

مقدمة الى التكنولوجيا الصيدلانية

د. احمد الجابري

Elements of the manufacturing process

عناصر العمليات التصنيعية

- Formula التركيبة: listing ingredients and their percentages
- Procedure الطريقة/الاجراء to manufacture the formula
- Equipment الالات to be used during manufacturing
- Personnel العاملين: people who run equipment and follow the procedure.

Extemporaneous dispensing vs. Mass

التحضير و الصرف الفوري بالمقارنة مع Production مع الانتاج الكمي

- Extemporaneous compounding is a small scale production of dosage forms prepared in community or hospital pharmacy .
انتاج على نطاق ضيق في صيدلية المجتمع او المستشفى .

Vs.

- Mass production of pharmaceutical dosage forms is based on large (commercial) scale performed in industrial pharmaceutical companies.
الانتاج الكمي من المنتجات الصيدلانية يعتمد على نطاق كبير او تجاري في الشركات الصيدلانية الصناعية.

تحديات الانتاج الكمي Challenges of mass production

1. Production requires large-scale equipment.

▪ الإنتاج يتطلب معدات/ الات مناسبة لنطاق واسع/كبير من الانتاجية

1. Production requires personnel with good knowledge of operation, maintenance, and calibration of the equipment.

▪ الإنتاج يتطلب وجود موظفين لديهم معرفة جيدة بتشغيل وصيانة ومعايرة المعدات

1. The dosage form must have long-term stability, because it may remain for long time on shelf and not prepared for the patients on order (as in extemporaneous compounding).

▪ يجب أن يكون للشكل الصيدلاني ثباتية طويلة الأمد ، لأنه قد يبقى لفترة طويلة على الرف (في المستودع او الصيدلية) وليس محضرا للمرضى بناءً على الطلب (كما هو الحال في التحضير الفوري).

1. Mass production is for many patients, which means that an error would have devastating effect on public health. Accordingly, the manufacturing process must be performed under strict quality control system that ensures that the manufacturing process leads to safe, effective and stable dosage forms.

■ الإنتاج الكمي يكون للكثير من المرضى ، مما يعني أن الخطأ سيكون له تأثير مدمر على الصحة العامة. وبالتالي يجب إجراء عملية التصنيع تحت نظام صارم لمراقبة الجودة يضمن أن عملية التصنيع تؤدي إلى أشكال صيدلانية آمنة وفعالة وثابتة.

تطوير المنتج Product development

1. Preformulation studies دراسات ما قبل التركيب (الدراسات التمهيديّة)
2. Optimization التحسين او الوصول الى الامثل
3. Scale up. زيادة المستوى او النطاق
4. Process validation التثبيت من صحة عملية التصنيع

1. Preformulation

□ Definition:

Preformulation is an investigation of physical and chemical properties of drug substance alone and when combined with excipients.

هو دراسة الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للمادة الدوائية لوحدها و بعد جمعها مع المواد المضافة

□ The objective of preformulation is:

to generate information useful in the development of a dosage form that is stable, bioavailable and can be mass produced.

للحصول على معلومات مفيدة في تطوير شكل صيدلاني بحيث يكون ثابت و متوافر حيويا و يمكن انتاجه كميا

2. Optimization

- ❑ Optimization consists in the precise determination of the best formula , افضل او امثل تركيبة التحديد الدقيق manufacturing process parameters عوامل عملية التصنيع and analytical methods طرق التحليل .
- ❑ In general, optimization is required for:
 - ➔ Formula (e.g. excipient levels)
 - ➔ Process (i.e. manufacturing process parameters)
 - ➔ Analytical method to test the formula

3. Scale up

- Definition: gradual increase of the size of the batch of a pharmaceutical dosage forms. الزيادة التدريجية حجم التشغيل of a
- As the batch size is increased, more problems are usually encountered during the manufacturing process. Such problems must be solved during the scale-up phase. يجب حل
هذه المشاكل اثناء طور رفع نطاق التصنيع

3. Scale up

- Scale up process is usually performed in three stages:
 - Laboratory batch التشغيلة المخبرية (1X – e.g. 3-5 kg of solid or semisolid, 3-5 L of liquids)
 - Laboratory pilot batch التشغيلة المخبرية التجريبية (e.g. 10X - 30-50 kg for solids and semisolids, 30-50 L for liquids)
 - Pilot production التشغيلة الانتاجية التجريبية (e.g. 100 X - 300-500 kg for solids and semisolids, 300-500 L for liquids)

4. Process validation التثبيت من صحة عملية التصنيع

- The objective of PV is to check for the stability and reproducibility of a process. للتأكد من ثباتية وقابلية اعادة العملية التصنيعية
- After a pilot production was reached and showed good characteristics during the scale up, validation is done by manufacturing several batches (minimum 3) at different times.
- بعد التوصل إلى إنتاج تجريبي وأظهر خصائص جيدة أثناء عملية رفع نطاق الانتاج يتم التثبيت من صحة العملية التصنيعية عن طريق تصنيع عدة تشغيلات (٣ على الأقل) في أوقات مختلفة.

4. Process validation التثبيت من صحة عملية التصنيع

- The manufactured batches should show low variability with respect to certain parameters (such as in the case of tablets: disintegration, dissolution and tablet hardness).
- يجب أن تظهر التشغيلات المصنعة تقلبًا منخفضًا فيما يتعلق ببعض العوامل (على سبيل المثال في حالة المضغوطات/الاقراص : التفتت ، الانحلال، وصلابة المضغوطات).

Departments of a pharmaceutical company الاقسام في الشركة الصيدلانية

- ❑ Research and Development (R&D) department. قسم البحث و التطوير
- ❑ Production department. قسم الانتاج
- ❑ Quality Control department (QC). قسم ضبط الجودة
- ❑ Quality Assurance department (QA). قسم تأكيد الجودة

R&D department

R&D department is usually based on two sections:

1. Product development section.

- It is responsible for the preformulation, optimization, scale up and stability studies.
- It usually has small scale laboratory and pilot plant for the scale up. The pilot plant uses the same equipment used for manufacturing in the production department but on a smaller scale.

■ يعتمد قسم البحث والتطوير عادةً على قسمين:

1. قسم تطوير المنتجات.

وهو مسؤول عن الدراسات التمهيديّة والتحسين زيادة النطاق و الثباتية عادة ما يكون لديها مختبر صغير النطاق ومصنع تجريبي. يستخدم المصنع التجريبي نفس المعدات المستخدمة في التصنيع في قسم الإنتاج ولكن على نطاق أصغر.

R&D department

2. Analytical method development section.

- It is responsible for the development of analytical testing procedures (e.g. analytical method development for drug assay).
- It carries out the work in analytical laboratories.

٢. قسم تطوير طرق التحليل.

- وهو مسؤول عن تطوير طرق الفحص التحليلية للمستحضر (على سبيل المثال ، تطوير الطريقة التحليلية لفحص كمية الدواء في المستحضر).
ينفذ العمل في هذا القسم في المختبرات التحليلية التابعة له.

قسم Production department الانتاج

□ This department is responsible for running the manufacturing processes on a large scale according to the formulation and procedure developed by the R&D department.

▪ هذا القسم مسؤول عن إدارة عمليات التصنيع على نطاق واسع وفقاً للتركيبية واجراءات التصنيع التي طورها قسم البحث والتطوير.

□ It has manufacturing rooms for milling, mixing, granulation, tableting etc. with large scale equipment to perform these tasks.

▪ لدى القسم غرف تصنيع للطحن ، والخلط ، التحبيب ، وكبس الأقراص... إلخ مع معدات كبيرة و مناسبة (واسعة النطاق) لأداء هذه المهام.

قسم ضبط الجودة QC department

- ❑ Responsible for sampling and testing the semi-finished and finished product.
 - مسؤول عن أخذ العينات وفحص المنتج شبه النهائي والمنتج النهائي.
- ❑ It has analytical labs with instruments (e.g. UVs and HPLCs) to run various tests.
 - لديها مختبرات تحليلية بأدوات (على سبيل المثال UVs و HPLCs) لاجراء فحوصات متنوعة.
- ❑ Test procedures developed by the R&D department (analytical method development section) are followed by the QC.
 - يتبع قسم ضبط الجودة طرق التحليل التي طورها قسم البحث والتطوير (قسم تطوير طرق التحليل)

قسم تأكيد الجودة QA department

- ❑ Responsible for making sure that the Good Manufacturing Practices (GMPs) are actually being applied.
- ❑ How does QA check that GMPs are followed?
 - ✓ By inspecting the practices followed during manufacturing.

■ مسؤول عن التأكد من تطبيق ممارسات التصنيع الجيد (GMPs) بالفعل داخل اقسام المصنع
كيف يتحقق قسم تأكيد الجودة أن ممارسات التصنيع الجيد يتم اتباعها
من خلال فحص الممارسات المتبعة أثناء التصنيع.

قسم تأكيد الجودة QA department

GMPs are guidelines that are translated into procedures that will ensure the product's quality during its manufacturing.

GMPs cover all elements of manufacturing process: personnel, raw material, equipment, documentation.

تعد ممارسات ممارسات التصنيع الجيد إرشادات يتم ترجمتها إلى إجراءات تضمن جودة المنتج أثناء التصنيع. تغطي ممارسات التصنيع الجيد جميع عناصر عملية التصنيع: الموظفون ، المواد الخام ، المعدات ، التوثيق .