

تضمین کیفیت و ارتباط آن با Qualification

دکتر محبوبه فروچی

شرکت داروسازی جابر ابن حیان

■ مقدمه

بعد از جنگ جهانی دوم صنایع تولیدی با هزینه‌های بیشتر و سود کمتر مواجه شدند، بازارهای عرضه کالا تنگ‌تر و رقابتی‌تر شدند و توسعه تکنولوژی نوین نیز این مساله را پیچیده‌تر نمود. در نهایت معلوم گردید که سعی در کنترل کیفیت پس از تولید محصول، بی‌فایده است و این واقعیت ملموس گردید که پیشگیری از معایب قبل از تولید، کم هزینه‌تر و کارآمدتر بوده و عملی ساختن آن موجب صرفه جویی‌های قابل ملاحظه می‌شود و بدین ترتیب تضمین کیفیت به وجود آمد که تاکید آن بر پیشگیری به جای ردیابی است.

■ کیفیت

به موازات تعاریف استانداردهای بین‌المللی، کیفیت عبارت است از کلیه خصوصیتی که یک محصول جهت نیازهای تصریح شده، باید دارا باشد. از این تعریف معلوم می‌شود که یک محصول باید از هر نظر قابلیت ارائه بهره‌مورد انتظار را داشته باشد.

تعیین مناسب بودن فرآورده‌های دارویی برای مصرف‌مورد نظر به وسیله موارد زیر تعیین می‌شود:

۱- اثربخشی آن‌ها در برابر ایمنی و سلامت بیمار بر اساس ادعایی که روی برچسب، نوشته شده و یا تبلیغ شده.

فراگیر صورت گیرد که در آن Q.A، GMP و Q.C متحد شوند. در این راستا کلیه مدارک می بایستی ثبت و نگهداری گردند. کلیه قسمت های سیستم Q.A باید دارای افراد شایسته و ذیصلاح باشد و نیز از بنیاد و اساس مناسب برخوردار بوده و ابزارآلات و امکانات کافی و موثر در اختیار داشته باشد. در یک سیستم Q.A مناسب، وسایل و تجهیزات اندازه گیری تاثیرگذار در کیفیت، باید نشانگر اندازه گیری صحیح آن ها مطابق با استانداردهای مرجع باشد. واحد تضمین کیفیت می تواند شامل بخش های مستندسازی، متروالوژی، بازرسی های داخلی و آموزش باشد.

■ مستندسازی

تهیه مدارک کیفی در یک سیستم کیفیت (Quality system) در جهت کنترل قرار دادن مدارک مربوط به سیستم کیفیت از وظایف واحد مستندسازی می باشد. صرف نظر از مستندسازی جهت ثبت یک داروی جدید، که شرایط خاص مربوطه را دارد پنج نوع مستندات در داروسازی وجود دارند:

- ۱- خط مشی مربوط به تهیه مدارک
- ۲- مشخصات شناسنامه های کیفی

۳- روش ها

۴- دستورالعمل ها

۵- سوابق

■ آموزش

آموزش فرآیندی است که در راستای اهداف خاصی تغییرات رفتاری مطلوب را در فراگیران

۲- مطابقت ویژگی ها در خصوص شناسایی، قدرت، خلوص و دیگر خصوصیات فرآورده.

■ تضمین کیفیت

تضمین کیفیت یعنی اطمینان حاصل کردن از کیفیت محصول به شکلی که مصرف کننده بتواند با اعتماد کامل آن را بخرد و برای مدت طولانی و در نهایت رضایت مورد استفاده قرار دهد.

■ اصول تضمین کیفیت

مسئولیت تضمین کیفیت به عهده سازنده است. اوست که باید مشتریان خود را با کیفیت محصولاتش راضی نگه دارد. در یک شرکت، مسئولیت تضمین کیفیت به عهده واحدهای طراحی و ساخت است و نه واحد بازرسی. واحد بازرسی محصولات را از نقطه نظر مشتریان بازرسی می کند و مسئولیتی در قبال تضمین کیفیت آن ندارد.

در یک کارخانه داروسازی، اصول QA تضمین کننده کیفیت محصولات دارویی بوده و اصول G.M.P را با سایر فاکتورهای تاثیرگذار در کیفیت دارو مرتبط می سازد.

■ دو وظیفه مهم بر عهده واحد تضمین

کیفیت قرار دارد:

۱- ممیزی کل سیستم (از تولید تا کنترل و توزیع)

۲- بهبود مستمر

برای رسیدن مطلوب و قابل اعتماد به این اهداف کیفی، می بایست یک طراحی جامع و

ایجاد کند. وظایف واحد مذکور به شرح زیر می باشد:

- ۱- خط مشی آموزشی شرکت
- ۲- نوع برنامه آموزشی در دسترس
- ۳- تقویم آموزشی
- ۴- آموزش افرادی که خود مسئول آموزشند
- ۵- تکرار آموزش
- ۶- آموزش در صورت تغییر در روش و یا تجهیزات
- ۷- روش های ارزیابی و اجرا
- ۸- ثبت آموزش ها به صورت رسمی و غیررسمی

■ بازرسی داخلی

بازرسی داخلی وظیفه ممیزی کلیه واحدهای تاثیرگذار در سیستم کیفیت را دارد.

■ مترولوژی

به طور خلاصه، مترولوژی علم اندازه گیری و اندازه گیری زبان علم است. واحد مترولوژی به دو بخش زیر تقسیم می شود:

- ۱- کالیبراسیون
- ۲- ولیداسیون

کالیبراسیون عبارت از کلیه اعمالی است که در ارتباط با تجهیزات و وسایل به کار می رود تا اطمینان حاصل شود که تجهیزات دارای همان خصوصیات مورد انتظار می باشند. گاهی کلمه ولیداسیون نیز به همراه کالیبراسیون به کار می رود تا مفهوم Qualification را گسترده تر نماید.

■ ارتباط واحد QA و Qualification

بر اساس اصول GMP کلیه وسایل و تجهیزات اندازه گیری تاثیرگذار در کیفیت مطابق با الزامات زیر مورد بررسی قرار می گیرند:

1. Installation Qualification
2. Operation Qualification
3. Performance Qualification

۱- کیفیت نصب و راه اندازی

(Installation Qualification)

بخش های IQ به شرح ذیل برای معتبرسازی قابل اجرا می باشد:

- تهیه لیستی از طرح ها و ترسیم تاسیسات
- شرح خدمات در ارتباط با نصب دستگاه ها
- تهیه لیستی از اجزای یدکی و اجزای تعویض شده قابل دسترس
- تهیه لیستی از دستورالعمل ها و سیستم های کنترل
- مراجعه به روش های اجرایی، آموزش کارکنان و برنامه ها و روش های تعمیر و نگهداری
- ثبت سایر روش ها مثل محافظت فولاد ضدزنگ
- کالیبره کردن روش های خاص و ضروری

۲- کیفیت عملکرد

(Operational Qualification)

مدارک OQ به شرح ذیل برای معتبرسازی قابل اجرا می باشد:

- روش های به کار رفته
- ثبت تغییرات به منظور تصحیح در امر

اساس این نتایج کنترل شود. در کشورهای صنعتی، سطح بالایی از اطلاعات مربوط به چگونگی عملکرد در برابر تجهیزات و دستورالعمل‌ها، آن‌ها را بر آن می‌دارد تا خود را با آخرین تکنولوژی‌ها تنظیم نمایند. اگرچه در پاره‌ای از مواقع در راستای اهمیت اندازه‌گیری، این مهم ممکن است به دست فراموشی سپرده شود، اما همیشه به خاطر داشته باشیم که:

همه چیز بر پایه "سنجش و ارزشیابی" استوار است

Everything is Based on Measurements

■ هدف از کالیبراسیون

۱- اطمینان حاصل کردن از دقت و درستی وسیله اندازه‌گیری با توجه به شاخص‌ها و معیارهای مشخص شده و تعیین شده

۲- تعیین خواص اندازه‌شناسی کالیبراسیون وسایل و تجهیزات باید مطابق با یک پروتکل از پیش تعریف شده، صورت پذیرفته و نتایج به دست آمده و استدلال‌های منتج، به صورت مشخص تهیه و نگهداری شوند. لازم به یادآوری است که به کارگیری هر روش و یا ماده که باعث تغییر در کیفیت محصول شود، نیاز به ولیداسیون جهت اطمینان از به کارگیری روش و یا ماده مورد نظر دارد. جهت روش اجرایی کار، نمایندگان Q.A با همیاری واحدهای ذیربط روش‌های مربوطه را مورد ارزیابی قرار می‌دهند. کلیه اطلاعات از نظر صحت مطالب و نحوه اجرای کار مورد بررسی قرار می‌گیرد تا پس از تایید

اجرا با دلایل کافی

- تکمیل معتبرسازی کامپیوتری (در جایی که قابل اجرا است)
- تکمیل روند آزمایش تجهیزات OQ

۳- کیفیت اجرا

(Performance Qualification)

بعد از مراحل IQ و OQ زمان PQ فرا می‌رسد. پروتکل PQ جهت معتبرسازی باید نوشته و تصویب شود. این پروتکل باید موارد زیر را دربرگیرد:

- توجه داشتن به استفاده بیش از یک اپراتور، بدون دادن آگاهی به آن‌ها
- معتبرسازی محصول و دستگاه
- گرفتن نمونه‌ها و آزمایش‌های انجام شده
- تعداد آزمایش‌های انجام شده

از جمله وظایف سیستم Q.A در یک کارخانه تولیدکننده دارو، اطمینان حاصل نمودن از کلیه کنترل‌های لازم بر روی مواد اولیه، تولیدات بینابینی و همچنین کنترل‌های حین تولید، انجام شده و کالیبراسیون و ولیداسیون‌های مربوطه است.

■ آیا کالیبراسیون امری ضروری است؟

هر گاه بر این باور باشیم که صنعت نمی‌تواند در رقابت با فرآیندهای اتوماتیزه مقابله کرده و از روش دستی (Manual) استفاده نماید، در نتیجه باید بپذیریم که این فرآیندها باید با روش‌های پیشرفته اتوماتیک کنترل شوند و اطلاعات به صورت نتایج اندازه‌گیری، به دست آمده و پروسه نیز بر

تایید می‌شود. توسط این روند می‌توان اطمینان حاصل نمود که نتایج به دست آمده برای نمونه‌ها و استانداردهای مشخص آزمایشگاهی مشابه نتایج نمونه‌های مجهولی خواهد بود که ممکن است به صورت روتین مورد آزمایش قرار گیرد. به عبارت دیگر طراح یک روش با انجام عملیات معتبرسازی از تعمیم آن تا محدوده تعریف شده اطمینان حاصل می‌کند.

در حقیقت طراحی یک روش و معتبرسازی آن، دو فرآیند وابسته به یکدیگر می‌باشند یعنی لازمه طراحی یک روش خوب انجام عملیات معتبرسازی مطلوب آن است. به منظور اطمینان از روند صحیح معتبرسازی رعایت نکات ذیل پیشنهاد می‌شود:

در ابتدا هدف از طراحی روش و معیارهای رد یا قبول نتایج به دست آمده تعریف شود.

به طور مثال اگر روش آنالیز قرار است برای آنالیز کیفی وجود یا عدم وجود یک ناخالصی در یک ماده طراحی شود دیگر لازم نیست که روش از نظر خطی بودن در یک محدوده وسیع معتبرسازی شود. یا اگر هدف از طراحی روش فقط به کار بردن روش یا استفاده از یک دستگاه خاص از یک تولیدکننده مشخص و در یک آزمایشگاه مشخص باشد دیگر لازم نیست در عملیات معتبرسازی، روش توسط انواع دستگاه‌ها و در آزمایشگاه‌های مختلف مورد آزمایش قرار گیرد. قبل از آن که اقدام به معتبرسازی یک روش شود باید از عملکرد صحیح دستگاه‌ها و لوازمی که با آن روش طراحی می‌شود اطمینان حاصل شود. به خصوص مشخصه‌هایی از دستگاه‌ها که در

به فرم‌های تعیین شده منتقل گردد. روش اجرایی مذکور پس از تصویب در کمیته Q.A، قابل اجرا می‌باشد. ارزیابی استانداردهای مرجع مورد نیاز نیز از جمله وظایف این کمیته می‌باشد. جهت روش اجرایی کار، نمایندگان Q.A با همیاری واحدهای مربوطه، مراحل و نتایج کار را ثبت می‌نمایند. کلیه اطلاعات از نظر صحت و نحوه اجرای کار مورد بررسی قرار می‌گیرد تا پس از تایید، به فرم‌های تعیین شده منتقل گردد. یک نسخه از مدارک مربوط به کالیبراسیون در واحد Q.A بایگانی می‌شود.

■ ولیداسیون

روش‌هایی که مطابق با آخرین فارماکوپه‌های موجود باشند نیازی به ولیداسیون ندارند، اما اگر پارامترهایی در شرایط کار تغییر کند، در آن صورت معتبرسازی روش با شرایط جدید لازم خواهد بود. واحد ولیداسیون شرکت جابرابن حیان دو وظیفه مهم را بر عهده دارد:

1. Procedure validation
2. Method validation

■ در این مقاله به بررسی validation method می‌پردازیم.

1. Analytical method Validation
2. Validation of sterility test

■ Analytical method Validation

عملیاتی است که در آن یک روش آنالیز جهت هدف مورد نظر مورد ارزیابی قرار گرفته و

انجام پذیرد یعنی جداسازی و شناسایی مطلوب مخلوط استانداردها به دست آید.

۲- دقت روش با استفاده از زمان احتباس پیکها و سطح زیر منحنی پیکها محاسبه شود.

۳- خطی بودن، محدوده قابل اندازه گیری LOQ، محدوده شناسایی LOQ و محدوده آنالیز (Range) مشخص گردد.

۴- انتخابی بودن روش با استفاده از نمونه های واقعی انجام پذیرد.

۵- صحت روش در غلظت های مختلف محاسبه شود.

۶- Ruggedness یا مطالعات بین آزمایشگاهی انجام پذیرد.

همان طور که مشاهده می شود مواردی که نیاز به صرف زمان بیشتری دارند، مانند صحت و Ruggedness، در مراحل پایانی قرار داده شده است. برخی پارامترهای ۲ تا ۵ را نیز می توان هم زمان انجام داد. به طور مثال وقتی که دقت روش با استفاده از سطح زیر منحنی پیک های مربوط به غلظت های مختلف اندازه گیری می شود می توان از همین داده ها برای خطی بودن روش نیز استفاده نمود.

نکته بسیار مهم قبل از انجام عملیات معتبرسازی، تهیه لیست کاملی از معیارهای قابل قبول برای یک روش است که باید مورد توافق طراح روش و شرکت یا فرد استفاده کننده از روش قرار گیرد. به عبارت دیگر، قبل از طراحی روش، باید انتظارات طرفین از یکدیگر کاملاً مشخص شود. به طور مثال مشخص گردد که غلظت هدف چیست، آیا یک نوع ستون و

روش آنالیز اهمیت دارند. مثلاً اگر در روش آنالیز حد آشکارسازی (Detection limit) مهم است لذا دستگاه از نظر نوع دتکتور و عملکرد آن باید به دقت کنترل شود.

هر گونه ماده ای که در روش آنالیز به کار می رود، مانند مواد شیمیایی و استانداردها باید از نظر کیفیت و خلوص به دقت کنترل شوند.

اگر هیچ اطلاعاتی در مورد روشی که قرار است طراحی شود وجود نداشته باشد، بهتر است یک بار روش به صورت آزمایش مقدماتی مورد بررسی قرار گیرد تا به صورت تقریبی محدوده های دقت و حد آشکارسازی و غیره مشخص شود. همچنین اگر در آزمایش های اولیه مشخص شد که مشکلی در روش، دستگاه یا عوامل دیگر وجود دارد باید قبل از عملیات معتبرسازی هر گونه تصحیح لازم جهت رفع مشکلات به عمل آید. به طور مثال در روش کروماتوگرافی مایع انتخابی بودن روش یا Selectivity تحت تاثیر نسبت ترکیبات فاز متحرک می باشد برای اندازه گیری کمی، فاکتور جداسازی بین دو پیک باید $2/5$ یا بیشتر باشد. اگر در مطالعات اولیه مشخص شد که دو پیک قدرت جداسازی کمتری دارند، باید قبل از عملیات معتبرسازی با تغییر ترکیبات فاز متحرک یا نسبت آن ها به قدرت جداسازی مطلوب رسید.

هر چند که راهنمای رسمی در مورد مراحل مختلف معتبرسازی وجود ندارد ولیکن بر اساس تجارب به دست آمده این مراحل به صورت ذیل پیشنهاد می گردد.

۱- انتخابی بودن روش در مورد استانداردها

دستگاه قرار است استفاده شود؟ دقت و صحت مورد نظر چقدر باید باشد؟ RSD قابل قبول در چه محدوده قرار دارد؟

■ محتویات گزارش معتبرسازی

گزارش معتبرسازی باید شامل موارد ذیل باشد:

- هدف، کاربرد و نوع روش
- مشخص نمودن نوع ترکیبات و ماتریکس نمونه
- جزییات مواد شیمیایی یا استاندارد و آماده کردن نمونه ها
- ذکر کامل روش هایی که برای مواد شیمیایی و استانداردها به کار برده شده.
- نکات لازم جهت رعایت اصول ایمنی
- پارامترهای روش
- پارامترهای بحرانی مورد نظر در آزمون Robustness.
- لیست دستگاه ها و عملکرد آن ها مانند ابعاد سل، محدوده دمای ستون و غیره
- جزییات چگونگی انجام محدوده آزمایش ها شامل آماده کردن نمونه ها و غیره
- روش های آماری و محاسباتی
- روش هایی که برای کنترل کیفی به صورت روتین انجام می شود.
- منحنی ها، طیف ها، کروماتوگرام ها
- محدوده های قابل قبول روش
- معیارهای لازم جهت معتبرسازی مجدد
- شخصی که روش اولیه را معتبرسازی و طراحی کرده است
- خلاصه، بحث و نتیجه گیری

■ معتبرسازی مجدد Revalidation

معتبرسازی مجدد زمانی صورت می گیرد که روش تغییر کند و یا پارامتر جدیدی خارج از محدوده تعریف شده قبلی مطرح گردد. مثلاً فرض می کنیم که محدوده تعریف شده دمای ستون HPLC در روش معتبر شده، بین ۳۰ و ۴۰ درجه سانتی گراد است. حال اگر به هر علتی قرار باشد توسط این روش در دمای ستون ۴۴ درجه سانتی گراد آنالیزی صورت پذیرد، روش فوق باید معتبرسازی مجدد شود. به همین صورت اگر ماتریکس نمونه و یا نوع دستگاه تغییر نماید این عملیات باید مجدد انجام گیرد. مثلاً اگر پمپ HPLC که حجم تاخیری ۵ میلی لیتری داشته با پمپ جدیدی که حجم تاخیر آن فقط ۰/۵ میلی لیتر است جایگزین شده باشد، روش مورد نظر با پمپ جدید باید معتبرسازی مجدد شود.

■ ولیداسیون آزمایش های سترونی

Validation of sterility test

روش های فارماکوپه ای به تنهایی برای اطمینان از سترون بودن یا سترون شدن یک سری ساخت از فرآورده کافی نمی باشد و مطابق با روش های تعریف شده در فارماکوپه های معتبر باید مورد معتبرسازی قرار گیرد. معتبرسازی مطابق با اصول GMP به منظور تضمین کیفیت ضروری است. قبل از انجام آزمایش سترونی برای یک فرآورده، باید اطمینان حاصل شود که هر گونه خاصیت ذاتی مهار رشد باکتری ها و قارچ ها در فرآورده مورد آزمایش اثری روی قابلیت

۲- تعیین مقدار موثر و مناسب بتالاکتاماز در محیط کشت (در مورد پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها).

۳- اطمینان از این که هر گونه خاصیت ذاتی مهار رشد باکتری ها و قارچ ها در فرآورده مورد آزمایش اثری روی قابلیت اعتماد آزمایش ندارد.
۴- نوع فیلتر مورد استفاده (مقایسه لبه هیدروفوبی و لبه غیر هیدروفوبی).

■ آزمایش قابلیت رشد

میکروارگانیزم ها در محیط های کشت (Growth promotion test)

برای انجام ولیداسیون استریلیتی تست، از ۲ محیط کشت تیوگلیکولات مایع و سوی بین کازئین دایجست استفاده می شود.

■ تعیین مقدار مناسب بتالاکتاماز در

محیط کشت (در مورد پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها)

قبل از انجام ولیداسیون استریلیتی تست،

اعتماد آزمایش ندارد و روش آزمایش طراحی شده برای استفاده در مورد آن فرآورده مناسب است. به عبارتی باید روش آزمایش استریلیتی معتبر و ارزیابی گردد و برای اطمینان از این که خاصیت Bacteriostatic و Fungistatic فرآورده قبل از دوره انکوباسیون خنثی گردیده است، تست های ولیداسیون صورت می گیرد.

هدف اصلی از ولیداسیون روش ها، به دست آوردن شواهد و مدارکی است که قابل اعتماد بودن نتایج به دست آمده را تایید کند، که در نهایت موجب دستیابی به محصول با کیفیت بالا می شود.

اهدافی که در ولیداسیون آزمایش های سترونی مد نظر قرار می گیرد، فاکتورهایی است که بر اعتبار آزمایش تاثیر گذارند، که عبارتند از:

۱- بررسی کیفیت محیط های کشت (به عبارتی تعیین قابلیت رشد میکروارگانیزم ها در محیط های کشت).

جدول ۱- میکروارگانیزم های آزمایشی مناسب برای استفاده در آزمایش قابلیت رشد میکروارگانیزم ها در محیط های کشت و آزمایش های ولیداسیون برای فعالیت Bacteriostatic و Fungistatic فرآورده

درجه حرارت (°C)	سویه	میکروارگانیزم	محیط
۳۲/۵ ± ۲/۵	PTCC 1112	استافیلوکوکوس اورئوس	تیوگلیکولات مایع
۳۲/۵ ± ۲/۵	PTCC 1074	سودوموناس آئروژینوزا	سوی بین کازئین دایجست
۲۲/۵ ± ۲/۵	PTCC 1023	باسیلوس سوبتیلیس	
۲۲/۵ ± ۲/۵	PTCC 5027	کاندیدا آلبیکنس	
۲۲/۵ ± ۲/۵	PTCC 5011	آسپرژیلوس نیجر	

■ آزمایش‌های ولیداسیون برای فعالیت Bacteriostatic و Fungistatic فرآورده

روش آزمایش استریلیتی باید معتبر گردد. برای اطمینان از این که خاصیت Bacteriostatic و Fungistatic فرآورده قبل از دوره انکوباسیون خنثی گردیده است، تست‌های ولیداسیون صورت می‌گیرد.

باید مقدار مناسب بتالاکتاماز موجود در محیط کشت که برای غیر فعال کردن مقدار پنی‌سیلین یا سفالوسپورین موجود در نمونه آزمایشی کافی باشد، تعیین گردد. به عبارت دیگر، تعیین مقدار موثر بتالاکتامازی که می‌تواند پنی‌سیلین یا سفالوسپورین موجود در محیط کشت را خنثی کند تا میکروارگانیزم موجود در آن قادر به رشد باشد، صورت گیرد.

منابع

1. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for pharmaceutical Preparations. Thirty-Second report. Geneva, World Health Organization, 1999: 1479 (WHO Technical Report Series No. 823)
2. Good manufacturing practices for medicinal products in the European Community. Brussels, Commission of the European Communities, 1992.
3. Pharmaceutical Quality Group Monograph No.8.
4. Pharmaceutical Documentation Monograph.
5. The Pharmaceutical Quality Group of Quality assurance (1995).
6. Validated Cleaning Technologies for pharmaceutical Manufacturing, Destin A. Leblanc, 2000.
7. Cleaning Validation, The Pharmaceutical Quality Group of The Institute of QA 1999.
8. Cleaning Validation Guidance (APIC) December 2000.
9. FDA Basic Drug School, February 2004. Destin A. Leblanc.
10. United States Pharmacopoeia (USP 26).
11. British Pharmacopoeia (BP 2000).
12. TGA guidelines for sterility testing of therapeutic goods. 2002. Commonwealth Department of Health and Ageing.
13. PIC/S. Draft Recommendation on Sterility Testing. 1999. Pharmaceutical Inspection Convention.
14. Black, J. G. (1999): Microbiology principles and exploration. 4th edition. Prentice Hall Upper Saddle River, New Jersey.
15. Cortes, A. Sandino, C. Arias, J. 2003. Validation de la prueba de esterilidad para vacunas virales preparadas en vehiculos oleoso y acuoso. Revista De La Facultad De Farmacia. 45: 36.