



بازرسی در صنایع دارویی براساس GMP و ISO

«قسمت اول»

دکتر مجتبی سرکندی، نادیا همای

■ ملاحظات قانونی

اگرچه تضمین کیفیت یکی از ضروریات در تقریباً همه صنایع می‌باشد، به‌طور انحصاری در صنایع دارویی و تجهیزات پزشکی حالت بحرانی دارد. این امر معمولاً به‌دلیل خطرهای اقتصادی همراه با قابلیت‌های محصول مراقبت بهداشتی می‌باشد. بر خلاف صنایع دیگر، تصحیح یک مشکل کیفی در حوزه مراقبت بهداشتی ممکن است شامل بازخوانی (Recall) بسیاری از سری ساخت‌های محصول ساخته شده گردد. این بازخوانی شامل هزاران واحد با هزینه معنی‌دار می‌شود. اگر فردی یک لامپ که در روی بسته‌بندی آن ۹۰ وات ذکر گردیده، خریداری کند و دریابد که این لامپ ۶۰ وات است، آن را باز می‌گرداند و لامپ دیگری دریافت می‌کند. اگر شما یک دارو یا وسیله پزشکی

خریداری کنید که به اشتباه برچسب خورده باشد کل آن سری ساخت بازخوانی می‌گردد. ممکن است فکر شود که خطرات مالی همراه با محصولات دارویی و تجهیزات پزشکی به تنهایی آن قدر کافی هستند تا ضمانت‌کننده آن باشند که شرکت‌های فعال در این رشته، دارای برنامه‌های تضمین کیفی جامع باشند. متأسفانه، این گونه نیست، و دولت‌های سرتاسر دنیا درگیر حمایت از جامعه علیه خطرات ایمنی همراه با مشکلات کیفی شده‌اند. در بسیاری از کشورها، قوانین دولتی و استانداردها به‌عنوان کمکی در اطمینان‌بخشی به آن که فقط محصول ایمن و با کیفیت توزیع خواهد شد، به‌وجود آمده‌اند. ابداع این استانداردها و قوانین در زمینه تخصصی منجر به انطباق (Compliance) شده است.

حوزه انطباق به این روند اختصاص می‌یابد که توسعه، ساخت یا خدمت‌رسانی صنایع دارویی یا تجهیزات پزشکی دارای سیستم‌ها، امکانات و کارکنان مناسب برای تأمین کیفیت محصولاتشان هستند و اطمینان پیدا کردن از انطباق با قوانین و استانداردها می‌باشد. این امر کاری بسیار ساده به نظر می‌رسد تا این که فردی شروع به تحقیق روی تنوع و عمق ضروریات حاکم بر صنایع دارویی و تجهیزات پزشکی در سرتاسر جهان کند. یکی از مشهورترین مجموعه قوانین که تأثیر زیادی بر صنایع دارویی و تجهیزات پزشکی داشته، قوانین Good Manufacturing Practices (GMP) است، روش بهینه ساخت بیانگر حداقل ضروریاتی است که دولت‌ها باید به‌طور الزامی برای تولید دارو و تجهیزات پزشکی در نظر بگیرند. اگرچه انواع گوناگونی از قوانین GMP وجود دارند، در روش‌های ساخت، امکانات، آزمایش‌ها، بسته‌بندی، انبارش توزیع، تأسیس و خدمت‌رسانی برای عملیات دارویی و تجهیزات پزشکی مشترک می‌باشند. با این حال، در شمول استانداردهایی که برای ضروریات توسعه محصولات (کنترل طراحی) مورد نیاز هستند، مشترک نیستند که این امر تبدیل به یک مشکل معنی‌دار شده است. این مساله در کشورها و سازمان‌های استاندارد مستقل که ضروریات را به‌روزرسانی می‌کنند، به منظور دربرگیری ضروریات قبل از تولید حاصل شده است. قوانین جدید جایگزین GMPs تجهیزات پزشکی ایالات متحده که اکنون قانون سیستم کیفی [Regulation(QSReg)] Quality System خوانده می‌شود، در شکلی گردیده است که با ISO 9001

هم سو باشد، اما قسمتی از آن به‌گونه‌ای بازبینی شده که ضروریات کنترل طراحی را در برگیرد. توجه به پیروی در مورد استانداردهای کیفی مختص صنایع مراقبت بهداشتی نیست. تدارک سری‌های ISO 9001 توسط سازمان بین‌المللی استاندارد [International Organization for Standardization (ISO)] تلاش می‌کند برای یک پارچه‌سازی و استاندارد کردن ضروریات کیفی جهت تمام انواع تأمین‌کنندگان، علی‌رغم صنایعی که در آن به فعالیت می‌پردازند، می‌باشد. گواهینامه ISO 9001 نه تنها یک استاندارد داوطلبانه شناخته شده، بلکه یکی از ضروریات برای شرکتی است که قصد فروش در اتحادیه اروپا (EC) را دارد. اگرچه بازبینی GMPs تجهیزات پزشکی ایالات متحده قانون آمریکایی را، نسبت به سری‌های ISO 2000، در وضعیت بهتری قرار داده، اتحادیه اروپا مطلب خاصی برای تجهیزات پزشکی ندارد. در نتیجه، انستیتوی استانداردهای اروپایی مشترک EN 46001 و EN 46002 را تدارک دید. EN 46001 و EN 46002 گسترش ISO 9001 و ISO 9002 می‌باشند که در کارخانجات تجهیزات پزشکی به کار می‌رود اما سری‌های EN 46000 فقط مختص اروپا هستند. در نتیجه، پذیرش جهانی استانداردهای اروپایی EN 46001 و EN 46002، مستندات متناظر جهانی خود (ISO 13845 و ISO 13488) را نسبت به سری‌های EN توسعه داد. ISO 13845 و ISO 13488 به‌عنوان جایگزین جهانی برای EN 46001 و EN 46002 پذیرفته شده‌اند. قوانین و استانداردهای بیشتری برای منابع بالک (Bulk) شیمیایی به‌وجود آمده‌اند، برای سازندگان

دایرةالمعارف نیاز است. در نتیجه، موضوع در این راهنما محدود به حوزه ویژگی‌های سیستم کیفی انطباق و نه ویژگی‌های وظایف قانونی می‌شود. تبلیغات منفی که می‌تواند از مشکلات حوزه کیفی به وجود آید، معمولاً یکی از نکات مورد توجه شرکت‌های دارویی و تجهیزات پزشکی می‌باشد. اما در برخی کشورها، مسؤولیت‌های بیشتر برای محصول وجود دارند، حتی اگر هیچ مشکلی در حوزه کیفی رخ ندهد. اگر بازار شما در ایالات متحده باشد، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) بر تمام عملیات ساخت دارو و تجهیزات پزشکی بازرسی‌هایی انجام می‌دهد، نتیجه این بازرسی‌ها در گزارش رسمی بازرسی که توسط بازرسی FDA یا تیم بازرسی کامل می‌شود، اگر یک بازرس در موردی مشاهده‌ای انجام دهد که از دیدگاه وی به‌عنوان نامنطبق با قوانین در نظر گرفته شود، این اطلاعات به صورت قانونی مستند می‌شود. اطلاعات حاصل از این بازرسی می‌تواند به‌عنوان پایه‌ای برای اعمال قانونی بیشتر شامل بازخوانی محصول محسوب گردد. حتی اگر هیچ مشکلی در حوزه کیفی وجود نداشته باشد، این امر می‌تواند رخ دهد.

در ایالات متحده و برای شرکت‌هایی که محصولاتشان را به ایالات متحده ارسال می‌دارند بازرسی انجام می‌گیرد که به صورت رسمی در فرم FD483 مستند می‌شود. هنگامی که بازرس بازرسی را تکمیل می‌کند، ممکن است یک رونوشت از فرم FD483 به شرکت داده شود یا بعداً برای آن‌ها ارسال گردد. علاوه بر ذکر یافته‌های نامطلوب (فرم FD483)، یک گزارش مفصل

مواد موثره (Ingredient) و دیگری برای سازندگان مواد جانبی (Excipient) که هردو مورد، در بخش چک لیست بازرسی تأمین‌کنندگان بالک شیمیایی وجود دارند.

برای اطمینان از انطباق با تمام ضروریات، بازرسی کیفی (Quality Auditing) بسیار پیچیده شده است. بازرسی‌ها برای تضمین کیفیت به‌طور اساسی از جنبه تعداد و تنوع دیدگاه‌ها افزایش یافته‌اند. عمل کردن در تخطی یا عدم انطباق با قوانین، استانداردها و دستورالعمل‌ها می‌تواند کل یک شرکت را در معرض خطر قرار دهد. این آسیب‌پذیری نیاز به یک سیستم مؤثر برای ارزیابی انطباق دارد تا از شناسایی و مشخص شدن مناطق عدم اطمینان، مطمئن گردید. حتی قوانین و استانداردها به شدت تأکید بر مسؤولیت مدیریت جهت ارزیابی سیستم کیفی خودشان از طریق بازرسی‌های داخلی (Internal audits) دارند. علاوه بر قوانین، استانداردها و دستورالعمل‌هایی که قبلاً ذکر شد، شرکت‌ها نیاز به توجه خودشان با در نظر گرفتن ضروریات ثبت شده برای محصولات خاص خود دارند. این حوزه ثبت شده محصولات خاص معمولاً با نام «وظایف قانونی» (Regulatory Affairs) خوانده می‌شود.

بنابر ساختار شرکت، عملکرد انطباق ممکن است بخشی از وظایف قانونی باشد یا نباشد. عملکرد انطباق بیشتر بر سیستم کنترل متمرکز می‌شود در حالی که وظایف قانونی بیشتر بر ضروریات ثبت شده محصول خاص متمرکز می‌شوند. برای اشاره کردن به تمام ضروریات مختلف ثبت شده محصول، به‌خصوص بر یک پایه بین‌المللی، به یک

که سیستم کیفی مشخص کننده تمام انتظارات ذکر شده قبلی به طور مؤثری عمل می کند.

بازرسی اثربخش باید به گونه ای انجام گیرد که مدیریت اطلاعات رایج در ویژگی انطباق شرکت را داشته باشد و بنابراین، اعمال مقتضی برای مشخص کردن موقعیت های نامنطبق را انجام دهد. به این دلیل، چک لیست های موجود، استانداردها و قوانین انطباق مقتضی را مشخص کرده اند.

اگرچه چک لیست ها شامل منابعی برای بسیاری از استانداردها و قوانین می باشند، فقط اطلاع از آن اسناد به تنهایی برای اجرای یک بازرسی جامع واقعی کفایت نمی کند. چک لیست ها خودشان راهنما و یادآوری کننده آن چه می باشند که باید جستجو کرد، اما به خودی خود یک کتاب راهنمای آموزشی نیست. با این که مطالب آتی مشخص می کنند که چگونه یک بازرسی انجام می گیرد، و چک لیست ها کمک با ارزشی هستند. به تنهایی عمق و دانش انطباق لازم برای این که یک بازرس کاملاً صاحب نظر باشید، را نه به وجود می آورند و نه می توانند به وجود آورند. استانداردها و قوانین باید موضوع مورد تفسیر باشند و بازرسان برای انجام بازرسی اثربخش باید در مورد این تفاسیر، نظر دهند و حکم کنند.

متون و دستورالعمل های زیادی وجود دارند که اطلاعات لازم برای کمک به این تفاسیر را تدارک می بینند. بسیاری از بازرسی شونده گان از بازرسان می پرسند «این مشاهده را از کجا گرفتید؟» «کجای GMPs یا ضروریات ISO می گوید که من باید چنان کاری انجام دهم؟» پاسخ به این سؤالات نیاز به درک جامع از تفسیر مستندات GMP/QS

فعالیت های نظارتی بازرسی تکمیل و همراه فرم می باشد. این گزارش به عنوان گزارش بازرسی ایجاد می شود. EIR و فرم FD483 برای همه افراد جامعه در دسترس است. قانون آزادی جریان اطلاعات آمریکا (FOI) اجازه می دهد که افراد جامعه بتوانند رونوشتی از اطلاعات بازرسی داشته باشند. تمام مشاهدات، توصیه ها، به غیر از آن مواردی که ممکن است اطلاعات اختصاصی را آشکار کنند برای رقبا هم مثل عموم جامعه، در دسترس است. کاربرد این اطلاعات عمومی می تواند اساسی باشد. حتی ممکن است یک شرکت در حوزه کیفی دچار مشکل نباشد، مشاهدات عدم انطباق که طی یک بازرسی انجام می گیرد، می تواند منجر به تبلیغات منفی معنی دار برای شرکت گردد. مقالاتی وجود دارند که تنها هدف آن ها تبلیغ یافته های چنین بازرسی هایی می باشند. بنابراین، یکی از مهم ترین علاقه مندی های یک شرکت مطمئن شدن از آن است که چنین مشاهداتی منفی توسط یک بازرس نوشته نشود و تمام بازرسی های منجر به گزارش های مطلوب گردند.

بهترین راهی که یک شرکت می تواند علیه تأثیرات منفی این موقعیت های عدم انطباق به خودش کمک کند، در اولین مرحله، جلوگیری از وقوع آن ها می باشد. این امر نیازمند آن است که هر کارمندی از ضروریات آگاه باشد و وظیفه خود را به گونه ای انجام دهد که هر بخش داخل شرکت در انطباق با قوانین و استانداردها باشد. همانند کیفیت، انطباق مسؤولیت هر فرد است. این مسؤولیت مدیریت نیز هست تا مطمئن شود

- * US FDA Guidelines on General Principles of Process Validation
- * US Federal Standard 209E, Clean Room and Work Station Requirements, Controlled Environment
- * US FDA Program 7382.830B, Contract Sterilizers
- * US FDA Guide to inspections of Validation of Cleaning Processes
- * US FDA Compliance Policy Guide 7132, Drugs (general)
- * US FDA Compliance Policy Guide 7132a/7132b, Drugs (adulteration/Misbranding)
- * US FDA Code of Federal Regulations 21 CFR, Parts 1301-1307 Requirements for Controlled Drug Substances
- * United States Inspection Operations Manual (IMO), Subchapter 540, Good Manufacturing Practices (Drugs)
- * US FDA Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing
- * US FDA Program 7356.02, Drug Manufacturing Inspections
- * US FDA Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing
- * US FDA Guide to Inspection of Lyophilization of Parenterals
- * US FDA Guide to Inspection of Sterile Drug Substance Manufactures

Reg/ISO و منابع اطلاعات تفسیر مرتبط دارد. این موضوع از چنان اهمیتی برخوردار است که بسیاری از آژانس‌ها و سازمان‌های قانون‌گذاری کتاب‌های راهنمای آموزشی مکمل و دستورات عمل‌هایی را تدارک دیده‌اند. این منابع فقط برای استفاده شرکت نیست، بلکه برای راهنمای بازرسان دولتی نیز می‌باشند. اگرچه ممکن است نقش رسمی نداشته باشند، تفسیر رسمی را مورد توجه قرار می‌دهند. عدم انطباق با آن‌ها می‌تواند منجر به مشاهداتی در بازرسی گردد.

آشنایی با این مستندات مکمل کار کوچکی نیست. فهرست پیش رو شامل فقط تعداد اندکی از مستندات است که یک بازرس در ایالات متحده نیاز به آشنایی با آن‌ها دارد. بسیاری از مستندات شبیه این‌ها وجود دارند که توسط دولت‌ها و سازمان‌های دیگر تدارک دیده شده‌اند.

- * HHS Publication (US FDA) 85-4179, Device Good Manufacturing Practices Manual
- * US FDA Program 7382.830. Inspection of Medical Device Manufactures
- * United States Inspection Operations manual (IOM), Subchapter 550, Good Manufacturing Practices (Devices)
- * US FDA Program 7382.830A Sterilization of Medical Devices
- * US FDA Guideline for the Manufacturer of In-Vitro Diagnostics Products
- * US FDA Program 7383.001, Medical Device Premarket Approval and Post market Inspections

- * ISO Guide 43, Development and operation of laboratory proficiency testing
- * ISO 10013, Guideline for development of a quality manual
- * ISO Guide 49. Guidelines for development of a quality manual for testing laboratory بسیار مناسب بود که چک لیست‌ها می‌توانستند شامل پرسش‌ها و منابع برای تمام مستندات باشد. اما نتیجه نهایی چک لیست‌هایی هستند که با منابع پر شده‌اند، زیرا فضای کافی برای پرسش‌ها وجود نداشت.
- * US FDA Guide to Inspections of Pharmaceutical Q.C. Laboratories
- * US FDA Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Q.C. Laboratories این ضروریات و اطلاعات راهنمای اضافی فقط منحصر به ایالات متحده نیست. برخی کتاب‌های مکمل برای اتحادیه اروپا و استانداردهای ISO وجود دارند. بعضی از مثال‌ها چنین هستند:
- * ISO Guide 2, General terms and their definitions concerning standardization and related activities
- * ISO Guide 38, general requirements for the acceptance of testing laboratories

