



بررسی نقش اعتباردهی فارمیوتیکی در کیفیت محصول دوائی

پوهنوال آقامحمد ژکفر

دیپارتمنت فارمیوتیک، پوهنځی فارمسی، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان

ایمیل: aq.Zhakfar@gmail.com

چکیده

انکشاف محصول دوائی یک پروسه‌ی طولانی بوده که اکتشاف دوا، تجارب لابراتواری، مطالعه بالای حیوانات، آزمایش‌های کلینیکی و امور تنظیمی را در بر می‌گیرد. مطابق الزامات بسیاری از مراجع تنظیمی دوا، چون اداره‌ی دوا و غذای امریکا، محصول دوائی قبل از استفاده باید از نظر هویت، قدرت، کیفیت، خالصیت و پایداری، کنترل گردد. جهت ارزیابی کیفیت محصول دوائی، یک تعداد تجارب کنترل کیفیت توصیه می‌گردد. این تجارب، ابزار اطمینان از کیفیت محصول محسوب می‌گردد، نه از تضمین آن. اعتباردهی و تضمین کیفیت دست به دست هم داده و کیفیت محصول را تضمین می‌نمایند. هدف اعتباردهی، تأیید قدم به قدم تمام مراحل صنعت فارمسی بوده و فقط بالای ختم عملیه‌ها، تمرکز ندارد. یعنی تمام پروسه‌های تولید به شکل جداگانه اعتباردهی می‌شوند.

اصطلاحات کلیدی: تضمین کیفیت؛ اعتباردهی؛ کنترل؛ کیفیت؛ محصول دوائی

Role of Validation in Quality of Pharmaceutical Product

Associate prof. Aqa Mohammad Zhakfar

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Kabul University, Kabul, Afghanistan

Email: aq.Zhakfar@gmail.com

Abstract

The development of a drug product is a lengthy process involving drug discovery, laboratory testing, animal studies, clinical trials and regulatory registration. Many regulatory agencies as the FDA, require that the drug product be tested for its identity, strength, quality, purity and stability before it can be released for use. In order to check final quality of product, a series of quality control tests has been devised. Quality controls test are tool to ensure not assure the quality of product. Validation and quality assurance will go hand in hand ensuring the through quality for the products.

Keywords: Quality Assurance; Validation; Control; Quality; Pharmaceutical Product

مقدمه

در صنعت فارمسی، مدیریت کیفیت با دلایل انجام یک تعداد فعالیت‌های تخصصی دارای اهمیت خاص می‌باشد. سیستم مدیریت کیفیت به‌عنوان یک برنامه‌ی استراتژیک در هر فابریکه‌ی تولید دوا جایگاه خاصی را اشغال نموده و ارائه‌دهنده‌ی پالیسی کیفیت در آن فابریکه می‌باشد. مدیریت کیفیت، به‌حیث یک عامل جهت تعیین و عملی‌سازی برنامه‌ی کیفیت، ایفای وظیفه می‌نماید. مدیریت کیفیت مطابق پلان استراتژیک، پالیسی‌های کیفیت را طرح نموده که هدف آن ارتقای کیفیت می‌باشد. تضمین کیفیت، مجموعه‌ی از فعالیت‌ها برای اطمینان از کیفیت در پروسه‌هایی است که با استفاده از آن محصولات تولید گردیده است. یا به‌عبارت دیگر، تضمین کیفیت هم‌آهنگی همه فعالیت‌ها و وظایف یک سازمان یا یک اداره می‌باشد. تضمین کیفیت بیش از هر چیز دیگر نیازمند یک پارچگی و کنترل تمام عناصری که در یک مجموعه‌ی عملیاتی قرار دارند، می‌باشد. کنترل کیفیت مجموعه‌ی از فعالیت‌ها برای اطمینان از کیفیت محصولات است. این فعالیت‌ها در شناسایی نارسایی‌ها در محصولات تولیدی، تمرکز می‌کنند (۲). هدف از این مقاله که از مآخذ معتبر به شمول مقالات ژورنال‌های موجود در سایت‌های علمی استفاده شده است، مروری بر انجام اعتباردهی فارمسیوتیکی در فابریکات تولیدی ادویه و نقش آن در بهبود کیفیت محصولات دواپی می‌باشد.

اعتباردهی

کلمه‌ی Validation (اعتباردهی) از یک کلمه‌ی لاتین "Validus" که به معنای ارزش یا قوی است، مشتق گردیده و نشان می‌دهد که شی حقیقی، درست، مفید و قابل اطمینان می‌باشد. برای اولین بار در سال ۱۹۷۱ مشکلات در تولید محصولات دواپی با کیفیت و قابل اطمینان در روش خوب تولید، راپور داده شد. در سال ۱۹۷۸ کلمه‌ی اعتباردهی در نشریه‌ها و کتب معتبر مراجع تنظیمی دوا به نشر رسید. در سال ۱۹۹۰ کنفرانس بین‌المللی هم‌آهنگی یا ICH (International Conference for Harmonization) با اشتراک مراجع تنظیمی اروپا، جاپان و ایالات متحده آمریکا، به هدف تعریف و شناخت پارامترهای اصلی اعتباردهی و تعیین شاخص‌های قابل قبول برای یک اعتباردهی موفق، تدویر گردید. راپور این کنفرانس، توسط محققان و رییس کنفرانس به نشر رسید تا برای انکشاف رهنمودها، مفید واقع شود (۸). اعتباردهی یکی از پروگرام‌های اساسی روش خوب تولید و تضمین کیفیت به‌شمار می‌رود (۱). اعتباردهی نسبتاً یک مفهوم جدید در صنعت فارمسی بوده که از تأمین کیفیت و محصول با کیفیت بهتر، اطمینان می‌دهد. اعتباردهی زیر نام سند روش خوب تولید، تمام پروسه‌های تولید (تسهیلات، تجهیزات، اجزا و شرایط) را تحت پوشش قرار می‌دهد. این پروسه به

مثابه‌ی یک بخش اساسی روش خوب تولید و روش خوب کلینیکی، یکی از عناصر عمده‌ی سیستم کیفیت دوایی، به‌شمار می‌رود (۱۱). اعتباردهی، عبارت از شواهد مستند بوده و نشان می‌دهد که سیستم (تجهیزات، نرم‌افزار، کنترل‌ها) کارهای مورد هدف را به دقت کامل انجام می‌دهد و یا یک برنامه‌ی مستندسازی است، کاملاً تضمین می‌نماید که روش مخصوص، به‌شکل مداوم نتایج مطابق به معیارات تعیین شده را ارایه می‌نماید (۳). در اجرای پروسه‌ی اعتباردهی، تعیین هدف در آغاز پروسه، موجودیت سیستم‌های دقیق و منظم ساختاری، پرسونل کافی و منابع مالی منظم ضروری است. اجرای پروسه‌ی اعتباردهی باید تحت نظر پرسونل با تجربه و با صلاحیت صورت گیرد. اعتباردهی باید برای وسایل و تسهیلات جدید و حتی سیستم‌ها، پروسه‌ها و طرزالعمل‌ها، در صورت ایجاد تغییرات گسترده به شکل دوره‌یی اجرا شود (۵، ۱۰).

ابزار اعتباردهی فارمیوتیکی

ابزار یا عنصری که در رهبری و انجام اعتباردهی مؤثر، رول مهم دارند، عبارت‌اند از:

درک و افهام و تفهیم: جهت تنظیم دوا، تولیدکنندگان باید اعتباردهی‌ها را انجام دهند. این امر بسیار مهم است تا معلومات در مورد چگونگی انجام اعتباردهی، با اداره یا سازمان شریک ساخته شود تا مفهوم اعتباردهی به‌شکل درست درک گردد. دیپارتمنت اعتباردهی باید از طریق درک و افهام و تفهیم ضروریات و مقاصد اعتباردهی را برای هر پرسونل دیپارتمنت تفهیم نماید. پروسه‌ی افهام و تفهیم خوب، از دیپارتمنت اعتباردهی آغاز و شامل تمامی سازمان گردد. اگر تمام پرسونل فابریکه‌ی تولیدی دوا در موارد مربوط به اعتباردهی معلومات داشته باشند، پروسه‌ی اعتباردهی زمان محدودی را دربر خواهد گرفت. افهام و تفهیم مؤثر، طریقه‌ی بهتر درک را فراهم می‌سازد. چی زمانی اعتباردهی واحد ABC که از قبل زمان‌بندی گردیده، آغاز خواهد شد؟ به کدام منابع ضرورت خواهد داشت؟ چی زمانی پروتوکول‌ها تأیید خواهد شد؟ از کدام محلات نمونه‌گیری اخذ خواهد شد؟ این نمونه از سؤالاتی است که از طریق افهام و تفهیم مانند گفتگو، ملاقات‌های دوره‌یی و جلسات آموزشی می‌تواند به آن جواب داده شود.

تجربه: تیم اعتباردهی فابریکه‌ها، باید از تجربه‌ی قوی اعتباردهی برخوردار باشند تا پروگرام اعتباردهی به موفقیت انجامد. تیم اعتباردهی باید در مورد سیستم یا پروسه‌ی که قرار است اعتباردهی گردد، معلومات لازم داشته باشد. اعتباردهی قوی به پیشینه‌ی قوی نیازمند است.

هم‌کاری و برنامه: انجام پروگرام اعتباردهی، فعالیت چندین دیپارتمنت مانند بخش انجنیری، تضمین کیفیت، کنترل کیفیت، حسابداری و یا تنظیمی را می‌طلبد. هر دیپارتمنت، مجموعه‌ی از اولویت‌های مربوط به دیپارتمنت خود را در پروسه‌ی اعتباردهی دارا می‌باشد. هم‌کاری و برنامه‌ی

مشترک تمامی دیپارتمنت‌ها، هم اهداف دیپارتمنت‌ها و هم اهداف اعتباردهی را فراهم می‌سازد. در صورت هم‌کاری تیمی و مشترک، دیپارتمنت‌ها باید حصول مصرف و بازدهی بهتر را پلان‌گزاری نمایند.

منابع: در انجام اعتباردهی، استفاده از منابع (پرسونل اعتباردهی، موادی که باید اعتباردهی شود، تجهیزاتی که باید اعتباردهی شود، لابراتوارهای که باید آنالیز لازم را انجام دهند، پولی که باید پرداخت گردد و زمانی که باید اعتباردهی انجام یابد) امر اساسی و مهم پنداشته می‌شود.

آموزش: هر دو، پرسونلی که مطالعات را انجام می‌دهند و آن‌هایی که پروسه‌ی اعتباردهی بالای شان انجام می‌یابد، باید آموزش دیده و واجد شرایط بوده و برای انجام وظیفه‌ی سپرده شده مناسب باشند. نیازمندی آموزش، تدریس شمرده می‌شود. اشخاص تنظیمی باید اسنادی را تهیه نمایند که در آن منابع کلیدی و ضروری برای آموزش پیش‌بینی شده باشد. سند تهیه شده باید شامل تعیین هویت کارمند، شرح کورس آموزشی و تاریخ تدویر کورس باشد.

طرز‌العمل‌های مستندرد عملیاتی، وسایل و میتود: قبل از آغاز پروسه‌ی اعتباردهی، باید تمامی طرز‌العمل‌های مستندرد عملیاتی یا SOP (Standard Operational Procedure) مربوط نهایی و تأیید گردیده و جهت استفاده‌ی روزمره اجرایی و تطبیق گردد (۴). با در نظر داشت قوانین و روش‌های خوب تولید، برای هر پروسه‌ی تولید و کنترل باید طرز‌العمل‌های نوشته شده‌ی مستندرد موجود باشد تا این‌که از هویت، قدرت و خالصیت یک محصول دواویی اطمینان حاصل گردد. با در نظر داشت موضوع فوق، نوشتن SOP یک امر ضروری تلقی می‌گردد (۸). طرز‌العمل‌های مستندرد عملیاتی، به مجموعه‌ی از هدیایات تحریری اطلاق می‌گردد که جهت یک‌نواختی یک عمل استفاده می‌گردد. یا به هر پیش‌نویس، ثبت، یادداشت و یا اسنادی که حاوی معلومات در مورد انجام یک عمل باشد، گفته می‌شود. کتابچه‌ی یادداشت روزانه برای ثبت درجه‌ی حرارت و یا استفاده از تجهیزات، ترمیم، نگهداری، کتابچه‌ی روزانه‌ی لابراتوار، ثبت مشاهدات لابراتواری، گزارش آموزش و ترینگ، نتایج پرنٹ، ثبت معلومات و اطلاعات وسایل و دستگاه‌های اتومات از جمله مثال‌های معلومات ابتدایی می‌باشند. برای هر شخص و پرسونل، بسیار مشکل و غیرضروری است که تمام این جزئیات را به حافظه بسپارد. به اساس رهنمود مراجع تنظیمی دوا، اگر مستندسازی نگردیده باشد، به این معنا است که هیچ عمل انجام نگردیده و یا شایعه‌ی بیش نیست (۷، ۹).

به اساس روش‌های خوب لابراتواری، برای هر تجربه باید یک طرز‌العمل نوشته شده موجود باشد تا از کیفیت و کمیت یک ماده‌ی مورد تجربه، اطمینان دهد.

- تمام وسایل تحلیلی عیار گردد و

- به تمام میتودهای اعتباردهی باید اعتبار داده شود (۴).

اعتباردهی میتود، عبارت از پروسه‌ی تعیین مناسب بودن میتود مورد نظر جهت ارائه‌ی ارقام مفید و قابل قبول می‌باشد. هدف هر اعتباردهی میتود این است که ارقام دقیق، قابل اطمینان و ثابت را فراهم نماید (۶).

پروسه‌ی که اعتباردهی می‌شود باید توسط یک ماسترپلان اعتباردهی بیان شود. از نظر سازمان جهانی صحت، ماسترپلان اعتباردهی عبارت از یک سند معتبر است که تمام یک پروسه را تحت پوشش قرار داده و تمام فلسفه‌ی تولیدکننده (فابریکات تولیدی دوا) و شیوه‌ی که جهت کارایی درست یک پروسه به کار می‌رود، را خلاصه می‌سازد. ماسترپلان باید یک سند خلاصه و واضح بوده، نباید موضوعات تکرار شده را بیان نماید؛ بلکه باید موضوعات جدید را تحت پوشش قرار دهد. یک ماسترپلان باید به بخش‌های مختلفی که موضوعات مختلف مانند معلومات عمومی، شیوه‌ی اعتباردهی، ساحه‌ی استفاده و اهداف را دربرگیرد، تقسیم شود. یک ماسترپلان باید بیان‌کننده‌ی تمام معیاراتی باشد که برای قابل قبول بودن فعالیت‌های پروسه‌ی اعتباردهی ضروری است. ماسترپلان برعلاوه‌ی کمک به تولیدکننده و اعضای تیم، پروسه‌ی بررسی را نیز کمک نموده و تمام اعضای تیم را در پروسه‌ی اعتباردهی برای درک وظایف، مسوولیت‌ها، در نظر گرفتن زمان، پول و احترام به مردم، وادار می‌سازد. ماسترپلان اعتباردهی در یک محدوده‌ی زمانی مشخص و نظر به تغییراتی که در وسایل، مواد و شیوه‌های یک پروسه به وجود می‌آید، دوباره تجدید می‌شود (۱۱).

نتیجه‌گیری

اعتباردهی نسبتاً یک مفهوم جدید در صنعت فارمسی بوده که از تأمین کیفیت و محصول با کیفیت بهتر، اطمینان می‌دهد. اعتباردهی زیر نام سند روش خوب تولید، تمام پروسه‌های تولید (تسهیلات، تجهیزات، اجزا و شرایط) را تحت پوشش قرار می‌دهد. اعتباردهی، عبارت از شواهد مستند بوده و نشان می‌دهد که سیستم (تجهیزات، نرم‌افزار، کنترل‌ها) وظایف مورد هدف را به دقت کامل انجام می‌دهد و یا یک برنامه‌ی مستندسازی است، کاملاً تضمین می‌نماید که روش مخصوص، به شکل مداوم نتایج مطابق به معیارات تعیین شده را ارائه می‌نماید. درک، افهام و تفهیم، تجربه، همکاری و برنامه، منابع، آموزش، طرزالعمل‌های مستندرد عملیاتی، وسایل و میتودولوژی اعتباردهی ابزار یا عناصری اند که در انجام اعتباردهی رول مهم دارند.

منابع

- (۱) بابک، گک، بدری، و. بررسی اهمیت اعتباردهی شستشوی ماشین‌های تولید ادویه، مجله‌ی علمی پوهنخ‌ی فارمسی پوهنتون کابل (درمل)، ۱۳۹۵، صص ۱۰-۱۶
- (2) Jatto E, Okhamafe AO. An Overview of Pharmaceutical Validation and Process Controls in Drug Development. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2002; 1(2), pp. 115-22.
- (3) Validation P. *General Principles and Practices. Guidance for Industry*. 2011.
- (4) Jamil F, Kumar S, Sharma S, Vishvakarma PS, Singh L. Review on stomach specific drug delivery systems: development and evaluation. *Int J Res Pharm Biomed Sci*. 2011; 2(4), pp.1427-1433.
- (5) Bhanderi M, Shah J, Gorain B, Nair AB, Jacob S, Asdaq SM, Fattepur S, Alamri AS, Alsanie WF, Alhomrani M, Nagaraja S. Optimized Rivastigmine Nanoparticles Coated with Eudragit for Intranasal Application to Brain Delivery: Evaluation and Nasal Ciliotoxicity Studies. *Materials*. 2021; 14(21), p. 6291.
- (6) McPolin O. *Validation of analytical methods for pharmaceutical analysis*. Lulu. Com; 2009 May 1.
- (7) Nandhakumar L, Dharmamoorthy G, Rameshkumar S, Chandrasekaran S. An overview of pharmaceutical validation: Quality assurance view point. *IJRPC*. 2011; 1(4), pp. 1003-14.
- (8) Sharma H, Sapkota HP, Dangi NB. A Brief Review of Analytical Methods for the Estimation of Allopurinol in Pharmaceutical Formulation and Biological Matrices. *International Journal of Analytical Chemistry*. 2021.
- (9) Rodrigues CD. *Optimization of 3D porous structures for controlled drug delivery using quality by design method (Doctoral dissertation)*.
- (10) Aleem H, Zhao Y, Lord S, McCarthy T, Sharratt P. Pharmaceutical process validation: an overview. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part E: Journal of Process Mechanical Engineering*. 2003; 217(2), pp. 141-51.
- (11) WHO Guidelines on Validation. 2016, pp. 5- 21