



## 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 قوی کرد که اهمیت داده‌ها به طور اساسی در داده‌ها دو عمل مهم را در شرکت‌های دارویی انجام می‌دهند: کارایی 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 ایمنی 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 پیش‌نویس دستورالعمل «یکپارچگی داده‌ها و انطباق با راهنمایی cGMP 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 cGMP 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 بیج که به‌طور کامل بررسی شده» به موضوعی تکراری مورد توجه مهم در بازیکنان عمده ژنریک‌ساز مانند میلان (Mylan)، فرزینیوس (Fresenius)، توا (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 کارایی 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 سرطانی 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 (Pithampur) II] بیان شد که این شرکت برای «بررسی کامل هرگونه اختلاف غیرقابل توضیح» به مشکل برخورد، 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 تطابق 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

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

در حالی که سازمان غذا و داروی آمریکا ۴۸ نام هشداری برای شرکت‌های دارویی صادر کرده، تولیدکنندگان API فقط ۱۸ نام هشداری 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 دریافته‌اند که بیشترین کاستی را دارند.

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

به عنوان بخشی از این توافق نامه، 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

اشتراک 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، بازرسی توسط FDA شرکت Qinhuangdao Zizhu از ۲۸ نوامبر تا ۱ دسامبر ۲۰۱۶ نکات مهمی در زمینه یکپارچگی داده‌ها و اشکال در سطح پایبندی 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 کامپیوتریشان، بازرسان FDA دریافتند که شرکت با تکیه «بر اطلاعات ناقص» تعیین 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 «سوابق سری تولید» حاوی داده‌های

جدول ۱ - نتایج متفاوت بازدید شرکت‌های گوناگون توسط FDA و سازمان‌های نظارتی اروپایی							
فاصله زمانی	انطباق		عدم انطباق		شرکت	کشور	ردیف
	تاریخ بازرسی	سازمان نظارتی	تاریخ بازرسی	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 به‌طور جزئی تکمیل شده بود. در تاریخ ۸ مارس سال ۲۰۱۷، شرکت Qinhuangdao Zizhu توسط FDA در هشدار واردات قرار گرفت. تقریباً یک سال قبل از بازرسی FDA، در اکتبر سال ۲۰۱۵، این شرکت توسط گروه پیش‌کیفی WHO (POT) برای مواد مؤثره اولیه لوونورژسترل، میفپرستون و اتینیل استرادیول مورد بازرسی قرار گرفت. بازرسی «پنج نقص عمده از جمله مسایل مربوط به یکپارچگی داده‌ها و چند نکته جزئی» را در بر داشت. WHO، با این حال، پیشرفت و بازرسی خود را،

تولید، خالی یا به‌طور جزئی تکمیل شده بود. در تاریخ ۸ مارس سال ۲۰۱۷، شرکت Qinhuangdao Zizhu توسط FDA در هشدار واردات قرار گرفت. تقریباً یک سال قبل از بازرسی FDA، در اکتبر سال ۲۰۱۵، این شرکت توسط گروه پیش‌کیفی

GMPEU 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  
غیرپنی سیلینی در سال ۲۰۱۲ حدود ۶۹ بار، ۷۲ بار  
در سال ۲۰۱۳، ۳۰ بار در سال ۲۰۱۴ و ۱۶ بار در  
۷ جولای ۲۰۱۵، پنی سیلین یافتند. بازرسان FDA  
به این نتیجه رسیدند که این تسهیلات و کنترل آن  
برای جلوگیری از آلودگی داروهای غیرپنی سیلینی  
با پنی سیلین کاملاً ناکافی هستند. با این وجود،  
بازرسی از سوی سازمان نظارتی انگلستان چهار  
ماه بعد این سایت را تأیید کرد.

شبییه همین موضوع در مورد ژجیانگ هیسوار  
(Zhejiang Hisoar) در چین اتفاق افتاد. در این جا،  
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 بازرسی FDA، این کارخانه را  
بازدید کرده بودند، این سایت را در انطباق دیدند.  
طی سال ۲۰۱۷، در حالی که اکثر شرکت‌ها  
زیرساخت 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، به‌عنوان سازگار اعلام کرد.  
با توجه به اقدامات FDA و این واقعیت که  
Qinhuangdao Zizhu دارویی تنها منبع  
WHO-POT پیش کیفی از ماده مؤثره اولیه  
لئونورژسترل است (همان‌طور که در مورد مشابه  
در میلان دیده شد)، رویکرد سازمان بهداشت  
جهانی به سمت موقعیت انطباق، تمرکز گسترده  
بر کیفیت محصول بود.

نامه هشدار 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  
گسترده غیررسمی و کنترل نشده الکترونیکی  
در یک درایو رایانه مشترک ذخیره کرده بود.  
داده‌های اصلی برای اولین بار در صفحه گسترده  
«غیررسمی» ثبت شده و بعد به‌صورت «رسمی»  
در می‌آمدند.

بازرسان هم‌چنین نسخه‌های بسیاری از فرم‌های  
cGMP 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 بازرسی، گواهینامه