



یکپارچگی داده‌ها

زمان را که نشان‌دهنده پیشرفت در نوآوری است، به رسمیت می‌شناسد. بنابراین، مقررات و دستورالعمل‌ها با انعطاف‌پذیری در تطابق با این تغییرها ایجاد می‌شوند. با این حال، اغلب این تطابق‌ها منجر به عدم وضوح می‌گردند.

داده‌ها که نیاز ضروری برای تصمیم‌گیری، بهبود مستمر، کیفیت و ارزش بالینی هستند، باید از سطح بالای یکپارچگی برخوردار باشند. با این حال، می‌توان استدلال‌های قویی کرد که اهمیت داده‌ها به طور اساسی در داده‌ها دو عمل مهم را در شرکت‌های دارویی انجام می‌دهند: کارآئی نوآوری و اطمینان از کیفیت.

ارزش اقتصاد امروز و حتی بیشتر فردا، در داده‌ها است، که اغلب از آن به نام نفت قرن بیست و یکم یاد می‌شود اما این مقایسه کاملاً منطقی نیست، زیرا شرکت‌های نفتی قرن بیستم اغلب دارای انحصار بودند، در حالی که ما به مدل گوناگونی از داده نیاز داریم.

مدل‌سازی، توالی، بهبود مستمر، تجزیه و تحلیل ریشه‌ای و بسیاری دیگر از زمینه‌های توسعه و تولید دارویی باید به صورت خودکار (در حد ممکن) و

چند سال است که FDA و سایر سازمان‌های نظارتی جهانی بر اهمیت داده‌های دقیق و قابل اعتماد در اینمی و کیفیت داروها تأکید کرده‌اند. با این حال، در کنار پیشرفت دیجیتال و نقش شرکای تولید جهانی، نقض کامل یکپارچگی داده‌ها (Data integrity) افزایش یافته است.

به عنوان بازتابی از اهمیت این موضوع، در آوریل ۲۰۱۶ FDA پیش نویس دستورالعمل «یکپارچگی داده‌ها و انطباق با راهنمایی GMP برای صنعت» را منتشر ساخت. در این دستورالعمل، نشان می‌دهند که روند نقض یکپارچگی اطلاعات رو به افزایش است.

عبارت «یکپارچگی داده‌ها» اغلب ذهن را به دستکاری عمدی و غیرصادقانه داده‌ها برای رسیدن به برخی مزایا یا جلوگیری از پیامدهای منفی سوق می‌دهد. در حالی که جعل داده‌ها به صورت هدفمند رخ می‌دهد، نقض یکپارچگی اطلاعات هدفمند نیست و نتیجه آموزش‌های نامناسب، روش‌های عملیاتی استاندارد (SOPs) نامناسب، سیستم‌های خراب و یا عدم وضوح در قوانین هستند. چارچوب GMP تکامل فن‌آوری‌ها و رویکردها در طول

اشکال‌های جدید، دستکاری نتایج نامناسب و خارج از مشخصات [out-of-specification (OOS)]، شده است.

اشکال «به‌خاطر هرگونه اختلاف غیرقابل توضیح» یا اشکال «یک بچ که به‌طور کامل بررسی شده» به موضوعی تکراری مورد توجه مهم در بازیکنان عمده ژنریک‌ساز مانند میلان (Mylan)، فرزینیوس (Fresenius) (Teva)، دکتر ردی (Dr Reddy's)، لابراتوارهای هترو (Hetero Labs) و لوپین (Lupin) تبدیل شد.

در مورد کارخانه API انکولوژی فرزینیوس در هند، USFDA دریافتند که کارکنان این شرکت از دستگاه HPLC (کروماتوگرافی مایع با کارآیی بالا) استفاده نمی‌کنند. البته، این امر زمانی روی داده که فهمیده‌اند آزمایش‌ها با نتایج OOS پایان می‌یابد و تقریباً ۲۵۰ بار با این دستگاه، نتایج تأیید شده‌اند. این کارخانه هندی شرکت که مواد مؤثره تشکیل‌دهنده داروهای سلطانی را برای بازار ایالات متحده می‌ساخت، نتوانست از عهده صدها آزمون کیفی داروها برآید، سازمان غذا و داروی آمریکا به فرزینیوس اس‌ای (Fresenius SE) هشدار داد. وضعیت لوپین بهتر از این نبود، زیرا در نامه هشداردهنده برای تسهیلات فرمولاسیون ساخت در گوا (Goa) و ایندور (Indore) [واحد پیتامپور II (Pithampur)] بیان شد که این شرکت برای «بررسی کامل هرگونه اختلاف غیرقابل توضیح» به مشکل برخورده، چرا که تقریباً ۹۶ درصد نتایج OOS به دست آمده در پیتامپور و بیش از ۷۵ درصد آن‌ها در گوا معتبر نبودند.

در طول سال ۲۰۱۷، تعداد شرکت‌های دارویی

به‌طور مداوم بهبود یافته باشد. برای به دست آوردن این اهداف، داده‌های با کیفیت بالا که سازمان یافته نباشند یا به‌صورت عملکردی ذخیره نشده‌اند، مورد نیاز هستند.

از دیدگاه کیفیت، یکپارچگی داده‌ها، یک بخش حیاتی از یک سیستم کیفیت شرکت است. داده‌های کیفی پایه‌ای برای اطمینان از آن است که شرکت اطلاعات صحیح را در تطبیق با الزامات قانونی استفاده می‌کند. علاوه بر این، داده‌های با کیفیت بالا است که پایه‌ای برای محصول، فرآیند، درک درست کیفیت محصول و تصمیم‌گیری فراهم می‌کند.

یکپارچگی داده‌ها به کامل بودن، ثبات و دقت داده‌ها اشاره دارد. این داده‌ها باید قابل استناد، روشن، ثبت شده به‌طور همزمان، نسخه اصلی یا رونوشت واقعی و دقیق باشند.

یکپارچگی داده‌ها طی سال ۲۰۱۷ همچنان موضوعی داغ در صنعت داروسازی بود. براساس تجزیه و تحلیل اخیر GMP، حدود ۶۵ درصد تمام نامه‌های هشداردهنده صادر شده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (USFDA) طی سال مالی ۲۰۱۷ (اکتبر ۲۰۱۶ تا ۳۰ سپتامبر ۲۰۱۷) شامل یک جزء در مورد یکپارچگی داده‌ها بودند. با این حال، در سال گذشته (۲۰۱۶)، تعداد مذکور حتی بالاتر بود (۷۹ درصد).

در سال ۲۰۱۷، تخطی از یکپارچگی داده‌های مشخص شده در کارخانجات داروسازی ناشی از فقدان نرم افزار آزمایشی در کنترل کیفیت تجهیزات مورد آزمایش، تقلیل پیدا کرد. با این حال، پیاده‌سازی آزمایشی منجر به بروز

اشتراك بگذارد.

نمونه‌هایی از شرکت‌های بسیاری وجود دارند که همواره از نظر FDA و سازمان‌های نظارتی اتحادیه اروپا خارج از انطباق هستند. با این حال، هنوز مواردی وجود دارند که این سازمان‌های نظارتی در مورد وضعیت تسهیلات خاصی که مورد بررسی قرار گرفته بودند، به نتیجه‌گیری‌های مختلفی رسیدند (جدول ۱).

در حالی که سازمان‌های نظارتی اروپا مشکل انطباق Biocon را مطرح کرده بودند، این شرکت توافق FDA را برای استفاده از داروی بیوسیمیلار

ضدسرطان Herceptin (Roche) گرفت.

در مورد دیگری، بازرگانی توسط FDA در شرکت Qinhuangdao Zizhu از ۲۸ نوامبر تا ۱ دسامبر ۲۰۱۶ نکات مهمی در زمینه یکپارچگی داده‌ها و اشکال در سطح پاییندی به شیوه‌های تولید فعلی خوب (cGMPs) برای مواد مؤثره اولیه را مشخص کرد.

در Qinhuangdao Zizhu، «نتایج نمونه اولیه روی هم نوشته می‌شدند یا حذف می‌گردیدند» و شرکت « فقط نتایج موفق از آزمایش‌های متعدد» را گزارش می‌کرد.

علاوه بر نداشتن مقیاس‌های مؤثر برای کنترل داده‌ها در سیستم‌های کامپیوتريشان، بازرسان FDA دریافتند که شرکت با تکیه «بر اطلاعات ناقص» تبیین می‌کند که آیا داروهایشان با مشخصات ثبت شده، مطابقت دارد.

بازرسان یک شیوه تکراری از آزمایش مجدد نمونه‌ها تا زمانی که نتایج قابل قبول بدست آمده را دریافتند و «سوایق سری تولید» حاوی داده‌های

که دچار عدم انطباق هستند، به طور قابل توجهی بیش از تعداد تولیدکنندگان مواد اولیه دارویی (API) بودند.

۴۸ در حالی که سازمان غذا و داروی آمریکا نامه هشدار برای شرکت‌های دارویی صادر کرده، تولیدکنندگان API فقط ۱۸ نامه هشدار دریافت کرده‌اند. سازمان‌های نظارتی اروپایی نیز وضعیت مشابه داشتند. ۱۵ گواهی عدم انطباق برای شرکت‌های دارویی صادر شده، در حالی که فقط دو تولیدکننده API از استانداردهای انطباق عقب مانده بودند.

چین، هندوستان و ایالات متحده کشورهایی هستند که سازمان‌های نظارتی دریافت‌هایند که بیشترین کاستی را دارند.

سال ۲۰۱۷ برای قوانین دارویی در ایالات متحده و اروپا تعیین‌کننده بود، سازمان غذا و داروی آمریکا و اداره دارویی اروپا (EMA) برنامه خود را برای بازرگانی متقابل تولیدکنندگان دارویی اعلام کردند که از ۱ نوامبر ۲۰۱۷ عملیاتی شد. در حال حاضر هشت سازمان دارویی اتحادیه اروپا (اتریش، کرواسی، فرانسه، ایتالیا، مالت، اسپانیا، سوئیس و انگلیس) را قادر به انجام بازرگانی از تسهیلات ساخت دارو که ضروریات FDA را برآورده می‌سازند، به رسمیت می‌شناسد. این عمل یک حرکت بی‌سابقه است. قبل از این، هرگز بازرگانی یک کشور دیگر را پذیرا نمی‌شد.

به عنوان بخشی از این توافق‌نامه، کمیسیون اروپا و آمریکا یک تعهد محرمانه‌ای را امضا کردند که اجازه می‌دهد تا FDA اطلاعات غیرعمومی و تجاری محرمانه را با سازمان‌های نظارتی اروپا به

جدول ۱ - نتایج متفاوت بازدید شرکت‌های گوناگون توسط FDA و سازمان‌های نظارتی اروپایی

فاصله زمانی	انطباق		عدم انطباق		شرکت	کشور	ردیف
	تاریخ بازرگانی	سازمان نظارتی	تاریخ بازرگانی	سازمان نظارتی			
صفر روز	Jan 19, 2016	Italy (AIFA)	Jan 11-19, 2016	FDA Warning Letter	Facta Farmaceutici	ایتالیا	۱
۴ هفته	Jul 16, 2015	Germany	Aug 10-13, 2015	FDA Warning Letter	Zhejiang Hisoar	چین	۲
۴ ماه	Nov 9, 2015	United Kingdom (MHRA)	Jul 2-10, 2015	FDA Warning Letter	Glaxo SmithKline	انگلستان	۳
۶ ماه	Nov 4, 2015	Spain (GENCAT)	May 2-6, 2016	FDA Warning Letter	Interquim S.A.	اسپانیا	۴
۷ ماه	Aug 11, 2016	Hungary (NIPN)	Jan 21-29, 2016	FDA Warning Letter & Import Alert	Teva Pharmaceuticals	مجارستان	۵
۸ ماه	Feb 20, 2015	Czech (SUKL)	Oct 12-16, 2015	FDA Warning Letter	Interpharma	جمهوری چک	۶
۹ ماه	May 29, 2015	FDA	Feb 26, 2016	United Kingdom - Non-Compliance Report	Pharmaceutics International	ایالات متحده	۷
۱۰ ماه	Oct 27, 2016	Germany	Dec 7-15, 2015	FDA Warning Letter	Wockhardt	هند	۸
۱۱ ماه	May 2, 2016	Italy (AIFA)	May 21-29, 2015	FDA Warning Letter & Import Alert	Corden Pharma	ایتالیا	۹

تولید، خالی یا به طور جزئی تکمیل شده بود. WHO (POT) برای مواد مؤثره اولیه لونوورژسترل، میپرستون و اتینیل استرایبول مورد بازرگانی قرار گرفت. بازرگانی «پنج نقص عمدۀ از جمله مسایل مربوط به یکپارچگی داده‌ها و چند نکته جزئی» را در بر داشت. در تاریخ ۸ مارس سال ۲۰۱۷، شرکت Qinhuangdao Zizhu FDA توسط در هشدار واردات قرار گرفت. تقریباً یک سال قبل از بازرگانی FDA، در اکتبر سال ۲۰۱۵، این شرکت توسط گروه پیش کیفی

GMP EU FACTA توسط سازمان نظارتی ایتالیایی تمدید شد.

یکی دیگر از موارد مذکور این است که تسهیلات GSK در انگلیس، جایی که FDA در مناطق تولید غیرپنی‌سیلینی در سال ۲۰۱۲ حدود ۶۹ بار، ۷۲ بار در سال ۲۰۱۳، ۳۰ بار در سال ۲۰۱۴ و ۱۶ بار در ۷ جولای ۲۰۱۵، پنی‌سیلین یافتند. بازرسان FDA به این نتیجه رسیدند که این تسهیلات و کنترل آن برای جلوگیری از آلودگی داروهای غیرپنی‌سیلینی با پنی‌سیلین کاملاً ناکافی هستند. با این وجود، بازررسی از سوی سازمان نظارتی انگلستان چهار ماه بعد این سایت را تأیید کرد.

شبیه همین موضوع در مورد ژجیانگ هیسوار (Zhejiang Hisoar) در چین اتفاق افتاد. در اینجا، بازرسان FDA کمبود کنترل‌های آزمایشگاهی را کشف کردند و اظهار داشتند: «هنگامی که شرکت نتایج مشکوک و خارج از مشخصات (OOS) را دیدند، نمونه‌های خود را دوباره آزمایش کردند تا نتایج مطلوبی به دست آورند.» اما بازرسان آلمانی که سه هفته قبل از بازررسی FDA، این کارخانه را بازدید کرده بودند، این سایت را در انطباق دیدند. طی سال ۲۰۱۷، در حالی که اکثر شرکت‌ها زبرساخت لازم را برای مبارزه با مسایل مربوط به یکپارچگی داده‌ها را نصب کرده بودند، مشکلات ماهیت سیستماتیک داشتند و باقی مانده‌اند. بنابراین، صنعت داروسازی باید آماده شود، زیرا FDA و بازرسان اروپایی دست به دست هم می‌دهند تا آن‌ها را متوقف کنند.

دکتر مجتبی سرکندی

بر اساس اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه (CAPAs) ارایه شده توسط سازنده، به عنوان سازگار اعلام کرد. با توجه به اقدامات FDA و این واقعیت که Qinhuangdao Zizhu WHO-PQT پیش کیفی از ماده مؤثره اولیه لوونورژسترل است (همان‌طور که در مورد مشابه در میلان دیده شد)، رویکرد سازمان بهداشت جهانی به سمت موقعیت انطباق، تمرکز گستردۀ بر کیفیت محصول بود.

نامه هشداری توسط FDA برای شرکت داروسازی ایتالیایی ACS Dobfar (FACTA Farmaceutici SpA) صادر شد. بازرسان FDA در ژانویه ۲۰۱۶، نقص یکپارچگی داده‌ها را در محل چند محصول دارویی استریل کشف کردند که داده‌های اصلی بیانگر نتایج نادرست و داده‌های نهایی نشان‌دهنده نتایج موفق بودند.

این شرکت اطلاعات اصلی را در یک صفحه گستردۀ غیررسمی و کنترل نشده الکترونیکی در یک درایو رایانه مشترک ذخیره کرده بود. داده‌های اصلی برای اولین بار در صفحه گستردۀ «غیررسمی» ثبت شده و بعد به صورت «رسمی» در می‌آمدند.

بازرسان همچنین نسخه‌های بسیاری از فرم‌های GMP خالی و نیمه تکمیل شده را مشاهده کردند و دریافتند که کارکنان FACTA با استفاده از دستگاه کاغذ خردکن، داده‌های آزمایشگاهی و تولیدی مهم را از بین می‌برند. دقیقاً در همان زمان بازررسی، گواهینامه

