



دورة تصنيع المواد الصيدلانية الفعالة: توسيع التفاعلات والتبلور وفصل البلورات وممارسات ICH Q7



دورة تصنيع المواد الصيدلانية الفعالة: توسيع التفاعلات والتبلور وفصل البلورات وممارسات ICH Q7

مقدمة:

دورة تصنيع المواد الصيدلانية الفعالة، من توسيع التفاعلات الكيميائية إلى التبلور وفصل البلورات وممارسات التصنيع الجيد وفق ICH Q7، دورة تمتد 5 أيام لفرق هندسة العمليات وكيمياء العمليات والإنتاج وجودة المادة الدوائية، وتنتهي بإعداد خطة عمليات وضوابط للمادة الفعالة في مصنع افتراضي. فالمصانع التي تبني قدرة محلية لإنتاج المواد الفعالة تخسر دفعات حين تكبر التفاعلات الطاردة للحرارة دون بيانات حرارية، أو يتبلور شكل بلوري غير مطلوب، أو تجفف الكعكة الرطبة خارج المواصفة، أو تكتشف الشوائب المفطرة متأخرة. ويتولى المشاركون تشغيل خطوات التخليق أو تصميمها أو إجارتها، ويفحصون عناصر مفاعلات وخطوط فصل وبيانات دفعات لحالات عملية. وتقدم كور كونسبت هذه الدورة.

أهداف الدورة:

- اختيار المسار التخليقي ومادة البدء للمادة الفعالة وتبريرهما بمعايير عدد الخطوات والخطورة ومصير الشوائب وأمن التوريد
- توسيع التفاعلات الدفعية من المختبر إلى المصنع بالاستناد إلى قياس حرارة التفاعل وسعة إزالة الحرارة والتحكم في معدل إضافة الكواشف
- تصميم التبلور بالتبريد وإضافة المذيب المضاد مع البذر وضبط فرط التشبع للحصول على الشكل البلوري وتوزيع حجم الجسيمات المستهدفين
- ضبط معاملات الترشيح وغسل الكعكة والطرء المركزي والمرشح المجفف بما يحقق حدود المذيبات المتبقية دون تحول الشكل البلوري أو التكتل
- بناء استراتيجيات ضبط الشوائب والمفطرة بالاعتماد على حجج التنقية وقواعد استرجاع المذيبات وفحوص أثناء التشغيل
- تطبيق ممارسات ICH Q7 وتصنيف الاحتواء للمركبات عالية الفاعلية على المعدات والتنظيف وإعادة المعالجة وإجازة الدفعات في مصنع المادة الدوائية

الفئة المستهدفة:

- فرق هندسة العمليات المسؤولة عن المفاعلات وأوعية التبلور ومعدات الترشيح والتجفيف في مصانع المادة الدوائية
- فرق كيمياء العمليات المسؤولة عن المسارات التخليقية وظروف التفاعل والتحقيق في الشوائب على النطاق التجريبي والإنتاجي
- فرق الإنتاج المسؤولة عن تشغيل حملات التخليق وتحميل الكواشف وتنفيذ سجلات الدفعات للمركبات الوسيطة والمواد الفعالة
- فرق جودة المادة الدوائية المسؤولة عن الإشراف على ممارسات ICH Q7 ومراجعة الانحرافات واتخاذ قرار تصريف الدفعات
- فرق الصحة والسلامة والاحتواء المسؤولة عن ضبط تعرض المشغلين أثناء مناولة المواد الدوائية عالية الفاعلية
- فرق المشاريع الفنية المسؤولة عن تشغيل مصانع المواد الفعالة الجديدة ومشاريع توطين المادة الدوائية

محاور الدورة:

اليوم 1: سلسلة توريد المادة الدوائية واختيار المسار التخليقي وخط الأساس للمصنع

- سلسلة القيمة للمادة الفعالة من مادة البدء إلى المادة الدوائية المعبأة
- معايير ICH Q11 لتحديد مادة البدء للمادة الفعالة وتبريرها
- تقييم المسارات التخليقية بعدد الخطوات والمردود ودرجة الخطورة
- تخطيط مصنع الدفعات متعدد الأغراض بعنابر المفاعلات وأجنحة الفصل
- مراجعة الوضع الحالي لمردود الحملات وأزمنة الدورات وإخفاقات الدفعات

اليوم 2: توسيع التفاعلات والسلامة الحرارية وضوابط كيمياء العمليات

- بيانات قياس حرارة التفاعل وحساب الارتفاع الحراري الكظوم
- سعة إزالة الحرارة في المفاعل المغلف مقابل معدل إضافة الكواشف
- التقليب وزمن الخلط وانتقال الكتلة في المفاعلات المبطنة بالزجاج
- سيناريوهات الانفلات الحراري وتوثيق أساس السلامة للعملية
- أخذ عينات الضبط أثناء التشغيل ومعايير نقطة نهاية التفاعل بجهاز HPLC

اليوم 3: التبلور وضبط الأشكال البلورية والترشيح والتجفيف

- منحنيات الذوبانية وعرض المنطقة شبه المستقرة لتصميم وعاء التبلور
- استراتيجية البذر ومنحنيات التبريد ومعدلات إضافة المذيب المضاد
- تحديد الأشكال البلورية بحيود الأشعة السينية للمساحيق XRPD والمسرعر التفاضلي DSC ومطيافية رامان
- غسل الكعكة وتصفيتها في المرشح المجفف من نوع نوتش وأجهزة الطرد المركزي
- نقاط نهاية التجفيف تحت التفريغ وفحص المذيبات المتبقية وطحن البلورات

اليوم 4: تنقية الشوائب واسترجاع المذيبات والاحتواء وممارسات ICH Q7

- حدود الشوائب العضوية وفق ICH Q3A ورسم خريطة مصير الشوائب
- تقييم الشوائب المطفرة وفق ICH M7 وحجج عامل التنقية
- فئات المذيبات المتبقية وفق ICH Q3C وقواعد إعادة استخدام المذيبات المسترجعة
- تصنيف نطاقات التعرض المهني والاحتواء بالعوازل للمواد الفعالة عالية الفاعلية
- متطلبات ICH Q7 لإعادة المعالجة وإعادة التشغيل والتنظيف وإجازة الدفعات

اليوم 5: جولة تفتيش ميدانية وإعداد خطة عمليات وضوابط المادة الفعالة

- جولة في عنبر مفاعلات لحالة عملية ومطابقتها مع سجلات السلامة الحرارية
- مراجعة بيانات دفعة تبلور لحالة عملية ظهر فيها انحراف في الشكل البلوري
- جولة في جناح المرشح المجفف والاحتواء لحالة عملية ومطابقته مع ICH Q7
- صياغة جدول معاملات العملية الحرجة وضوابط أثناء التشغيل
- استكمال خطة عمليات وضوابط المادة الفعالة ومناقشتها مع المشاركين

المهارات التي ستكتسبها:

- تقييم المسارات التخليقية
- تفسير بيانات قياس حرارة التفاعل
- تصميم عمليات التبلور
- توصيف الأشكال البلورية
- ضبط تشغيل المرشح المجفف
- تقييم مخاطر الشوائب المطفرة
- احتواء المركبات عالية الفاعلية
- الإشراف على ممارسات تصنيع المادة الدوائية

لماذا تحضر هذه الدورة:

- إعداد خطة عمليات وضوابط المادة الفعالة لمصنع افتراضي ورفعها إلى مدير المصنع ورئيس كيميائ العمليات ووحدة الجودة في الموقع
- تحديد ما إذا كان التفاعل قابلاً للتوسيع بأمان، أو دفعة التبلور قابلة للإجازة، أو المذيب المسترجع صالحاً لإعادة الاستخدام، استناداً إلى بيانات الحرارة والشكل البلوري والشوائب
- تجنب الحوادث الحرارية وإخفاقات الشكل البلوري والتجفيف خارج المواصفة واكتشاف الشوائب المطفرة متأخرة بما يوقف الحملات ويؤخر التوريد
- نقل أوراق حساب حرارة التفاعل وقوالب التبلور وجدول التنقية وقوائم تحقق الاحتواء إلى مهندسي المناوبات والكيميائيين الجدد

الخاتمة:

بعد العودة إلى المصنع يسلم المشاركون خطة عمليات وضوابط المادة الفعالة إلى مدير المصنع ورئيس كيميائ العمليات ووحدة الجودة في الموقع. وتعتمد هذه الجهات على الخطة في إقرار أساس السلامة للتفاعلات الموسعة، وتحديد حدود التبلور والتجفيف، والاتفاق على استراتيجية الشوائب وإعادة استخدام المذيبات، وتوزيع ضوابط الاحتواء على الخطوات عالية الفاعلية. وبعد أول حملة تنفذ وفق الخطة، تقارن الوحدة المردود ونتائج الشكل البلوري وبيانات المذيبات المتبقية ورصد التعرض بما ورد في الخطة، ثم تعدل جدول المعاملات حيث أخفقت الحدود.

الأسئلة الشائعة:

ما الذي يحتاجه المشاركون قبل دورة تصنيع المواد الصيدلانية الفعالة؟

يحتاج المشاركون إلى خبرة عملية في مهام التخليق أو الفصل أو الهندسة أو الجودة في مصنع كيميائي أو مصنع مادة دوائية، وإلى قراءة سجلات الدفعات والنتائج التحليلية. ويفترض إلمامهم بأساسيات الكيمياء العضوية وانتقال الحرارة، ويفيده إحضار بيانات تفاعل أو تبلور أو تجفيف مجهولة المصدر.

بم يختلف تصنيع المواد الصيدلانية الفعالة عن تصنيع الأشكال الصيدلانية النهائية؟

تصنيع المواد الصيدلانية الفعالة ينتج المادة الدوائية نفسها بالتخليق الكيميائي والتبلور والترشيح والتجفيف. أما دورات الأشكال النهائية فتبدأ من هذه المادة وتتناول الخلط وكبس الأقراص والتغليف والتعبئة، وتتناول دورات المستحضرات الحيوية زراعة الخلايا وتنقية البروتينات.

لماذا يهم ضبط الأشكال البلورية في تصنيع المواد الصيدلانية الفعالة؟

لأن الأشكال البلورية المختلفة للجزيء نفسه قد تذوب بمعدلات مختلفة فتغير أداء الدواء. وتعتمد الأشكال كل على حدة، لذا يضبط اختيار المذيب وفرط التشبع ومعدل التبريد والبذر لإنتاج الشكل المعتمد في كل دفعة.

ماذا يعود به المشارك من دورة تصنيع المواد الصيدلانية الفعالة؟

يعود المشارك بخطة عمليات وضوابط للمادة الفعالة في مصنع افتراضي، تضم ملخص السلامة الحرارية وجدول معاملات التبلور والتجفيف وخريطة تنقية الشوائب وقواعد إعادة استخدام المذيبات وقائمة تحقق الاحتواء، قابلة للتكييف مع حملات جهته.