



# مدیریت کیفی خطر در صنایع داروسازی

دکتر مجتبی سرکندی

است تا اطمینان حاصل گردد که محصول دارویی فاقد آلودگی متقاطع می‌باشد یا اشتباه خطرناکی در تولید آن وجود ندارد و در نتیجه، از خطر نهفته در تولید دارو کاسته شود. بنابراین، cGMP بخشی از فعالیت‌های QA می‌باشد که باعث اطمینان خاطر از آن می‌گردد که محصولات دارویی با کیفیت استاندارد به طور مرتب تولید و کنترل می‌گردند و براساس نظر مراجع ذی‌صلاح قانون‌گذار دارویی برای مصرف جهت مقاصد درمانی مناسب هستند. همان‌گونه که ذکر گردید، مفاهیم پایه GMP، QA و کنترل کیفیت با یکدیگر ارتباط دارند (۴). به طور آشکار، یک سیستم کیفیت مستحکم و خوب تعریف شده بیانگر توقع‌های اساسی مراجع ذی‌صلاح دارویی می‌باشد.

به طور کلی، تضمین کیفیت [Quality (QA) Assurance] در صنایع دارویی مجموعه‌ای از تمام فعالیت‌ها، روش‌ها و مسؤولیت‌های لازم برای حصول اطمینان از آن است که دارویی به دست بیمار برسد تا ایمن، موثر و دارای کیفیت استاندارد باشد. در صنایع دارویی، QA یک مفهوم گسترده دارد و تمامی عواملی را پوشش می‌دهد که به تنهایی یا در مجموع بر کیفیت نهایی دارو اثرگذار هستند (۵-۱).

قوانین کنونی فرآیند بهینه تولید [Current Good Manufacturing Practice (cGMP)] مجموعه‌ای از توصیه‌هایی است که تولیدکنندگان باید این اقدام‌ها را از پیش، به منظور سلامت مصرف‌کنندگان، انجام دهند (به زور قانون!). استفاده از GMP به خاطر آن

در سال ۲۰۱۱، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) راهنمایی در مورد فرآیند معتبرسازی منتشر کرد که در حقیقت روز آمد شده سند مربوط به سال ۱۹۸۷ و در برگیرنده پیشرفت‌هایی در زمینه تفکر و فناوری تولید بود. این توصیه‌ها سه مرحله را که توسط فرآیند معتبرسازی پوشش داده می‌شوند یعنی فرآیندهای طراحی، کیفی‌سازی و تایید را دربرمی‌گیرند.

در سال‌های اخیر، دستورالعمل‌های متعددی بر اساس نیاز توسعه فناوری صنایع و برای هماهنگ‌سازی جهانی قوانین GMP کشورهای مختلف در سرتاسر جهان بازبینی شده است. تمایل‌های کنونی تغییر در عرصه GMP نشان می‌دهد که نکات ضروری باید به طور جهانی مدنظر قرار گیرند (جدول ۱).

علی‌رغم تداوم تلاش‌ها جهت هماهنگ‌سازی تولیدکنندگان از اختلاف‌ها آگاه هستند. به عنوان مثال، اختلاف قوانین GMP هند و اروپا برای تولید API اخیراً به تفصیل مورد بحث قرار گرفته است (۱۱). این مقایسه گسترده نشان می‌دهد که قوانین GMP اتحادیه اروپا که براساس ICH Q7 هستند، در بسیاری از نکات، نسبت به قوانین GMP هند، قابل درک‌تر و مشروح‌تر می‌باشند.

سازمان بهداشت جهانی (WHO) به عنوان مرجع جهانی سلامت، معیارها و استانداردهای جهانی را وضع می‌کند و از آغاز کار ICH به عنوان ناظر قلمداد شده است. بنابراین، دستورالعمل جدید WHO گسترش مفهوم کیفیت را با پذیرش قوانین هماهنگ متناظر در سرتاسر جهان تسهیل می‌کند. یک دستورالعمل ابتدایی در مورد مدیریت

کارخانه‌های دارویی مجبور به تحقیق بخشیدن و رعایت الزام‌های GMP کشوری که محصولاتشان در آن عرضه می‌شود، هستند. البته، هر کشوری مراجع ذی‌صلاح قانون‌گذار دارویی (MRAs) خودش را دارد که مسؤؤل تدوین قوانین، کنترل‌کننده تولیدات دارویی (شامل بازرسی) و صدور گواهی نامه‌ها شامل مجوز تولید و توزیع می‌باشند.

از آن‌جایی که بسیاری از قوانین ملی در بازار جهانی دست و پاگیر شده بودند در دهه ۹۰ قرن قبل، نیاز به هماهنگی احساس گردید. بنابراین، کنفرانس بین‌المللی هماهنگ‌سازی [International Conference On Harmonization (ICH)] فرآیند پیچیده‌ای را به منظور هماهنگ‌سازی قوانین دارویی اتحادیه اروپا آمریکا و ژاپن با همراهی سازمان‌های قانون‌گذاری و صنایع دارویی شروع کرد.

تلاش‌های زیادی صورت پذیرفت تا دستورالعمل سه جانبه هماهنگ شده GMP در سال ۲۰۰۰ به عنوان مجموعه‌ای از توصیه‌ها به تصویب رسید (۱). در پایان دهه ۹۰ گذشته، توسعه فناوری تولید صنعتی باعث تغییر قوانین گردید که به نوبه خود، منجر به تغییر مفهوم کیفیت شد. کنفرانس بین‌المللی هماهنگ‌سازی، سیستم کیفیت دارویی هماهنگ قابل کاربرد در تمام طول عمر دارو با تاکید بر یک روش منسجم نسبت به دانش و مدیریت کیفی خطر را چشم‌اندازی برای اطمینان از کیفیت محصول می‌داند (۶). دستورالعمل‌های هماهنگ در مورد مدیریت کیفی خطر (۷)، سیستم کیفیت دارویی (۸)، توسعه دارویی (۹) و توسعه و ساخت مواد دارویی (۱۰) نوشته شدند.

جدول ۱ - مثال‌هایی از تغییرات اخیر در قوانین GMP کشورها

مرجع	موضوع	تاریخ	هدف
اتحادیه اروپا / MEA	فصل اول GMP اتحادیه اروپا	۳۱ ژانویه ۲۰۱۳	یکسان‌سازی مفاهیم کلی ICH Q10 و روش طول عمر
کانادا	GMP برای مواد موثره دارویی	۸ مه ۲۰۱۳	به کارگیری ضروریات GMP برای APIs برحسب ICH Q7A
مکزیک	GMP برای مواد موثره دارویی	۲۵ ژوئن ۲۰۱۳	یکسان‌سازی قوانین کشور با قوانین اتحادیه اروپا
چین	استانداردهای کنترل کیفیت	۱ جولای ۲۰۱۳	سازگار شدن با قوانین GMP متعلق به WHO
استرالیا	حلال‌های پسماند معتبرسازی روش بیوآنالیتیکال	۱ ژوئن ۲۰۱۳	پذیرفته شدن دستورالعمل‌های اروپا و ICH

سرتاسر عمر آن، به منظور بهینه ساختن تعادل خطر - منفعت می‌باشد. QRM یک روش سیستمیک برای ارزیابی، کنترل، برقراری ارتباط و مرور خطرات در کیفیت محصول دارویی می‌باشد (۱۱). در عمل، مدیریت کیفی خطر یک روش سیستمیک شامل شناسایی، ارزیابی، کاهش و اجتناب از خطر می‌باشد. با این حال، دستورالعمل WHO، کاربرد QRM را به هر دو صورت آینده‌نگر و گذشته‌نگر توصیه می‌کند. شکل آینده‌نگر مدیریت کیفی خطر فرصت برای اقدام‌های پیش‌گرایانه موثر را، در صورت نیاز، تامین می‌کند.

اهمیت QRM هنگامی بیشتر شد که FDA قوانین جدید فرآیند معتبرسازی را منتشر کرد (۱۲). اصل بر این است که کیفیت باید از مرحله طراحی آغاز شود و بنابراین، تصمیم‌های تکنولوژیک باید بر پایه قضاوت علمی صحیح از طریق بررسی کیفی خطر گرفته شوند. تمام ویژگی‌ها و پارامترها در ارتباط

کیفی خطر (QRM) در سال ۲۰۱۰، منتشر شده بود که پس از چند مرحله ویرایش، نسخه نهایی آن در تابستان ۲۰۱۳ به تصویب رسید. هدف دستورالعمل‌های WHO کمک به توسعه و کاربرد موثر QRM می‌باشد که فعالیت‌هایی مانند تحقیق و توسعه، به کارگیری مواد، ساخت، بسته‌بندی آزمون، انبارش و توزیع را در برمی‌گیرد. ICH Q10 دو عاملی را که زمینه سیستم کیفیت می‌باشند، توضیح می‌دهد:

**۱ - مدیریت دانش:** یک روش سیستمیک برای به دست آوردن، بررسی، ذخیره‌سازی و انتشارات اطلاعاتی در ارتباط با محصول‌ها، فرآیندها و اجزای آن می‌باشد. به طور کلی، تجربه همراه با روش علمی، دانش لازم در مورد درک محصول و فرآیند را تدارک می‌بیند (۱۰).

**۲ - مدیریت کیفی خطر:** فرآیند کلی و مداوم مدیریت مناسب خطرات بر کیفیت محصول در

Product] برحسب هدف کیفی پروفایل محصول (QTPP) اساسی می‌باشد. به عبارت دیگر مجموعه ویژگی‌های از پیش تعیین شده کلی پایه فرمولاسیون محصول دارویی و فرآیند توسعه آن را تشکیل می‌دهند. این بدان معنا است که فرآیند QRM به کار گرفته می‌شود تا به تحصیل دانش کافی تولید و فرآیندهای آن به منظور ارزیابی خطر همراه با تولید تجاری محصولات دارویی کمک کند. بنابراین، کاملاً آشکار است که از دیدگاه یک متخصص، دو عامل زمینه ساز سیستم کیفیت دارویی (QRM و مدیریت دانش) در ارتباط تنگاتنگ با یکدیگر قرار دارند. در نتیجه، QRM به توسعه محصول و ایجاد استراتژی کنترل، با یک روش خوب و مستند شده یاری می‌رساند.

■ **فعالیت‌های انتقالی (یا مرحله دوم):** مرحله انتقال دانش (مرحله Scale up) و تاریخچه کل محصول می‌تواند با QRM تسهیل شود. از آن جایی که روش شناسایی QRM بر پایه کار گروهی قرار دارد، به برقراری ارتباط با تمام افراد مرتبط درگیر در QRM نیز کمک می‌کند.

■ **تولید تجاری (مرحله سوم):** از آن جایی که QRM با یک بررسی سیستمیک در مورد محصول و فرآیند تولید آن عمل می‌کند، انتظار می‌رود که برای هر اصلاحی باید از بهترین روش منطقی علمی مطمئن شد. اصول QRM را می‌توان برای تعیین چشم اندازی از کیفیت و هم چنین برنامه انتخابی جهت ابقا، ارزیابی، کالیبراسیون و کیفی سازی مجدد استفاده کرد. همگام با اصول QRM، این دستورالعمل‌ها توصیه می‌کنند که فرآیند معتبرسازی مفهوم چرخه حیات محصول را در بر

با تولید باید بر حسب نقش شان در فرآیند و تاثیر بر تولید یا مواد در حین فرآیند ارزیابی گردند و هر موقع که اطلاعات جدید در دسترس قرار می‌گیرند، ارزیابی مجدد شوند. بنابراین، ارزیابی خطر که قبل از معتبرسازی تجاری ابتدایی بچ‌ها صورت می‌پذیرد، می‌تواند عرصه‌هایی را که توجه و اطلاعات خاص می‌طلبد، مشخص کند تا حداکثر سطح اطمینان از استحکام فرآیند تجاری را نشان دهد. همگام با راهنمای ICH Q10 و فرآیند معتبرسازی FDA، سازمان بهداشت جهانی بیان می‌دارد که «سطح تلاش، رسمیت و مستندسازی QRM باید متناسب با سطح خطر باشد.»

مدیریت کیفی خطر می‌تواند برای مراجع ذی‌صلاح قانون‌گذاری دارویی و تولیدکنندگان مفید باشد. مراجع ذی‌صلاح قانون‌گذار دارویی از QRM برای بهینه ساختن:

■ انتخاب جایگاه‌های مختلف که باید بازرسی شوند.

■ تعداد بازرسی و حیظه‌هایی که باید تلاش بیشتری در آنها صورت پذیرد.

■ پیدا کردن بهترین منابع تخصیص یافته استفاده می‌کنند.

در مورد تولیدکنندگان دارویی، کاربرد QRM می‌تواند در سرتاسر عمر محصول دارویی مفید باشد و بنابراین، عنصر اساسی سیستم کیفیت دارویی است. همان‌گونه که در دستورالعمل تاکید شده است:

■ **مرحله توسعه (مرحله ۱ در FDA):** کاربرد QRM به منظور توسعه محصول دارویی ساخته شده [Finished Pharmaceutical (FPP)]

مدیریت آن‌ها به وجود می‌آورد.

۵- چارچوبی برای درک بهتر فرآیندها ایجاد می‌کند، چه چیزی بحران‌ساز است و چرا؟

۶- روش منطقی برای صرف کمتر وقت در مورد فعالیت‌هایی که کمتر خطرناک‌تر هستند و وقت گذاشتن بر روی وقایع، فرآیندها یا سیستم‌هایی که واقعاً مهم‌تر می‌باشند.

سیستم مستندسازی و یک بایگانی خوب ساختار یافته اهمیت دارند. یکی از دلایل آن است که کارخانجات نیاز به ارتباط - چه در شکل برنامه‌های کاربردی، چه بازرسی مراجع ذی‌صلاح قانون‌گذار دارویی - دارند. این اصل در دستورالعمل WHO چنین خلاصه شده است: «فعالیت‌های QRM بر توسعه محصول» فرآیند و تولید محصول و در نهایت، اطمینان از FPP موثر، ایمن و مستحکم تمرکز دارد.

می‌گیرد. هر تغییر مرتبطی با فرآیند تولید می‌تواند براساس جزییات QRM، در الگوی مدیریت تغییر سیستم کنترل شود و بنابراین، دیدگاه انتقادی نسبت به تغییر و تصمیم‌گیری برای فعالیت‌های بعدی می‌تواند بر همان اساس انجام گیرد.

به طور کلی، فواید ORM عبارتند از:

۱- به کاهش قیمت تمام شده کمک می‌کند زیرا از تصمیم‌گیری کیفی در مرحله برنامه‌ریزی حمایت می‌کند.

۲- با توان بالا از افزایش اثربخشی و انتقال دانش باعث ایجاد کیفیت می‌شود.

۳- یک فرآیند تکراری و مداوم است و قبل از آن که خطرهای مشکل‌آفرینی کنند، تقلیل می‌یابند یا شناسایی می‌گردند و با یک روش پیش‌بینی برای آینده مرور می‌گردند.

۴- مکانیسمی برای ارتباط متقابل خطر و

## منابع

1. Amer G. Proposed FDA Guidance, Validation Week Europe. Dublin, Ireland; 2010 March 22.
2. Drug Regulations, 2013. Apr. <<http://www.slideshare.net/shettyuc/comparison-of-eu-indian-gmps>>.
3. European Medicines Agency (EMA), 2012. EudraLex: Good manufacturing practice (GMP) Guidelines-The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, vol. 4. June.
4. Federal Drug Administration of US (FDA), 2003. Current Good Manufacturing Practices (cGMP) for Drugs: Reports, Guidances and Additional Information, Sept. FDA, 2011.
5. FDA. Process Validation: General Principles and Practices (Guidance for Industry). U.S. Department of Health and Human Services, 2011 January.
6. Health Canada/Health Products and Food Branch Inspectorate (HC), 2011. Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines (GUL-0001), Version 2, 4th March.
7. HC Regulations Amending the Food and Drug Regulations (1475-Good Manufacturing Practices), 2013 8th May.
8. International Conference on Harmonization (ICH) Q7A, Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, ICH Harmonized Tripartite Guideline, 2000 November.
9. ICH Q8(R2). Pharmaceutical Development, ICH Harmonized Tripartite Guideline, 2009 August.
10. ICH Q9. Quality Risk Management, ICH Harmonized Tripartite Guideline, 2005 November.
11. ICH Q10. Pharmaceutical Quality System, ICH Harmonized Tripartite Guideline, 2008 June.
12. ICH Q11. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities), ICH Harmonized Tripartite Guideline, Step 4, 2012 May.