راهنمای کشوری کنترل کیفیت پس از فـــروش دارو

دکتر حسام‌الدین تفرشی
عضو هیئت علمی انستیتو پاستور ایران

کنترل کیفیت پـس از فروش یکی از راه‌های اطمینـان یافتن از پایـداری فرآورده‌های دارویی پس از توزیع و در زمان رسیدن به دست مشتری (تا پایان تاریخ انقضا) می‌باشد. منظور از پایداری اثبات کیفیـت، ایمنی و کارآیی دارو با نگرش بر پایداری‌های شیمیایی، فیزیکی، میکروبیولوژیکی و داشـتن کارآیی بالینی بدون افزایش سـمیت می‌باشـد. انتظـار این اسـت کـه یـک دارو تا پایـان تاریخ انقضا دچار تغییـر قابل ملاحظه‌ای (Significant) در انـواع پایداری نشـود(۱). برای مثـال ناپایـداری میکروبیولوژیکـی فقط رشـد میکـروب در یک فرآورده سـترون نیسـت بلکه تغییـر و کاهـش در کارآیـی (Efficacy) یـک نگهدارنـده در یـک فرآورده چنـد دزی تزریقی

(اعم از دارو یا بیولوژیک مانند واکسن) تغییر قابل ملاحظه و ناپایداری میکروبیولوژیکی محسوب می‌گردد (۲).

علت انجام این نوع از کنترل کیفیت این است که هر فرآورده دارویی پس از تولید، مسیری را از کارخانه به شرکت پخش، توزیع از شرکت پخش و ارسال به انبارهای محلی، توزیع از انبارهای محلی به داروخانه‌ها طی می‌کند تا در نهایت، به دست مصرف‌کننده برسد و بدیهی است در این مسیر فرآورده در معرض شرایط مختلف محیطی (مانند گرما، رطوبت، اکسیژن و نور) قرار می‌گیرد که با در نظر گرفتن زمان ماند و انبارش در هر مرحله از مراحل توزیع، تغییر این شرایط می‌تواند به‌طور مستقیم بر کیفیت فرآورده تأثیرگذار باشد. انجام کنترل کیفیت پس از فروش برای فرآورده‌های دارویی وارداتی اهمیت دوچندان پیدا می‌کند زیرا این داروها علاوه بر قرار گرفتن در شرایط محیطی مختلف کشور واردکننده، متحمل تغییر شرایط محیطی ناشی از چرخه توزیع در کشور صادر کننده و سپس حمل ونقل زمینی، دریایی و هوایی تا ورود به مرزهای کشور واردکننده نیز شده‌اند. با در نظر گرفتن آن‌چه که به‌طور خلاصه به آن اشاره شد، پیدا است شناخت وضعیت آب و هوایی هر کشور برای انجام کنترل کیفیت پس از فروش امری ضروری است.

فارماکوپه ایالات متحده مناطق مختلف دنیا را از نظر شرایط آب و هوایی و اقلیمی به ۴ ناحیه (Zone) طبقه‌بندی کرده است (۳) که یک راهنمای کلی جهت انجام آزمون‌های پایداری اولیه یک دارو است و نباید با آزمون‌های کنترل کیفیت پس از فروش که شرایط آن از کشوری به کشور دیگر متغیر است، اشتباه شود. در کشورهایی که وضعیت آب و هوایی مختلف و در نتیجه شرایط محیطی متفاوتی برای فرآورده‌های دارویی وجود دارد، انتخاب مکان نمونه‌برداری اهمیت ویژه‌ای پیدا کرده و مطالعه‌های کنترل کیفیت پس از فروش باید در برگیرنده تمام شرایط اقلیمی احتمالی مختلفی باشد که حسب مورد ممکن است بر روی دارو اثر بگذارند.

■ تعریف علم آب و هواشناسی یا اقلیم‌شناسی (Climatology)

ریشه کلمه آب و هوا که در زبان عربی اقلیم گفته می‌شود کلمه یونانی کلیما (Clima) است که تقریباً درتمام زبان‌ها ازهمین ریشه اقتباس شده است. برای واژه آب و هواشناسی تعاریف مختلفی بیان شده اما در یک عبارت ساده، شرایط جوی غالب (درازمدت) در یک محل را آب و هوا (اقلیم) گویند. به عبارت دیگر این علم، مطالعه و شناخت رفتار سازه‌های جوی در درازمدت و برای یک محل می‌باشد. شرایط جوی معمولاً به وسیله اندازه‌گیری عناصر اقلیمی و چگونگی آن‌ها بیان می‌شوند. عناصر اقلیمی پدیده‌های توصیف‌کننده آب و هوا (تابش، دما، بارش، رطوبت، فشار و باد) هستند که در ایستگاه‌های سنجش، اندازه‌گیری می‌شوند. عناصر اقلیمی به وسیله عوامل اقلیمی تقلیل یافته تشدید یا تعدیل می‌شوند. عوامل اقلیمی شامل ارتفاع، طول جغرافیایی، عرض جغرافیایی، دوری و نزدیکی به دریا، پوشش سطح زمین و ... هستند.

■ طبقه‌بندی اقلیمی

ترکیب عوامل و عناصر مختلف اقلیمی سبب تولید انواع مختلف اقلیم و وضعیت‌های آب و هوایی از محلی به محل دیگر می‌شوند. منطقه‌ای از سطح زمین که اثر ترکیب شده عوامل اقلیمی بر آن، موجب برقراری شرایط اقلیمی نسبتاً همگنی شود (یعنی یک نوع اقلیم یا آب و هوا) در اصطلاح منطقه اقلیمی نامیده می‌شود.

■ مناطق اقلیمی جهان

از آن‌جا که توزیع جهانی انواع اقلیم به‌طور اصلی نتیجه رژیم‌های گرما و رطوبت است، ممکن است که اقلیم را در گروه‌های وسیعی بر پایه اثرات همبستگی داخلی گرما و رطوبت تقسیم نمود. انواع اقلیمی که بدین ترتیب معرفی می‌شوند عبارتند از (۴):

۱ ـ اقلیم حاره‌ای (Tropical)
۲ ـ اقلیم خشک (Dry)
۳ ـ اقلیم معتدل (Moderate)
۴ ـ اقلیم قاره ای (Continental)
۵ ـ اقلیم قطبی (Polar)

■ اقلیم‌های ایران

قرار گرفتن ایران در عرض جغرافیایی بین ۲۵ تا ۴۰ درجه شمالی، ورود توده‌های هوای گرم و خشک از جنوب، مدیترانه‌ای از غرب (مستقیم) و جنوب غرب (غیرمستقیم)، سرد و خشک از شمال و استوایی از شرق، وجود رشته کوه های البرز و زاگرس و وجود دو حوزه بزرگ آبی (دریای خزر و خلیج فارس) باعث ایجاد دو نوع اقلیم خشک و مرطوب و چندین اقلیم فرعی شده است. به‌طور کلی ۱۲ ناحیه مختلف آب و هوایی در ایران وجود دارند که عبارتند از (۵):

۱ ـ معتدل خزری بسیار مرطوب: رشت، گرگان بندر انزلی و آستارا
۲ ـ معتدل خزری: ساری، نور و تنکابن
۳ ـ مدیترانه‌ای با باران بهاره: درگز، شیروان گنبدکاووس، خلخال و مرند
۴ ـ مدیترانه‌ای: کرمانشاه، خرم‌آباد، شهرکرد و یاسوج
۵ ـ کوهستانی سرد: قوچان، سراب، بانه سنندج و اقلید
۶ ـ کوهستانی بسیار سرد: لیقوان
۷ ـ نیمه بیابانی سرد: قائن، تایباد، کاشمر دامغان، تفرش و اردستان
۸ ـ نیمه بیابانی گرم: ایلام، دهلران، مسجد سلیمان، دوگنبدان، فیروزآباد، جهرم، لار، شهر بابک، بافت و سراوان
۹ ـ بیابانی خشک: کرمان، زرند (کرمان) گرمسار و قم
۱۰ ـ بیابانی خشک گرم: طبس، زابل، ایرانشهر و فردوس
۱۱ ـ خشک ساحلی گرم: چابهار، کنارک و جاسک
۱۲ ـ خشک ساحلی: میناب، بندر عباس،کنگان دیر، بوشهر، شادگان، آبادان و خرمشهر

در جداول ۱ تا ۱۲ مناطقی که در نواحی مختلف آب و هوایی نام برده شده‌اند با مختصات جغرافیایی و ارتفاع آن‌ها از سطح دریا آمده‌اند.

جدول ۱ ـ ناحیه معتدل خزری بسیار مرطوب

نام شهر	نام استان	طول جغرافیایی دقیقه/ درجه	عرض جغرافیایی دقیقه/ درجه	ارتفاع مرکز شهرستان از سطح دریا (متر)
رشت	گیلان	۴۹ ° ۳۵′	۳۷ ° ۱۶′	-۱۰
گرگان	گلستان	۵۴ ° ۲۶′	۳۶ ° ۵۰′	۱۶۰
بندر انزلی	گیلان	۴۹ ° ۲۸′	۳۷ ° ۲۷′	-۲۴
آستارا	گیلان	۴۸ ° ۵۲′	۳۸ ° ۲۶′	-۲۲

جدول ۲ ـ ناحیه معتدل خزری

نام شهر	نام استان	طول جغرافیایی دقیقه/ درجه	عرض جغرافیایی دقیقه/ درجه	ارتفاع مرکز شهرستان از سطح دریا (متر)
ساری	مازندران	۵۳ ° ۲۵′	۳۶ ° ۳۴′	۴۰
نور	مازندران	۵۲ ° ۰۲′	۳۶ ° ۳۸′	-۲۲
تنکابن	مازندران	۵۰ ° ۵۳′	۳۶ ° ۴۹′	-۲۰

جدول ۳ ـ ناحیه مدیترانه‌ای با باران بهاره

نام شهر	نام استان	طول جغرافیایی دقیقه/ درجه	عرض جغرافیایی دقیقه/ درجه	ارتفاع مرکز شهرستان از سطح دریا (متر)
درگز	خراسان	۵۹ ° ۰۶′	۳۷ ° ۲۶′	۳۹۰
شیروان	خراسان	۵۷ ° ۵۴′	۳۷ ° ۲۳′	۱۱۶۰
گنبدکاووس	گلستان	۵۵ ° ۰۹′	۳۷ ° ۱۵′	۴۵
خلخال	اردبیل	۴۸ ° ۳۱′	۳۷ ° ۳۷′	۱۷۵۰
مرند	آذربایجان شرقی	۴۵ ° ۴۶′	۳۸ ° ۲۶′	۱۳۳۴

جدول ٤ ـ ناحیه مدیترانه‌ای

نام شهر	نام استان	طول جغرافیایی دقیقه/ درجه	عرض جغرافیایی دقیقه/ درجه	ارتفاع مرکز شهرستان از سطح دریا (متر)
کرمانشاه	کرمانشاه	۴۷ ° ۰۴′	۳۴ ° ۱۸′	۱۴۲۰
خرم‌آباد	لرستان	۴۸ ° ۲۱′	۳۳ ° ۲۹′	۱۲۰۰
شهرکرد	چهارمحال بختیاری	۵۱ ° ۱۷′	۳۱ ° ۵۸′	۲۲۲۵
یاسوج	کهکیلویه و بویراحمد	۵۱ ° ۳۶′	۳۰ ° ۴۰′	۱۸۷۰

جدول ۵ ـ ناحیه کوهستانی

نام شهر	نام استان	طول جغرافیایی دقیقه/ درجه	عرض جغرافیایی دقیقه/ درجه	ارتفاع مرکز شهرستان از سطح دریا (متر)
قوچان	خراسان	۵۸ ° ۳۰′	۳۷ ° ۰۶′	۱۲۴۰
سراب	آذربایجان شرقی	۴۷ ° ۳۴′	۳۷ ° ۵۷′	۱۶۸۰
بانه	کردستان	۴۵ ° ۵۳′	۳۵ ° ۵۹′	۱۵۴۰
سنندج	کردستان	۴۷ ° ۰۰′	۳۵ ° ۱۹′	۱۴۸۰
اقلید	فارس	۵۲ ° ۴۱′	۳۰ ° ۵۳′	۲۲۳۰

جدول ۶ ـ ناحیه کوهستانی بسیار سرد

نام شهر	نام استان	طول جغرافیایی دقیقه/ درجه	عرض جغرافیایی دقیقه/ درجه	ارتفاع مرکز شهرستان از سطح دریا (متر)
لیقوان	آذربایجان شرقی	۴۶ ° ۵۰′	۳۸ ° ۰۰′	۲۴۰۰

جدول ۷ ـ ناحیه نیمه بیابانی سرد

نام شهر	نام استان	طول جغرافیایی دقیقه/ درجه	عرض جغرافیایی دقیقه/ درجه	ارتفاع مرکز شهرستان از سطح دریا (متر)
قائن	خراسان	۵۹ ° ۱۱′	۳۳ ° ۴۳′	۱۴۴۰
تایباد	خراسان	۶۰ ° ۴۶′	۳۴ ° ۴۵′	۸۱۰
کاشمر	خراسان	۵۸ ° ۲۷′	۳۵ ° ۱۴′	۱۱۰۰
دامغان	سمنان	۵۴ ° ۲۰′	۳۶ ° ۱۰′	۱۱۷۰
تفرش	مرکزی	۵۰ ° ۰۱′	۳۴ ° ۴۱′	۱۹۰۰
اردستان	اصفهان	۵۲ ° ۲۲′	۳۳ ° ۲۳′	۱۲۰۵

جدول ۸ ـ ناحیه نیمه بیابانی گرم

نام شهر	نام استان	طول جغرافیایی دقیقه/ درجه	عرض جغرافیایی دقیقه/ درجه	ارتفاع مرکز شهرستان از سطح دریا (متر)
ایلام	ایلام	۴۶ ° ۲۵′	۳۳ ° ۳۸′	۱۴۴۰
دهلران	ایلام	۴۷ ° ۱۶′	۳۲ ° ۴۱′	۲۱۵
مسجد سلیمان	خوزستان	۴۹ ° ۱۸′	۳۱ ° ۵۶′	۲۶۰
دوگنبدان	کهگیلویه و بویراحمد	۵۰ ° ۴۷′	۳۰ ° ۲۱′	۹۸۲
فیروزآباد	فارس	۵۲ ° ۳۴′	۲۸ ° ۵۰′	۱۳۳۰
جهرم	فارس	۵۳ ° ۳۳′	۲۸ ° ۳۰′	۱۰۵۰
لار	فارس	۵۴ ° ۲۰′	۲۷ ° ۴۱′	۸۰۰
شهر بابک	کرمان	۵۵ ° ۰۷′	۳۰ ° ۰۶′	۹۰۵
بافت	کرمان	۵۶ ° ۳۶′	۲۹ ° ۱۴′	۲۲۷۰
سراوان	سیستان و بلوچستان	۶۲ ° ۲۰′	۲۷ ° ۲۲′	۱۱۶۵

جدول ۹ ـ ناحیه بیابانی خشک

نام شهر	نام استان	طول جغرافیایی دقیقه/ درجه	عرض جغرافیایی دقیقه/ درجه	ارتفاع مرکز شهرستان از سطح دریا (متر)
کرمان	کرمان	۵۷ ° ۰۵′	۳۰ ° ۱۷′	۱۸۴۵
زرند	کرمان	۵۶ ° ۳۴′	۳۰ ° ۴۸′	۱۶۵۵
گرمسار	سمنان	۵۲ ° ۲۰′	۳۵ ° ۱۲′	۸۵۰
قم	قم	۵۰ ° ۵۳′	۳۴ ° ۳۸′	۹۳۰

جدول ۱۰ ـ ناحیه بیابانی خشک گرم

نام شهر	نام استان	طول جغرافیایی دقیقه/ درجه	عرض جغرافیایی دقیقه/ درجه	ارتفاع مرکز شهرستان از سطح دریا (متر)
طبس	خراسان	۵۶ ° ۵۵′	۳۳ ° ۳۵′	۶۶۰
زابل	سیستان و بلوچستان	۶۱ ° ۲۹′	۳۱ ° ۰۱′	۴۷۵
ایرانشهر	سیستان و بلوچستان	۶۰ ° ۴۱′	۲۷ ° ۱۲′	۵۷۰
فردوس	خراسان	۵۸ ° ۰۹′	۳۴ ° ۰۰′	۱۲۷۰

جدول ۱۱ ـ ناحیه خشک ساحلی گرم

نام شهر	نام استان	طول جغرافیایی دقیقه/ درجه	عرض جغرافیایی دقیقه/ درجه	ارتفاع مرکز شهرستان از سطح دریا (متر)
چابهار	سیستان و بلوچستان	۶۰ ° ۶۴′	۲۵ ° ۲۹′	۱۱
کنارک	سیستان و بلوچستان	۶۰ ° ۲۳′	۲۵ ° ۱۳′	—
جاسک	سیستان و بلوچستان	۵۷ ° ۴۶′	۲۵ ° ۳۸′	۳

جدول ۱۲ ـ ناحیه خشک ساحلی

نام شهر	نام استان	طول جغرافیایی دقیقه/ درجه	عرض جغرافیایی دقیقه/ درجه	ارتفاع مرکز شهرستان از سطح دریا (متر)
میناب	هرمزگان	۵۷ ° ۰۴′	۲۷ ° ۰۹′	۴۰
بندرعباس	هرمزگان	۵۶ ° ۱۸′	۲۷ ° ۱۱′	۱۰
کنگان	هرمزگان	۵۲ ° ۰۶′	۲۷ ° ۳۸′	—
دیر	هرمزگان	۵۱ ° ۹۳′	۲۷ ° ۸۳′	۱۲
بوشهر	بوشهر	۵۰ ° ۵۱′	۲۸ ° ۵۹′	۵
شادگان	خوزستان	۴۸ ° ۴۰′	۳۰ ° ۳۹′	۵
آبادان	خوزستان	۴۸ ° ۱۲′	۳۰ ° ۲۲′	۲
خرمشهر	خوزستان	۴۸ ° ۱۱′	۳۰ ° ۲۶′	۳

در اســتفاده از این راهنما باید موارد زیر در نظر گرفته شوند:

الــف ـ در این مقاله فقــط مکان‌هایی از نواحی مختلف اقلیمــی ایران برای کنترل کیفیت پس از فروش مشــخص شــده‌اند ولی این که نمونه‌های بــرای آزمــون با چه فاصله زمانــی پس از فروش به چه تعداد و به چه نحوی جمع‌آوری شــوند و ... موضوع بحث این مقاله نیســت. ممکن است یک دارو در آخرین ماه‌های تاریخ انقضا به دست مشتری برسد که باید این موضوع مد نظر کسانی که قصد انجــام این نوع کنترل‌ها را دارند (در انتخاب زمان نمونه‌برداری) قرار گیرد.

ب ـ همان‌طــور کــه ملاحظــه می‌شــود مختصــات جغرافیایی در سیســتم درجه بوده و از سیســتم اعشــاری (Decimal) یا سیستم UTM (Universal Transverse Mercator) پیروی نمی‌کند.

پ ـ هر چند برای هر ناحیه آب و هوایی براساس نقشــه‌های موجود نام مناطقی برده شده ولی باید توجــه نمود ایــن مناطق منحصر به فــرد نبوده و می‌تــوان مناطق دیگری نیز در نواحی مختلف آب و هوایــی ایــران انتخاب کرد ولــی ذکر این نکته ضروری است که گاهی با چند کیلومتر جابه‌جایی نوع ناحیه آب و هوایی عوض می‌شــود که باید به این موضوع دقت کافی شود.

ت ـ ممکن است یک عامل محیطی بر پایداری یک شــکل دارویی تأثیرگذار و بر پایداری شــکل دارویــی دیگر بــه ظاهر بی‌اثر باشــد. برای نمونه رطوبت ممکن اســت روی پایداری یک قرص اثر مســتقیم داشته باشــد ولی بر پایداری یک آمپول

به‌طور مســتقیم اثری نداشته باشــد. در این مورد باید به ســایر شــرایط جنبی حاکم بر منطقه آب و هوایی دقت نمــود. به‌عنوان مثال، ارتفاع می‌تواند عنصر دما را تحت تأثیر قرار دهد. به‌طور معمول با افزایش ارتفاع، دما کاهش و نیز با کاهش ارتفاع دما افزایش می‌یابد. یا گاهی یک عنصر اقلیمی می‌تواند عاملی برای عنصر دیگر باشد. برای مثال، دما برای رطوبت به‌طوری که در صورت وجود منابع رطوبتی و گنجایش رطوبتی در جو، با افزایش دما، رطوبت جوی فزونی می‌یابد و در این حالت، دما یک عامل برای تشدید رطوبت است.

منابع

1. Vipul A. Devesh S. Stability testing of active pharmaceutical ingredient [API]. J Pharm Sci Innov 2012; 1(2): 18-23.

2. Bajaj S. Singla D. Sakhuja N. Stability testing of pharmaceutical products. J Appl Pharm Sci 2012; 2(3): 129-138.

3. The United States Pharmacopeia (USP) 37 - The National Formulary (NF) 32. 2013.

۴. ثبوتی ی. اقلیم و تغییرات آن در سده‌های بیستم و بیست‌ویکم. نشاء علم ۱۳۹۰؛ ۱(۲): ۱۵ـ ۵.

۵. بختیاری س. اطلس گیتاشناسی استان‌های ایران. چاپ چهارم. تهران: مؤسسه جغرافیایی و کارتوگرافی گیتاشناسی؛ ۱۳۹۲.