

«پایش فرآورده‌های دارویی تولید شده»

دکتر رامین رادمنش^۱، دکتر سعداله پرویزی^۱
دکتر امین مطلبی قمی^۱، دکتر شکوفه نیک‌فر^۳

۱. اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر
۲. گروه اقتصاد و مدیریت دارو، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. مرکز تحقیقات آزمایشگاهی غذا و دارو

مستقل از بازار، گزارش‌های واحدهای درمانی میزان مصرف و بالاخره ماهیت درمانی، داروهای موجود در بازار را اولویت‌بندی و نسبت به ارزیابی آن‌ها طی قراردادهای منعقد شده با محققان مستقل دانشگاهی و یا شرکت‌های تحقیقاتی مبادرت نموده است و از نتایج آن می‌توان به اصلاح فرمولاسیون در بعضی از محصولات دارویی اشاره کرد که در آن‌ها مشکلاتی مشاهده شده بود.

در راستای اهداف فوق و با نگاهی ویژه به کارایی درون‌تنی داروها که متأثر از سرشت فارماکوکینتیک آن‌ها بوده و آن هم به نوبه خود بازتابی از فراهمی زیستی مناسب دارو در بیماران است، این واحد در یک برنامه مرحله‌بندی شده، گروهی از فرآورده‌های موجود در بازار دارویی ایران را به

در مقاله قبلی به بیان کلیات و ضرورت‌های مراقبت‌های نظام دارویی پرداخته شد. در این شماره به بررسی این مراقبت‌ها در ایران و ضوابط آن اشاره می‌گردد.

بدون شک، پایش کیفیت فرآورده‌های دارویی تولید شده، پس از ورود به بازار یکی از راه‌کارهای مؤثر و بلکه ضروری در راستای نیل به هدف متعالی صنعت داروسازی پویا و رضایتمندی مصرف‌کنندگان نهایی این فرآورده‌ها می‌باشد. واحد کنترل کیفی در اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر، از بدو شکل‌گیری، آزمون‌های کنترل کیفی پس از ورود به بازار (PMQC Post Marketing Quality Control) را در دستور کار خود قرار داده و در موارد متعددی به تناسب شکایات موجود، مشاهدات

آزمایش‌های کنترل کیفی اعمال می‌گردد تا در مورد ایمنی و کارایی درمانی دارو اطمینان حاصل گردد. در کشور ما نیز که از صنعت داروسازی رو به رشدی برخوردار است، لزوم وضع و اعمال آیین‌نامه‌های برای بررسی کیفیت فرآورده‌های تولید شده توسط کارخانجات داخلی کاملاً احساس می‌گردد. بدین منظور، ضوابط مربوط تدوین و برای اجرا به کلیه کارخانجات داروسازی و نهادهای ذیربط ابلاغ گردید:

□ اهداف

- مطابقت مشخصات فرآورده موجود در بازار دارویی کشور با موازین فارماکوپه‌های رسمی بین‌المللی
- انعکاس نقایص احتمالی فرآورده‌های بررسی شده به شرکت‌های سازنده یا واردکننده
- ارائه راه‌کارهای مناسب برای بهبود کیفیت فرآورده‌ها

□ اولویتهای

- در انتخاب دارو و شکل دارویی که باید مورد بررسی قرار گیرد، اولویتهای ذیل مدنظر می‌باشند:
- داروهای دارای قدرت اثر (Potency) بالا
- داروهای با دوز درمانی پایین
- داروهای با شاخص درمانی پایین
- داروهایی که براساس آمار موجود و اولویتهای نظام بهداشتی - درمانی کشور، دارای میزان مصرف بالایی هستند.
- وجود گزارش‌های مستند مبنی بر نقایص کیفی فرآورده
- وجود گزارش‌های متعدد مبنی بر بروز عوارض

لحاظ تعدد شکایات واصله از عدم کارایی بالینی و فور مصرف و یا کاربرد در موارد خاص را انتخاب و در یک برنامه مستقل از کارخانه تولیدکننده، از بازار جمع‌آوری و مورد ارزیابی هم‌ارزی زیستی قرار می‌دهد. این ارزیابی عموماً به‌صورت انعقاد قرارداد فیمابین اداره کل نظارت بر امور دارو و محققان مجرب دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور انجام می‌شود.

■ ضوابط مطالعات کنترل کیفی داروها پس از ورود به بازار (PMQC)

حصول کیفیت مناسب محصولات دارویی و تداوم آن در طول عمر قفسه‌ای فرآورده در زمره مهمترین اهداف کارخانجات داروسازی دنیا می‌باشد. در این راستا، ضمن اعمال مقررات خاص و دقت‌های لازم برای تضمین کیفیت فرآورده دارویی در کلیه مراحل خطوط تولید و بسته‌بندی، محصول دارویی تولید شده پس از اتمام این مراحل و ورود به بازار مصرف نیز مورد آزمایش‌های کنترل کیفیت (PMQC) قرار می‌گیرد تا مطابقت مشخصات آن با فارماکوپه‌های معتبر و مورد پذیرش بین‌المللی بررسی گردد.

براساس اصول پایه‌ای داروسازی، فرض بر این است که کلیه مشخصات فیزیکوشیمیایی و بیولوژیک یک فرآورده در طول عمر قفسه‌ای (SHELF LIFE) آن، در محدوده قابل قبول باقی می‌ماند. با این حال، برای حصول اطمینان بیشتر و نیز ارزیابی اثرات عوامل مختلف مربوط به زمان و محیط نگهداری بر روی خصوصیات فرآورده‌ها در مراحل مختلفی از طول عمر مفید دارو

ناخواسته دارویی

■ وجود گزارش‌های مبنی بر بروز عوارض جانبی غیرمتعارف برای دارو

■ وجود گزارش‌های مبنی بر عدم اثربخشی و کارایی درمانی مناسب دارو

■ داروهایی که در آن‌ها نسبت مواد جانبی به ماده موثره زیاد است.

■ داروهایی که برای شرایط بیماری حاد تجویز شده و نیاز به پاسخ درمانی مطمئن دارند.

■ داروهایی که دارای ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی خاص (حلالیت اندک در آب، احتمال ناپایداری احتمال بروز تغییرات ظاهری در فرآورده دارویی و احتمال بروز ناسازگاری داروساختی با بیولوژیک بین ماده موثره و جانبی) هستند.

■ محصولات دارای رهش کنترل شده

■ فرآورده‌هایی که به دلایل خاص علمی - اجرایی ضرورت انجام آزمون‌های PMQC بر روی آن‌ها از سوی اداره کل نظارت بر امور دارو تشخیص داده می‌شود.

تبصره ۱: منابع تهیه گزارش‌ها شامل شرکت‌های پخش، داروخانه‌ها، پزشکان، مراکز بهداشتی - درمانی، بیمارستان‌ها و مصرف‌کننده (بیمار) می‌باشند.

تبصره ۲: کلیه نمونه‌ها باید به صورت دست نخورده (INTACT) جمع‌آوری شوند.

□ نمونه‌برداری

پس از انتخاب دارو و شکل دارویی برای آزمون‌های PMQC، برحسب مورد از فرآورده دارویی موجود در بازار، نمونه جمع‌آوری می‌شود. نمونه‌برداری همواره از مکان‌هایی صورت می‌گیرد

که فرآورده در شرایط قید شده بر روی برچسب آن، نگهداری شده باشد و تا زمان انجام آزمایش‌ها نیز در شرایط مندرج بر روی برچسب نگهداری می‌شود.

نکات زیر در مورد نمونه‌برداری باید مورد توجه قرار گیرند:

■ اگر نقایص گزارش شده، از شماره سری خاص در دسترس باشد، نمونه‌برداری در درجه اول از همان سری تولیدی در شرایط مطلوب انجام می‌شود و در صورت لزوم سری‌های ساخت دیگر در گام بعدی نمونه‌برداری می‌گردند.

■ اگر هدف از آزمون‌های PMQC کنترل کیفی فرآورده باشد، نمونه‌های تهیه شده باید پوشش مناسبی را از لحاظ دوره عمر مفید دارو ایجاد نمایند. به عبارت دیگر، نمونه‌ها باید شاخص کل فرآورده‌های موجود در بازار باشند.

■ اگر هدف از آزمایش‌ها بنا به صلاح دید کارشناسان اداره کل نظارت بر امور دارو، تحقیق بر روی کیفیت محصول دارویی موجود در بازار باشد، از سه سری ساخت مختلف حتی‌المقدور مربوط به زمان‌های ابتدا، وسط و انتهای عمر قفسه‌ای دارو نمونه‌برداری انجام می‌گیرد.

■ تعداد نمونه‌ها برای هر سری ساخت براساس آزمایش‌های مورد نیاز آن دارو و شکل دارویی تعیین می‌شود.

■ به دلیل تنوع شرایط اقلیمی کشور، نمونه‌برداری حتی‌الامکان از ۲ تا ۴ منطقه آب و هوایی مختلف صورت می‌گیرد.

تبصره ۱: منابع تهیه نمونه شامل انبار شرکت‌های پخش، انبار و قفسه‌های داروخانه‌های خصوصی و

غیرخصوصی می‌باشد.

تبصره ۲: نمونه‌برداری توسط کارشناسان اداره کل نظارت بر امور دارو انجام می‌شود.

تبصره ۳: نمونه‌ها باید به صورت محصول دست نخورده (INTACT) از مکان‌های دارای شرایط مندرج در برچسب جمع‌آوری شده و تا زمان انجام آزمایش‌های در شرایط قید شده نگهداری شوند.

تبصره ۴: نمونه‌های موجود در انبار شرکت تولیدکننده که در شرایط مطابق مندرجات برچسب دارو نگهداری می‌شوند و در صورت لزوم، به‌عنوان نمونه‌های شاهد مورد استفاده قرار می‌گیرند.

□ آزمایش‌ها

برای انجام آزمایش‌ها کنترل کیفیت بر روی فرآورده، موارد ذیل باید مدنظر قرار گیرند:

انتخاب آزمایش‌های مورد نیاز برای یک فرآورده خاص، براساس فارماکوپه(های) معتبر و یا در صورت فارماکوپه‌ای نبودن فرآورده، براساس برگ آنالیز محصول نهایی کارخانه سازنده صورت می‌گیرد.

تبصره ۱: مبنای انجام هر آزمایش، فارماکوپه قید شده در برگ آنالیز محصول نهایی کارخانه سازنده برای آن آزمایش است.

تبصره ۲: در صورت عدم اعتبار یا تناسب منبع قید شده برای آزمایش‌های، این امر توسط آزمایشگر با حضور نمایندگان اداره کل نظارت بر امور دارو و کارخانه مربوط مطرح و در خصوص تغییر منبع تصمیم‌گیری می‌شود.

تبصره ۳: در صورت بروز مشکلات خاص در مورد یک محصول، انتخاب نوع آزمایش‌ها و منبع مورد استفاده به عهده آزمایشگر با هماهنگی اداره

کل نظارت بر امور دارو می‌باشد.

تبصره ۴: در صورتی که آزمایشگر انجام آزمایش‌هایی غیر از موارد مندرج در برگ آنالیز محصول را در مورد یک فرآورده ضروری تشخیص دهد، با هماهنگی و تأیید اداره کل نظارت بر امور دارو قابل انجام است.

□ آزمایشگاه

■ محل، شرایط و امکانات مورد نیاز برای انجام آزمایش‌های مورد نظر، باید به تأیید بازرسان اداره کل نظارت بر امور دارو رسیده باشد.

■ آزمایش‌های کنترل کیفیت، باید الزاماً در محلی غیر از محل ساخت فرآورده مورد آزمون انجام شوند.

□ آزمایشگر

آزمایشگر باید واجد شرایط ذیل باشد:

■ دارا بودن مدرک دکترای عمومی داروسازی و Ph.D. در یکی از رشته‌های مرتبط با موضوع **تبصره ۱:** افراد داروساز شاغل به تحصیل در دوره‌های Ph.D. مرتبط با موضوع، می‌توانند با رعایت شرایط و ضوابط این آزمایش‌ها را انجام دهند.

تبصره ۲: در شرایط یکسان، متخصصان و دستیاران رشته داروسازی در اولویت قرار دارند.

■ آشنایی کافی با فرمولاسیون و تولید فرآورده‌های دارویی

■ دارا بودن تجربه و توان کافی در زمینه کنترل کیفی داروها

□ گزارش

گزارش نتایج آزمایش‌های PMQC حداکثر تا پایان تاریخ ذکر شده در قرارداد مطالعه کنترل

- کیفی دارو باید توسط آزمایشگر تنظیم و به اداره کل نظارت بر امور دارو ارسال گردد. این گزارش شامل موارد ذیل است:
 - نام دارو و شکل دارویی و مقدار ماده (مواد) موثره دارویی
 - نوع آزمایش‌ها
 - روش کار و مواد و معرف‌های مورد استفاده برای هر آزمایش
 - دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده
 - جدول خلاصه نتایج شامل:
 - ۱- ویژگی‌های مورد نظر (Specifications)
 - ۲- محدوده نتایج مورد قبول (Standard limits)
 - ۳- نتایج آزمایش بر روی نمونه فرآورده
 - ۴- مرجع هر آزمایش (نام و تاریخ انتشار فارماکوپه و ...)
 - ۵- نظریه نهایی در مورد هر آزمایش (قبول یا رد)
 - ۶- کلیه مدارک و اطلاعات خام (طیف‌ها کروماتوگرام‌ها و ...)
- پیشنهادهای آزمایشگر
- محل انجام آزمایش‌ها
- نام و درجه علمی و امضا آزمایشگر
- گزارش آزمون PMQC پس از ارایه به اداره کل نظارت بر امور دارو، مورد ارزیابی کارشناسی قرار گرفته و به اطلاع کارخانه سازنده خواهد رسید. در صورت عدم انطباق فرآورده با موازین فارماکوپه‌ای، کل سری ساخت مربوط به نمونه‌های مورد آزمایش از بازار دارویی کشور بلافاصله جمع‌آوری شده و جهت بررسی تمام سری‌های ساخت فرآورده موجود در بازار نمونه‌هایی از دو سری ساخت متفاوت، ترجیحاً انتخاب شده از دو مقطع متفاوت از عمر مفید دارو مجدداً مورد آزمایش قرار می‌گیرد که در صورت عدم انطباق دو سری آزمون از مجموع سه سری اداره کل نظارت بر امور دارو، کارخانه سازنده و شرکت توزیع‌کننده را در اسرع وقت در جریان قرار داده تا نسبت به جمع‌آوری کل محصول موجود در بازار اقدام نمایند.

