



## بررسی اهمیت مرور کیفیت سالانه محصولات دارویی جهت صادرات

علیرضا بابازاده بدوستانی<sup>۱</sup>، صدیقه رضائیان فردویی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی صنایع بهینه سازی سیستم ها دانشگاه پیام نور تهران شمال

Babazade.alireza@gmail.com

<sup>۲</sup>دانشیار گروه مهندسی صنایع دانشگاه پیام نور تهران شمال

srezaian@gmail.com

**چکیده:** طبق الزامات صنعت دارو (PIC/S, ICH)، شرکت‌های دارویی محصولات صادراتی و تولیدی خود را به صورت سالانه و یا در بازه زمانی خاص مورد بررسی قرار می‌دهند. هدف از این بررسی بهبود کیفیت محصول مورد نظر می‌باشد در این گزارش اطلاعات اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه، حدود خارج از محدوده، روندهای نامناسب فرآیند، شکایات از مقصد صادرات، بازخوانی محصول و... به شکل داده جمع آوری و توسط نرم افزارهای آماری مورد تحلیل و بررسی قرار می‌گیرد و نتایج جهت بهبود فرآیند تولید و کیفیت محصول دارویی صادراتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. شرکت‌های دارویی دستورالعمل مرور کیفیت سالانه (APQR) برای محصول صادراتی خود باید داشته باشند و نتایج مطالعات کلیه بچ‌های تولیدی و انبار پایداری را مورد بررسی قرار دهند. در این تحقیق به عنوان مثال نمونه نتایج PH انبار پایداری دارو و ارقام بسته بندی به شکل مختصر صورت گرفته است.

### واژگان کلیدی:

صنعت دارو (PIC/S, ICH)، مرور کیفیت سالانه (APQR)، PH.

### مقدمه

یکی از ابزارهای رشد و توسعه صنعت دارویی در هر کشور فراهم کردن زمینه صادرات آن می‌باشد. باتوجه به پتانسیل شرکت‌های دارویی در کشور صنایع دارویی برای رشد و بقا خود نیازمند رعایت الزامات رایج فارماکوپه‌ها می‌باشند و شرکت‌های بزرگ صادر کننده دنیا با در نظر گرفتن استاندارد های مشخص در هر سطحی از تولید اطمینان لازم را به کشور های هدف خود می دهند. در هر صورت صادرات دارو مزیت‌هایی مانند تأمین ارز برای کشور و در نتیجه تسهیل چرخه تولید با امکان واردات مواد اولیه و ملزومات مورد نیاز را دارد [1,2]. همچنین صادرات دارو می‌تواند با افزایش مقیاس تولیدی که ایجاد می‌کند، به کاهش هزینه‌های تولید منجر شود و از سوی دیگر به دلیل حفظ بازار محصول صادراتی، شرکت تولیدکننده را در راستای ارتقای الزامات کیفی محصول و خطوط تولید مناسب ترغیب میکند در حال حاضر 50 شرکت دارویی ایرانی صادر کننده به کشور های منطقه هستند و روند صادرات دارو طی چندین سال گذشته روند نزولی داشته است. شرکت های ایرانی علاوه بر مشکل توان نقدینگی پایین، مشکل فراهم کردن الزامات سطح بالا و تجهیزات پیشرفته و لوازم یدکی ماشین آلات را نیز دارند [8].

در کشورهای پیشرفته پزشک و داروساز و مردم این اطمینان را دارند که وقتی دارویی توسط رگولاتوری دارویی آن کشور تایید شده، در دامنه مورد قبولی از کیفیت قرار دارد. بنابراین شرکت های دارویی باید این اطمینان را به رگولاتورهای دارویی کشور مبدا بدهند یکی از موارد مهم جلب اطمینان داشتن مستندات خوب است که می تواند اطمینان رگولاتور دارویی خارجی را نسبت به برند های دارویی ایرانی جلب نماید. از موارد الزامی مهم که جز مستندات محسوب شده و در ارتقا کیفیت محصول کمک شایانی می تواند داشته باشد مرور کیفیت سالانه تولیدات می باشد.



مرور کیفیت باید منظم و دوره ای از تمامی محصولات دارویی ساخته شده در طول سال که اغلب شامل محصولات صرفاً صادراتی است صورت می گیرد. اهداف مرور کیفیت محصول شامل صحت گذاری روش های تولید موجود، مناسب بودن مشخصات مواد اولیه و محصول نهایی، شناسایی موارد اصلاحی، احراز روند کیفیتی هر محصول می باشد. معمولاً انجام مرور کیفیت محصولات سالیانه انجام می شود اما در برخی از موارد اگر تعداد بیچ های مورد مطالعه یک محصول بیشتر از آن باشد باید به تعداد دسته های 30 عددی تقسیم و مطالعه صورت گیرد اما اگر تعداد بیچ های تولیدی کمتر از 4 باشد امکان مطالعه سالانه وجود ندارد و باید تولیدات چند سال را جمع نمود تا مورد مرور قرار گیرد. طبق الزام PIC/S, CGMP-FDA مرور کیفیت سالانه محصولات شرکت های دارویی باید انجام گیرد و نتایج آن مستند گردد و با مرور کیفیت محصولات سالهای قبل مقایسه و سبب بهبود کیفیت گردد [10,4,5]. سازمان های بهداشتی غذا و دارو کشور های هدف صادرات همواره تابع قوانین نهاد های قانون گذار می باشند و لازم است موارد ذکر شده در این الزامات تعیین شده توسط کشور صادر کننده دارو رعایت گردد تا مجوز ورود و توزیع را در کشور مقصد داشته باشد. لذا در تهیه گزارش مرور کیفیت فرآیند (PQR) طبق سفارش فارماکوپه ها از رویکرد مبتنی بر ریسک استفاده می شود در مورد تولیدات قراردادی طبق توافق فنی صورت گرفته یکی از طرفین مرور کیفیت محصول را برعهده می گیرد. در این تحقیق نحوه تهیه و آنالیز گزارشات مرور کیفیت فرآیند مورد نظر قرار گرفته شده است.

## مواد و روش ها :

جدول زیر شامل فهرستی از مواردی است که در مرور کنترل کیفیت آماری مورد استفاده قرار می گیرد مطابق پیکس

(PIC/S) فصل 1:

بند اشاره شده	توضیح
6	تغییرات مجوز بازاریابی ارسال شده، محصولات دارویی باز خوانی یا رد شده، از جمله موارد مربوط به پرونده های کشور مقصد (فقط صادرات) را بررسی کنید.
b7	نتایج حاصل از انبار پایداری و نظارت بر بازار محصول و هرگونه روند نامطلوب را بررسی کنید
8	همه جایگزین ها، شکایات و فراخوان های مرتبط با کیفیت محصول دارویی در آن زمان را بررسی کنید
10	تعهدات پس از بازاریابی در مورد مجوزهای بازاریابی جدید و تغییرات مجوزهای بازاریابی را مرور کنید
12a	هر گونه اقدامات و قراردادهای مربوط به تولید محصول به شکل فله را همانطور که در فصل 7 قسمت اول راهنمای PIC/S GMP تعریف شده است مرور کنید تا مطمئن شوید که به روز هستند.

پس در هر صورت تمام داده های حاصل از شکایات، فراخوان، هشدار مصرف و ... محصول صادراتی در بازار هدف جمع

آوری و علت آن بررسی می گردد [9].

در جدول فهرستی از موارد مهم که در تهیه گزارش و ایجاد طوفان ذهنی برای حل مشکلات به وجود آمده استفاده می

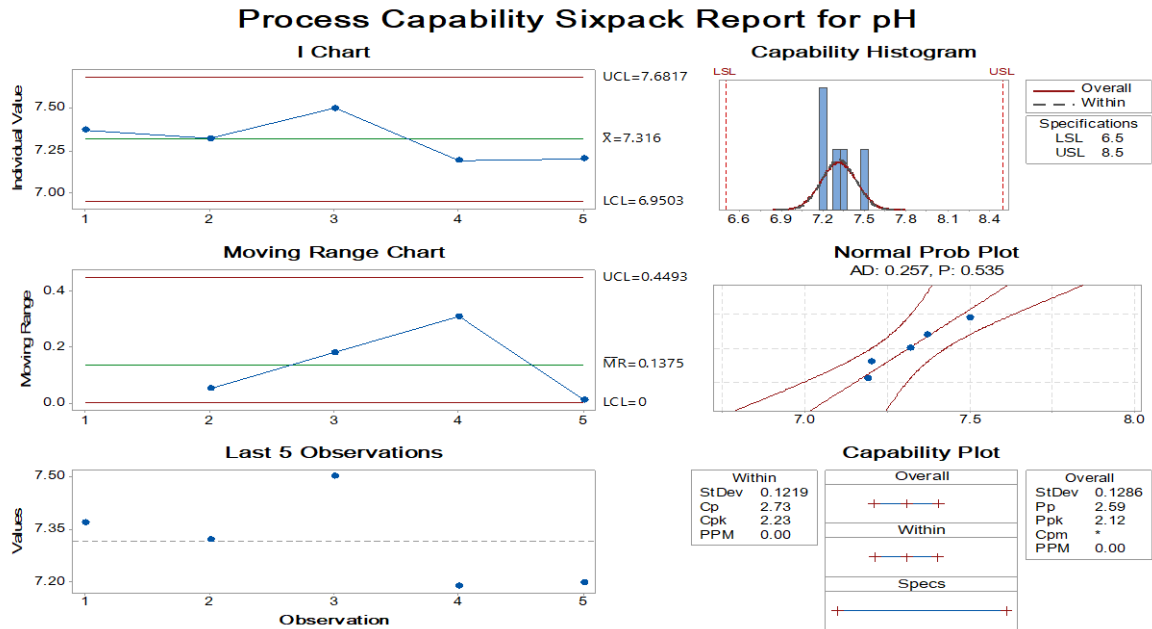
شود ذکر گردیده است [9,7]:



توضیح	موارد
به عنوان مثال : طی پروسه تولید دارویی مقادیر خاصی از مواد به مدت زمان زیادی میکس یا تحت گرما قرار گرفته است و یا تغییر رنگ و یا بو داشته است	انحرافات و عدم انطباق ها
به عنوان مثال : فرمولاسیون تغییری در مقدار مواد جانبی داشته است یا هر گونه تغییر در منبع خرید جدید مواد اولیه و یا تغییر در فرآیند ساخت	تغییر
هر گونه شکایت و یا فراخوانی از بازار در مورد محصول مورد بررسی صورت گرفته باشد با ذکر علت ثبت و مورد بررسی قرار می گیرد	شکایت، فراخوانی و بازگرداندن
بررسی تاریخ انقضا و موارد مربوط به پایداری محصول در شرایط مختلف آب و هوایی	نتایج پایداری محصول
به عنوان مثال اعتبار سنجی تونل استریل و یا اتوکلاو مورد استفاده .	اعتبار سنجی و صلاحیت
کالیبره بودن تجهیزات و لوازم مورد استفاده	کالیبراسیون
موارد مهم در قرار داد تولید	تولید قراردادی
بررسی نوع ماشین رانی لوازم بسته بندی و یا فیلتر های مصرفی.....	ارزیابی تامین کننده
محدوده های تعریف شده برای تست های مختلف فارماکوپه ها و .....	حدود خارج از محدوده
اثر بخشی اقدامات و چگونگی انجام آن	اقدامات اصلاحی / پیشگیرانه



امروزه تمام داده های حاصل از موارد بالا در فایل اکسل جمع آوری شده و در نرم افزار های مختلف آماری بررسی میشوند البته به شکل رایج از برنامه آماری مینی تب و SPSS زیاد استفاده می شود. در طی چند سال اخیر نرم افزار های خود تحلیل گر نیز تولید شده که کار مرور کیفیت فرآیند را به شکل آنلاین انجام می دهد نرم افزار CaliberAPQR مرور کیفیت سالانه APQR برای هر محصول تعیین شده می تواند انجام دهد پرسنل تضمین کیفیت می توانند با صرف 3 تا 4 ماه در زمان گزارش مرور کیفیت سالانه محصولات صادراتی را تهیه نمایند [6]. اما با دیجیتالی شدن ورود داده ها و نرم افزار های آنلاین آماده سازی PQR طبق الزامات GMP و فرآیندهای موجود شرکت سریع صورت می گیرد و داده ها را به صورت ایمن ذخیره می شوند و گزارش های مناسب را در هر زمان که بخواهیم می توانیم دریافت کنیم و بهبود مستمر محصول و فرآیند را تضمین نماییم اما همه این موارد مستلزم صرف هزینه های گزاف می باشد. اما اغلب شرکت های بزرگ دارویی از جمع آوری اطلاعات مختلف از تمام بیج های تولید شده و صادر شده به کشور مقصد اطلاعات آماری جمع آوری نموده و بررسی روند محصول را در جریان تولید تا مصرف را به شکل گزارشی تهیه و نقاط بهبود آن را استخراج می نمایند لذا تحلیل آماری کنترل کیفیت و استقرار فرآیندهای جاری در ساخت و بسته بندی محصول از عوامل مهم می باشد که به عنوان مثال در شکل 1 زیر روند تغییر PH نوعی داروی تزریقی صادراتی در انبار پایداری را مورد بررسی قرار می دهد:

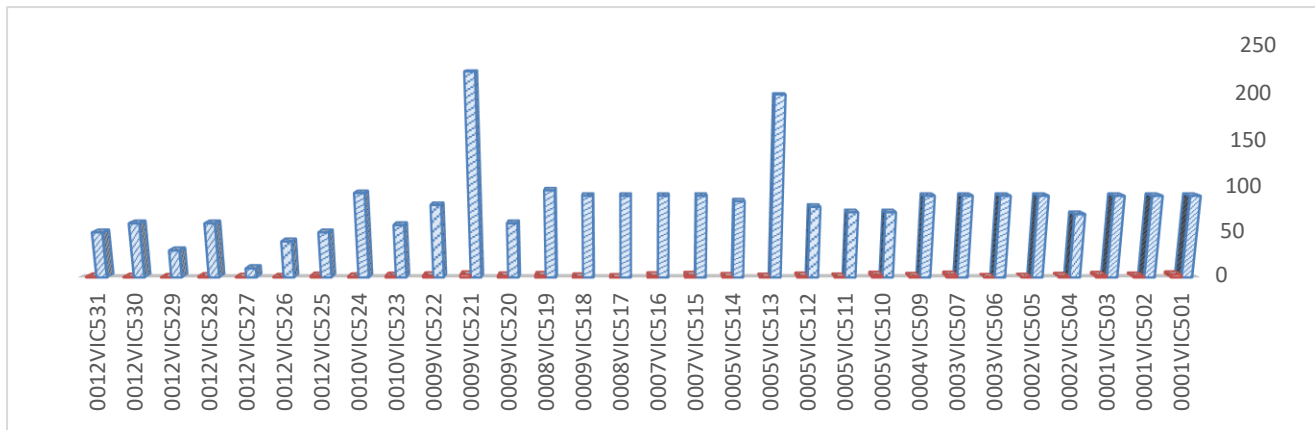


شکل (1): نتایج PH مطالعات پایداری دو ساله دارو صادراتی



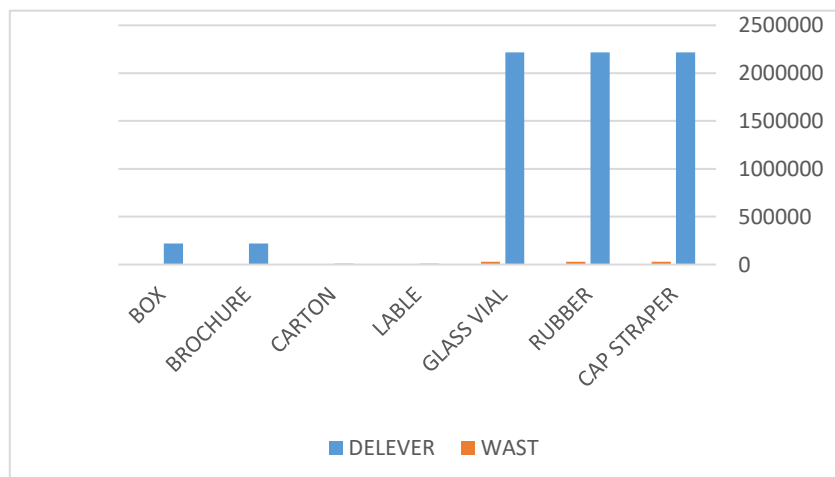
# همایش ملی دانشجویی مهندسی صنایع کشور امین ۲۱

همانگونه که مشاهده می شود داده های حاصل از PH نمونه که در انبار پایداری دارو قرار داشت در اکسل وارد و سپس توسط نرم افزار آماری مینی تب ورژن 18 مورد بررسی روند تغییر قرار گرفته است در مورد محصول مورد نظر صادراتی PH در بازه 6.5 الی 8.5 تعریف شده و خارج از این حدود در واقع طی زمان نشان دهند از تخریب ماده موثره و یا تبدیل شده آن به مواد دیگر است و دارو کارایی خود را از دست می دهد نمودارهای مشابه برای خلوص و تغییر محتوای آب و همچنین تغییر بار میکروبی نیز کشیده شده تا طی بررسی مشخص شود که چه میزان از دارو تولیدی در مدت زمان مشخص در انبار پایداری ثبات داشته است در مورد شکایات و فرآخوان های بچ های مورد شکایت از بازار ریشه یابی علت و تحلیل نموداری آن این امکان را خواهد داد که اقدامات اصلاحی و بهبود را تشخیص و اجرا نمود . به عنوان مثال نمودار شکل 2 نمونه مقدار راندمان تولید بچ های همین محصول دارویی صادراتی را نمایش می دهد.



شکل (2): مقایسه راندمان 31 بچ تولیدی از دارو صادراتی

که ستون های آبی بیانگر مقدار تولید و قرمز میزان ضایعات حاصل از آن می باشند و یا به عنوان مثال در مورد اقلام بسته بندی مصرفی نمودار شکل 3 اطلاعاتی از مقدار اقلام بسته بندی ضایعات شده نسبت به مصرف را نشان می دهد :



شکل (3): مقایسه ضایعات و مقدار مصرف اقلام بسته بندی



## بحث و نتیجه گیری :

Cpk یک شاخص (عدد ساده) است که میزان نزدیک بودن یک فرآیند به محدودیت‌های مشخصات خود را نسبت به تغییرپذیری طبیعی فرآیند اندازه‌گیری می‌کند. هرچه شاخص بزرگتر باشد، احتمال اینکه هر موردی خارج از مشخصات باشد کمتر است.

$$CpK < 1.33 \text{ (فرآیند با قابلیت بالا)}$$

مقدار  $CpK = 1.33$  یا بیشتر نشان می‌دهد که این فرآیند قادر به تولید محصولی است که به خوبی در مشخصات از پیش تعیین شده است.

$$CpK = 1 \text{ تا } 1.33 \text{ (فرآیندی با قابلیت خالی)}$$

اگر فرآیند به معنای جابجایی به راست یا چپ بخش بزرگی از فرآیند خارج از حد مشخصات قرار گیرد، فرآیند برابر با محدودیت مشخصات گسترش یافته است.

$$CpK > 1 \text{ (فرآیند قادر نیست)}$$

فرآیند نیاز به بازبینی و برنامه عمل دارد تا فرآیند را تا پایانی بهبود بخشد که بتواند محصول را مطابق با مشخصات تولید کند. در شکل 1 مقدار  $Cpk$  برابر با 2.12 می‌باشد که نشان دهنده قابلیت فرآیند بالا می‌باشد و محصول دارویی صادراتی تغییرات PH محدود و در بازه مشخص طی زمان داشته است و کارایی بالینی خود را از دست نداده اما اگر این مقدار کمتر از 1.33 بود [11] نشان دهنده تغییر PH بوده و محصول طی زمان تخریب و کارایی خود را از دست خواهد داد. در برخی از موارد تکرار شکایت از بیج تولید شده در محصولات دارویی زیاد می‌باشد و در بررسی‌ها عدم تغییر مشخصات فیزیکی و شیمیایی دیده می‌شود و فرآیند ساخت و بسته بندی این محصولات نیز خوب می‌باشد و روند حاصل از کنترل آماری مناسبی دارند اما شکایت و بازار پسندی مختلفی از آن گزارش می‌شود و طی بررسی‌ها متوجه تغییر در تامین کننده و یا خطوط ساخت آن می‌گردیم بنابراین ارزیابی تامین کنندگان مختلف از لحاظ نوع کالایی که برای برند شرکت‌های دارویی صادر می‌کنند اهمیت فوق العاده دارد. آنچه که در بیشتر محصولات صادراتی مهم می‌باشد مقدار مواد مصرفی به ضایعات تولید شده می‌باشد در شکل 2 و 3 مقدار ضایعات تولید شده نسبت به راندمان مصرف نشان داده شده که در برخی از موارد مقدار راندمان تولید خوب بوده و لی در برخی از موارد این مقدار در مقایسه با ضایعات تولید شده قابل قبول نیست و با مطالعه پرونده بیج علت این راندمان پایین بایستی ریشه یابی و اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه در نظر گرفته شود و در مطالعات مرور کیفیت سالانه باید در گزارش ذکر گردد. معمولاً شرکت‌های وارد کننده کشورهای مقصد صادرات دارو و نهاد‌های وابسته به غذا و دارو جهت تامین امنیت جمعیت تحت پوشش خود الزامات نهاد‌های قانون گذار دارویی را ملاک قرار داده و در چهار چوب تعریف شده مرور کیفیت سالانه محصولات را به شکل گزارشی از وارد کنندگان و شرکت‌های تولید کننده و صادر کننده خواستار هستند و این گزارشات را طی بازرسی‌های داخلی مسموم خود طی سالیان متمادی مورد بررسی قرار داده و در کنار سایر الزامات بازار خود را برای شرکت‌های دارویی باز می‌نمایند.



## منابع و مراجع

- [1] Khushboo mayurbhai vora , Jignesh shah, Dilip. G.maheshwari. (2015) Annual product quality review : regulatory aspect, JGTPS/6(1)-2345-2350.
- [2] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.180>, 21 CFR PART 211, Subpart J, Sec. 211.180.
- [3] Health Canada Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines - 2009 Edition (GUI-0001): Section C.02.011 .
- [4] ICHQ9: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf).
- [5] ICHQ10: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf).
- [6] <https://caliberuniversal.com>
- [7] <https://www.tga.gov.au>
- [8] <https://www.mehrnews.com/news/5682992>
- [9] Guideline for preparation of annual Product review of Drug Products. 21 CFR Part 211.
- [10] Australian code of cGMP for medical products issued by TGA.
- [11] <https://www.1factory.com/quality-academy/guide-to-process-capability-analysis-cp-cpk-pp-ppk.html>