

طراحی الگوی تضمین کیفیت دارو برای ایران

غلامحسین الهامی^۱ - محمد رضا ملکی^۲

چکیده

زمینه و هدف: تولید داروهای با کیفیت پایین، علاوه بر اتلاف منابع، موجب افزایش خطر برای سلامت عمومی خواهد شد. برای رسیدن به هدف کیفیت مطلوب دارو، باید نظامی جامع به منظور اجرای بهینه‌ی تضمین کیفیت، مشتمل بر جی ام پی (روش بهینه‌ی تولید) برقرار شود. هدف این پژوهش، طراحی الگوی تضمین کیفیت دارو برای ایران بود.

روش تحقیق: این پژوهش، کاربردی بود که به صورت مقطعی - مقایسه‌ای انجام گرفت. کشورهای ایالات متحده، اتحادیه‌ی اروپا، استرالیا و ایران و سازمان جهانی بهداشت، آی سی اچ و پیکس برای مطالعه‌ی تطبیقی در نظر گرفته شدند. گردآوری داده‌ها با استفاده از سایت‌های اینترنتی و مجلات معتبر علمی میسر شد. بر اساس داده‌ها، یک الگوی پیشنهادی اولیه تهیه شد. سپس این الگو در دو مرحله به روش دلفی به نظرخواهی گذاشته شد و سرانجام بر اساس مطالعات تطبیقی و نظرات ارایه شده، الگوی پیشنهادی نهایی تدوین گردید.

یافته‌ها: الگوی تضمین کیفیت داروی ایالات متحده دارای دو بخش و بدون ضمیمه بود. بخش اول مفاهیم کلی را بیان می‌کرد. بخش دوم بسیار گسترده و دارای یازده زیربخش بود. هر زیربخش، قسمتی از الزامات جی ام پی را شامل می‌شد. الگوی اتحادیه‌ی اروپا بر دو بخش استوار بود. بخش اول با نه فصل، الزامات بنیادین جی ام پی را ارایه می‌کرد و بخش دوم با در بر داشتن نوزده ضمیمه، نحوه‌ی اجرای جی ام پی در تولیدهای ویژه را تشریح می‌کرد. الگوی استرالیا از نظر ساختار و محتوا کاملاً مشابه الگوی اتحادیه‌ی اروپا بود. الگوی سازمان جهانی بهداشت در هفده فصل و بدون ضمیمه، اصول جی ام پی را به تحریر کشیده بود. الگوی آی سی اچ ضمیمه نداشت و مشتمل بر نوزده فصل بود و الگوی پیکس کاملاً مشابه الگوی جی ام پی اتحادیه‌ی اروپا تدوین شده بود. ایران دارای یک الگوی تضمین کیفیت بدون نمود، مطالعه‌ی تطبیقی و نظرخواهی به روش دلفی الگوی پیشنهادی نهایی تضمین کیفیت دارو (جی ام پی) برای ایران را تعیین کرد که شامل دو بخش بود. بخش اول، سیزده فصل را در بر می‌گرفت که هر فصل، قسمتی مجزا از اصول جی ام پی را بیان می‌کرد. هر فصل به نوبه‌ی خود به تعدادی عنوان اصلی تقسیم می‌شد. در مجموع، بخش اول (فصل‌ها) دارای شصت و دو عنوان اصلی بود. بخش دوم الگو را شانزده ضمیمه تشکیل می‌داد که هر ضمیمه تشریح‌کننده‌ی الزامات جی ام پی در تولیدی ویژه بود.

نتیجه‌گیری: استقرار تضمین کیفیت دارو (جی ام پی) در صنایع دارویی، می‌تواند کیفیت داروهای تولید داخل را بالا برده، سطح سلامت جامعه را ارتقا دهد.

کلید واژه‌ها: دارو؛ کیفیت؛ تضمین کیفیت

افق دانش؛ فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد (دوره ۱۴؛ شماره ۳؛ پاییز سال ۱۳۸۷)

دریافت: ۱۳۸۶/۸/۲۷ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۱۰/۱۵ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۱/۸

۱- نویسنده مسؤل؛ دکترای مدیریت بهداشت و درمان، گروه آموزشی بهداشت عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز
آدرس: اهواز - شهر دانشگاهی - دانشکده بهداشت - گروه بهداشت عمومی

تلفن: ۵۵۱۴۷۲۵ - ۰۶۱۱ پست الکترونیکی: Drelhami@gmail.com

۲- دکترای مدیریت بهداشت و درمان، استادیار، دانشکده‌ی مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

مقدمه

محصول، ائتلاف منابع و پول، و در کنار آن افزایش خطر برای سلامت عموم مردم خواهند شد (۹). پژوهش‌های انجام شده در مورد بررسی کیفیت دارو بیانگر آن است که بیشترین علت کیفیت ضعیف داروها، نداشتن تضمین کیفیت در هنگام تولید دارو است (۱۰، ۱۱). فجایع انسانی ناشی از فقدان نظام تضمین کیفیت و عدم اجرای دقیق روش بهینه‌ی تولید دارو، به منزله‌ی هشدار برای سیاستگذاران بخش سلامت و به خصوص قلمرو دارو در این بخش به شمار می‌رود (۱۱، ۶). در سال‌های اخیر، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، دوره‌ها و کارگاه‌های متعددی در زمینه‌ی آموزش مفاهیم کیفیت و به خصوص تضمین کیفیت تولید دارو و اصول جی ام پی برگزار کرده است. این تلاش‌ها نشان از وجود رویکرد مبتنی بر کیفیت و تضمین کیفیت دارو و تمایل وزارت مذکور به استقرار روش بهینه‌ی تولید در ساخت دارو در کشور دارد. مطالعه‌ی الگوهای تضمین کیفیت دارو (جی ام پی) در کشورهای پیشرفته‌ای که در سالیان متمادی با اتکا بر این اصول، کیفیت داروهای تولیدی خود را با رویکردی مبتنی بر استانداردهای پذیرفته شده، ارتقا داده‌اند می‌تواند راهگشای تدوین یک الگوی مناسب تضمین کیفیت دارو برای ایران باشد.

روش تحقیق

پژوهش در دو بخش انجام شد. بخش اول شامل مطالعه‌ی کشورها و سازمان‌های منتخب دارای الگوهای تضمین کیفیت دارو (جی ام پی) بود. در انتخاب کشور، عوامل زیر مد نظر قرار گرفت: سابقه و قدمت بیشتر نسبت به الگوهای دیگر؛ مبنا قرار گرفتن در ایجاد الگو برای کشورهای دیگر؛ نهادینه بودن تضمین کیفیت دارو و جی ام پی در نظام سلامت کشور مورد مطالعه. با توجه به عوامل یاد شده، کشورهای ایالات متحده، انگلستان و استرالیا برای بررسی انتخاب شدند. به منظور گسترش حوزه‌ی مطالعه‌ی تطبیقی و استفاده از الگوهای جهانی و فراملیتی، تصمیم گرفته شد تا الگوهای سازمان جهانی بهداشت، آی سی اچ و پیکس هم در مطالعه گنجانده شوند. در بخش اول مطالعه، پس از انتخاب الگوهای تضمین کیفیت دارو، با استفاده از نظرات کارشناسان و صاحب نظران،

صنعت داروسازی از نظر ارزش بازار، دومین صنعت بزرگ جهانی است (۱). در کشورهای در حال توسعه، بیست تا پنجاه درصد بودجه‌ی سلامت، صرف تهیه‌ی دارو و لوازم پزشکی می‌گردد (۲). در بسیاری از کشورهای در حال توسعه که قوانین و مقررات اثر بخش ندارند، داروهای با کیفیت پایین زیاد است (۳). تولید داروهای زیر استاندارد و با کیفیت پایین اکنون به یک معضل جهانی تبدیل شده است (۴).

در عرصه‌ی داروسازی، کیفیت، انعکاسی از تبعیت و پیروی از قوانین و مقررات مستندی چون روش بهینه‌ی تولید (جی ام پی) است (۵). روش بهینه‌ی تولید (جی ام پی) مجموعه‌ای از پروتکل‌های ساخت است به منظور تضمین اینکه هر سری ساخت از یک محصول دارویی، استانداردهای کیفیتی بسیار بالا که برای یک دارو الزام شده است را دارد (۶). روش بهینه‌ی تولید (جی ام پی) به عنوان یک استاندارد پذیرفته شده‌ی جهانی معرفی شده است (۷) و سازندگان دارو در تعداد رو به افزایشی از کشورها الزام دارند از رهنمودهای جی ام پی تبعیت کنند (۸). براین اساس پژوهشگر بر آن شد تا با مطالعه‌ی تطبیقی نظام‌های تضمین کیفیت دارو و اصول جی ام پی در کشورهای ایالات متحده، انگلستان و استرالیا و بررسی اصول جی ام پی سازمان جهانی بهداشت، آی سی اچ^۲ و پیکس^۳ به الگویی مناسب برسد تا از این رهگذر، وضعیت کیفیت دارو در کشور از استانداردهای قابل قبولی برخوردار گردد و سطح سلامتی جامعه ارتقا یابد. به گزارش سازمان جهانی بهداشت، در حال حاضر تنها حدود ۲۰ درصد از کشورها، قوانین دارویی تکامل یافته و عملیاتی دارند و بقیه‌ی کشورها یا ظرفیت محدودی برای کنترل کیفیت داروهای موجود در بازار دارند و یا فاقد این ظرفیت هستند. در غیاب یک نظام تضمین کیفیت، محصولات دارویی زیر استاندارد، موجب فراهوان و گردآوری

- 1- Good Manufacturing Practice (GMP)
- 2- ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
- 3- PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention + Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)

(۱۳، ۱۴). در سال ۱۹۷۳، الگزیر سولفانیلامید^۲ به بازار ایالات متحده وارد شد و در نتیجه‌ی استفاده از اتیلن گلیکول^۳ در آن به عنوان حامل^۴، موجب مرگ حدود یکصد نفر در امریکا شد. این موضوع به تصویب قانون فدرال غذا، دارو و آرایشی سال ۱۹۳۸^۵ انجامید. تا قبل از تولید قرص های سولفاتiazول^۶ در سال ۱۹۴۰ توسط شرکت وینترپ کمیکال^۷ که آلوده به فنوباربیتال^۸ بودند و باعث مرگ حدود ۳۰۰ نفر در امریکا شدند، کنترل های ساخت دارو به طور جدی تحت سوال نرفتند (۱۵). قانون فدرال غذا، دارو و آرایشی در سال ۱۹۶۲ اصلاح شد (۱۳). تصویب این اصلاحیه، که به اصلاحیه‌ی دارویی کفاور- هریس^۹ معروف است، بدنبال گزارشاتی از اروپای غربی صورت گرفت مبنی بر اینکه قرص خواب جدید تالیدومید^{۱۰} نواقص هنگام تولد^{۱۱} را در هزاران نوزاد متولد شده در اروپای غربی ایجاد کرده است (۱۴). اولین ظهور رسمی روش بهینه‌ی تولید، اصلاحیه‌ی کفاور- هریس سال ۱۹۶۲ امریکا می باشد (۱۳). الگوی جی ام پی ایالات متحده در قانون ۲۱ مقررات فدرال^{۱۲} از بخش ۲۱۰ تا ۲۲۶ آورده شده است. از میان بخش های فوق، مهمترین بخش ها ۲۱۰ و ۲۱۱ هستند (۱۶). به طور کلی می توان گفت که الگوی جی ام پی ایالات متحده در همین دو بخش بیان شده است. بخش ۲۱۰ نسبتا بخش کوچکی است که وضعیت مقررات جی ام پی، کاربرد مقررات جی ام پی و تعاریف را شامل می شود. بخش ۲۱۱ بسیار بزرگتر است و طیف وسیعی از فصل ها را در قالب زیر بخش هایی^{۱۳} در بردارد که هر زیر بخش به تعدادی قسمت دیگر تقسیم می شود. زیر بخش های بخش ۲۱۱ شامل موارد زیر است: زیر بخش ای- ضابطه‌ی کلی^{۱۴}، زیر بخش بی- سازمان و

معیارهای اصلی (مفاهیم محوری) روش های بهینه‌ی تولید، مشخص و بر اساس معیارهای تعیین شده، نقاط اشتراک و افتراق آنها تعیین گردید. نتیجه‌ی بخش اول پژوهش، تدوین الگوی پیشنهادی اولیه‌ی جی ام پی برای ایران بود.

در بخش دوم پژوهش، با استفاده از تکنیک دلفی، الگوی پیشنهادی اولیه‌ی جی ام پی در دو مرحله به نظرخواهی گذاشته شد. از آنجا که هدف پژوهش، ارائه‌ی یک الگوی کاربردی برای استفاده در شرکت های داروسازی بود، در مرحله‌ی اول از تکنیک دلفی، از دوازده شرکت داروسازی کشور، شامل شرکت های داروسازی داروپخش، الحاوی، لقمان، کاسپین تامین، فراورده های تزریقی و دارویی ایران، کیمیدارو، ایران هورمون، زهراوی، پارس مینو، اکسیر، سبحان دارو و سینا دارو، یک مدیر از قسمت های فنی، تولید، کنترل کیفیت یا تضمین کیفیت انتخاب شد و پرسشنامه در اختیار وی قرار گرفت. در مرحله‌ی دوم از تکنیک دلفی، جهت در نظر گرفتن رویکردهای اجرایی و قانونی در خصوص امکان عملیاتی نمودن الگو، شش نفر (از تعداد کل هفت نفر) کارشناسان واحد فنی و نظارت اداره‌ی بررسی و ثبت داروهای وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی انتخاب شد و پرسشنامه جهت نظرخواهی در اختیار آنان قرار گرفت. در هر دو مرحله، تمامی پاسخ دهندگان، اقدام به تکمیل پرسشنامه نمودند. تحلیل داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و با کمک نرم افزار SPSS صورت گرفت و براساس نقطه نظر صاحب نظران، کارشناسان و اساتید دانشگاه، به صورت محتوایی تعیین اعتبار شد. تحلیل نتایج دو مرحله‌ی روش دلفی، الگوی پیشنهادی نهایی قابل قبول متخصصین برای تضمین کیفیت داروی ایران را حاصل داد.

یافته ها

۱. الگوی جی ام پی ایالات متحده

اولین قانون فدرال ایالات متحده در خصوص نظارت بر تولید دارو، نسخه‌ی اولیه‌ی قانون دارو و غذای ایالات متحده در سال ۱۹۰۶ بود که در کنگره‌ی ایالات متحده تصویب و توسط رییس جمهور وقت، تئودور روزولت^۱ به امضا رسید

1- Theodore Roosevelt

2- Sulfanilamide Elixir
3- Ethylene Glycol
4- Vehicle
5- 1938 Federal Food Drug and Cosmetic (FD and C)
6- Sulfathiazole tablets
7- Winthrop Chemical Company
8- Phenobarbital
9- Kefauver - Harris Drug Amendment
10- Thalidomid
11- Birth Defects Current GMP(cGMP)
12- 21 Code of Federal Regulations
13- Subparts
14- General Provision

انسان^{۱۸}؛ ضمیمه ۳- ساخت رادیوفارماستیک ها^{۱۹}؛ ضمیمه ۴- ساخت محصولات دارویی دامی به غیر از ایمونولوژیک^{۲۰}؛ ضمیمه ۵- ساخت محصولات دارویی ایمونولوژیک دامی^{۲۱}؛ ضمیمه ۶- ساخت گازهای دارویی^{۲۲}؛ ضمیمه ۷- ساخت محصولات دارویی گیاهی^{۲۳}؛ ضمیمه ۸- نمونه برداری از مواد شروع کننده بسته بندی^{۲۴}؛ ضمیمه ۹- ساخت مایعات، کرم ها و پمادها^{۲۵}؛ ضمیمه ۱۰- ساخت ترکیبات افشان با دوز محاسبه شده تحت فشار جهت مصارف استنشاقی^{۲۶}؛ ضمیمه ۱۱- نظام‌های رایانه‌ای^{۲۷}؛ ضمیمه ۱۲- استفاده از پرتوتابی یونیزان در ساخت محصولات دارویی^{۲۸}؛ ضمیمه ۱۳- ساخت محصولات دارویی تحقیقاتی^{۲۹}؛ ضمیمه ۱۴- ساخت محصولات مشتق شده از خون انسان یا پلاسما^{۳۰}؛ ضمیمه ۱۵- صلاحیت و معتبر سازی^{۳۱}؛ ضمیمه ۱۶- صدورگواهینامه توسط فرد صلاحیت دار و ترخیص سری ساخت^{۳۲}؛ ضمیمه ۱۷- ترخیص پارامتریک^{۳۳}؛ ضمیمه ۱۸- روش بهینه‌ی تولید برای اجزای دارویی فعال^{۳۴}؛ ضمیمه ۱۹- نمونه‌های مرجع و نگهداری^{۳۵}(۱۷).

۳. الگوی جی ام پی استرالیا

حادثه‌ی تالیدومید در سال ۱۹۶۳، باعث شد تا وزارت سلامت استرالیا، روش‌های تولید و مصرف داروها را در

- 18- Manufacture of Biological medicinal Products for Human Use
- 19- Manufacture of Radiopharmaceuticals
- 20- Manufacture of Veterinary Medicinal Products Other than Immunological
- 21- Manufacture of Immunological Veterinary medical Products
- 22- Manufacture of Medicinal Gases
- 23- Manufacture of Herbal medicinal products
- 24- Manufacture of Starting and Packaging Materials
- 25- Manufacture of Liquids, Creams and ointments
- 26- Manufacture of Pressurized Metered Dose Aerosol preparations for Inhalation
- 27- Computerised Systems
- 28- Use of Ionizing Radiation in the Manufacture of medicinal products
- 29- Manufacture of Investigational Medicinal Products
- 30- Manufacture of products derived from Human Blood or Human Plasma
- 31- Qualification and Validation
- 32- Certification by a Qualified Person and Batch Release
- 33- Parametric Release
- 34- Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients
- 35- Reference and Retention Samples

کارکنان^۱، زیر بخش سی- ساختمان‌ها و تسهیلات^۲، زیر بخش دی- تجهیزات^۳، زیر بخش ایی- کنترل ظروف محصول دارویی و ترکیبات^۴، زیر بخش اف- کنترل‌های فرایند و تولید^۵، زیر بخش جی- کنترل بسته بندی و برچسب زنی^۶، زیر بخش اچ- حمل و توزیع^۷، زیر بخش آی- کنترل‌های آزمایشگاه^۸، زیر بخش جی- مدارک و گزارش‌ها^۹، زیر بخش کی- محصولات دارویی برگشتی و اوراقی^{۱۰} (۱۶).

۲. الگوی جی ام پی اتحادیه ی اروپا

اولین الگوی جی ام پی اروپا در سال ۱۹۸۹ با یک ضمیمه به چاپ رسید. در سال ۱۹۹۲ چاپ دوم آن با عنوان قانون ۳۵۶/۹۱ کمیسیون اروپا^{۱۱}، با دوازده ضمیمه انتشار یافت. در سال ۲۰۰۴ این قانون روزآمد گردید و در وب سایت جامعه‌ی اروپا درج شد. در اکتبر ۲۰۰۵، الگوی جی ام پی بازسازی شد (۱۷). این الگو شامل دو بخش اصلی است. بخش اول دارای فصل‌هایی است که الزامات اساسی جی ام پی را بیان می‌کنند. فصل‌های الگو به شرح زیر است: مدیریت کیفیت؛ کارکنان؛ ساختمان‌ها و تجهیزات؛ مستندسازی^{۱۲}؛ تولید^{۱۳}؛ کنترل کیفیت؛ ساخت و آنالیز قراردادی^{۱۴}؛ شکایات و فراخوان محصول^{۱۵}؛ خود بازرسی^{۱۶}. بخش دوم نیز شامل ضمیمه‌هایی است برای تشریح الزامات جی ام پی در تولیدهای ویژه. عناوین ضمیمه‌ها به شرح ذیل است: ضمیمه ۱- ساخت محصولات دارویی استریل^{۱۷}؛ ضمیمه ۲- ساخت محصولات دارویی بیولوژیک برای استفاده

- 1- Organization and personnel
- 2- Buildings and Facilities
- 3- Equipment
- 4- Control of Components and Drug Product Containers and Closures
- 5- Production and Process Controls
- 6- Packaging and Labeling Control
- 7- Holding and Distribution
- 8- Laboratory Control
- 9- Reports and Records
- 10- Returned and Salvaged Drug Products
- 11- European Commission Directive 91/356
- 12- Documentation
- 13- production
- 14- Contract Manufacture and Analysis
- 15- Complaints and Product Recall
- 16- Self inspection
- 17- Manufacture of Sterile medicinal Products

بهداشت فردی^۷؛ ساختمان‌ها، تجهیزات؛ مواد؛ مستندسازی؛ تولید؛ روش بهینه در کنترل کیفیت^۸ (۴).

۵. الگوی جی ام پی آی سی اچ

تولد آی سی اچ در سال ۱۹۹۰ در یک گردهمایی در بروکسل به میزبانی فدراسیون اروپایی انجمن‌ها و صنایع دارویی (ای اف پی آی سی) صورت گرفت. آی سی اچ متشکل از نمایندگان ناظران و صنایع دارویی است که از کشورهای ژاپن، ایالات متحده و اتحادیه‌ی اروپا به منظور بحث در خصوص روش‌های الزام شده برای بررسی و تضمین ایمنی، کیفیت و کارآمدی داروها ایجاد شده است. کمیته‌ی پیگیری کننده‌ی آی سی اچ از آن زمان هر شش ماه یک بار گردهمایی‌هایی را به طور چرخشی در سه منطقه تشکیل داده است (۲۰). بر این اساس در سال ۲۰۰۰ میلادی توسط آی سی اچ یک الگوی مفصل و نسبتاً جامع جی ام پی تدوین گردید که مجموعه‌ی نسبتاً کاملی از دیدگاه‌های جی ام پی ایالات متحده، ژاپن و اروپا را در خود جای داده است (۲۱). الگوی جی ام پی مربوط به آی سی اچ دارای فصل‌های زیر است: مقدمه؛ مدیریت کیفیت؛ کارکنان؛ ساختمان‌ها و تسهیلات؛ تجهیزات فرایند؛ مستندسازی و سوابق؛ مدیریت مواد؛ کنترل‌های تولید و حین تولید؛ بسته بندی و برچسب‌گذاری مشخصات اجزای دارویی فعال و مواد بینابینی؛ انبارش و توزیع؛ کنترل‌های آزمایشگاه؛ معتبر سازی؛ کنترل تغییر؛ مردود کردن و استفاده‌ی مجدد از مواد؛ شکایات و فراخوان‌ها؛ سازندگان قراردادی (شامل آزمایشگاه‌ها)؛ عوامل، واسطه‌ها، تاجران، توزیع‌کنندگان، دوباره بسته بندی‌کنندگان و دوباره برچسب‌گذارندگان؛ راهنمایی‌های ویژه برای اجزای دارویی فعال ساخته شده توسط کشت سلولی تخمیر؛ اجزای دارویی فعال برای استفاده در کارآزمایی‌های بالینی؛ واژه‌نامه (۲۱).

۶. الگوی جی ام پی پیکس

پیکس (پی آی سی / اس) ادغام دو اصطلاح دیگر است. یکی از این دو اصطلاح «پیک (پی آی سی)»^۹ است،

استرالیا به بحث بگذارد. حاصل این پی‌گیری‌ها، به تاسیس کمیته‌ی ارزیابی داروی استرالیا^۱ منجر شد که بررسی ایمنی داروهای وارداتی و آرایه‌ی روش‌های سنجش برای ارزیابی آثار ناسازگار احتمالی داروهایی که در استرالیا مصرف می‌شد را بر عهده گرفت (۱۸). قانون روش بهینه‌ی تولید استرالیا^۲ برای اولین بار در سال ۱۹۶۹، به عنوان ابزاری برای استفاده‌ی بازرسان مرتبط با صدور مجوز کارخانجات دارویی، انتشار یافت. این قانون در طول بیست سال بعد، سه بار بازنگری گردید و آخرین چاپ آن در سال ۱۹۹۰ انتشار یافت (۱۹). این الگو کاملاً مشابه الگوی اتحادیه‌ی اروپا تدوین شده است و تنها تفاوت آن با الگوی اروپا داشتن یک ضمیمه کمتر است (ضمیمه‌ی ۱۹. نمونه‌های مرجع و نگهداری) (۱۸).

۴. الگوی جی ام پی سازمان جهانی بهداشت

اولین پیش نویس سازمان جهانی بهداشت در خصوص روش بهینه‌ی تولید، به درخواست دوازدهمین مجمع جهانی بهداشت^۳ به رشته‌ی تحریر در آمد. متن بازنگری شده توسط کمیته‌ی کارشناسی سازمان جهانی بهداشت در مورد خصوصیات فرآورده‌های دارویی در سال ۱۹۶۸ مورد بحث قرار گرفت و به عنوان یک ضمیمه در بیست و دومین گزارش، به چاپ رسید. سپس با بازنگری‌هایی، متن مورد نظر در سال ۱۹۷۱ به شکل ضمیمه‌ی فارماکوپه‌ی بین‌المللی^۴ انتشار یافت. در سال‌های بعد، چهار بار متن روش بهینه‌ی تولید، بازنگری شده است که باعث تکامل قابل توجه در متن فوق شده است. آخرین نسخه‌ی روش بهینه‌ی تولید سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۰۳ انتشار یافته است (۴). این الگو از نظر فرم و محتوا به جی ام پی اتحادیه‌ی اروپا شباهت دارد و بدون ضمیمه و دارای هفده فصل با نام‌های زیر است: تضمین کیفیت؛ بهینه‌سازی تولید برای محصولات دارویی (جی ام پی)؛ بهداشت و نظافت^۵؛ صلاحیت و معتبر سازی؛ شکایات؛ فراخوان‌های محصول؛ ساخت و آنالیز قراردادی؛ خود بازرسی و ممیزی کیفیت^۶؛ کارکنان؛ آموزش؛

1- Australian Drug Evaluation Code of Committee

2- Australian Good Manufacturing Practice

3- Twentieth World Health Assembly

4- International Pharmacopeia

5- Sanitation and Hygiene

6- Self Inspection and Quality Audit

7- Personal Hygiene

8- Good Practices in Quality Control

9- EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations)

10- Pharmaceutical Inspection Convention (PIC)

جمع آوری محصول؛ بازرسی داخلی. بخش دوم، محصولات دارویی، که به فعالیت های خاص و نیز برخی از فرایندهای ساخت پرداخته است، شامل ۱۴ فصل (از فصل ۱۰ تا ۲۳) با عناوین زیر است: ساخت محصولات استریل (سترون)؛ ساخت فرآورده های دارویی بیولوژیک انسانی؛ ساخت داروهای رادیواکتیو؛ ساخت محصولات دارویی دامی به غیر از فرآورده های دامی ایمنولوژیک؛ ساخت محصولات دارویی ایمنولوژیک دامی؛ ساخت گازهای دارویی؛ ساخت محصولات دارویی گیاهی؛ نمونه برداری از مواد اولیه و مواد بسته بندی؛ ساخت مایعات، کرم ها و پمادها؛ ساخت آئروسول های تحت فشار با دوز معین برای مصارف استنشاقی؛ سیستم های کامپیوتری؛ استفاده از اشعه ی یونیزان در ساخت محصولات دارویی؛ ساخت فرآورده های دارویی برای تحقیقات؛ ساخت محصولات مشتق از خون یا پلاسما انسانی (۲۴). در دیباچه ی کتاب آمده است که به احترام نظرات و پیشنهادات مخاطبین، کتاب به صورت پیش نویس تهیه و منتشر شده است و مقرر شده پس از یک دوره ی کوتاه و افزودن کاستی ها و رفع نواقص، چاپ اول آن منتشر گردد. در پایان این قسمت باید افزود که پس از گذشت نزدیک به چهار سال از انتشار مجموعه ی پیشگفت و در هنگام تدوین مقاله، چاپ اول و تکمیل شده ی جی ام پی، به عنوان یک مرجع استاندارد منتشر و جهت اجرا به شرکت های داروسازی ابلاغ نشده است. پس از مطالعه ی الگوها، تطبیق آنها بر دو مینا سازماندهی شد. مینای اول ساختار الگوها بود. منظور از ساختار، نحوه ی طرح بندی الگو از نظر تعداد بخش ها، فصل ها، ضمیمه ها و عناوین اصلی است. مینای دوم محتوای الگوها از نظر بیان الزامات تعیین گردید.

جدول ۱، شش الگوی منتخب را از نظر ساختار الگوها، شامل تعداد بخش ها، فصل ها، ضمیمه ها، عنوان های اصلی و تعداد کلمات با هم مقایسه نموده است.

اصطلاح خلاصه شده ی کنوانسیون بازرسی دارویی که قراردادی قانونی بین کشورهای عضو جامعه ی اروپا و متکی بر اصول بازرسی. پیک از سال ۱۹۷۰ فعالیت خود را آغاز کرده است. اصطلاح دیگر «طرح پیک (پی آی سی)»^۱ است، یک برنامه ی غیر رسمی بین سازمان های سلامت کشورهای عضو اتحادیه که با هدف انتقال اطلاعات بین سازمان های پیشگفت ایجاد شده است. بهر حال، از سال ۱۹۹۵ ادغام پیک و طرح پیک موجب تشکیل پیکس شد. پیکس دارای اصول جی ام پی کاملاً مشابه با جی ام پی اروپا (با تفاوت های اندک و نامحسوس) است. آخرین انتشار جی ام پی مربوط به پیکس در آگوست ۲۰۰۶ عرضه شده است. فصول و ضمایم پیکس، همانند جی ام پی استرالیا، از نظر ساختار کلی کاملاً مشابه جی ام پی اروپا می باشد (۲۲).

۷. وضعیت تضمین کیفیت دارو در ایران

اولین قانون مربوط به دارو در ایران در سال ۱۳۳۴ با نام قانون مربوط به مقررات امور پزشکی، دارویی، مواد خوردنی و آشامیدنی به تصویب رسید (۲۳). این قانون مشتمل بر ۴ فصل بود و فصل چهارم با عنوان داروهای اختصاصی، مربوط به دارو بود. بعدها در سال ۱۳۳۶ و سپس در سال ۱۳۶۷ اصلاحاتی در قانون فوق به وجود آمد. در اصلاحیه ی ۱۳۶۷، عنوان فصل پیشگفت به شرایط ساخت و ورود دارو و فرآورده های بیولوژیک و فرآورده های آزمایشگاهی تغییر یافت و تبصره های متعددی بدان اضافه شد. آیین نامه ی ساخت و ورود دارو در سال ۱۳۶۷ به تصویب رسید که به ۵ بخش تقسیم شده بود. بخش دوم آیین نامه با عنوان ساخت دارو مشتمل بر ۳۷ ماده ی قانونی بود (۲۳). در سال ۱۳۸۳ یک پیش نویس با عنوان روش بهینه ی تولید محصولات دارویی پزشکی و دامپزشکی از سوی اداره ی فنی و نظارت اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر انتشار یافته است. مجموعه ی یاد شده مشتمل بر فصولی با عناوین معین است و به دو بخش تقسیم شده است: بخش اول، کلیات و الزامات بنیادی، شامل ۹ فصل با عناوین زیر است: مدیریت کیفیت؛ کارکنان؛ ساختمان و تجهیزات؛ مستندسازی؛ تولید؛ کنترل کیفیت؛ ساخت قراردادی؛ شکایات و

1- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC Scheme)

جدول ۱: مقایسه‌ی شش الگوی منتخب از نظر ساختار الگوها شامل تعداد بخش‌ها، فصل‌ها، ضمیمه‌ها، عنوان‌های اصلی و تعداد کلمات

تعداد کلمات	تعداد عنوان اصلی	تعداد ضمیمه	تعداد فصل	تعداد بخش	عناصر تشکیل دهنده الگو
۱۳۹۱۴	۶۰	-	۱۱	۲	ایالات متحده
۱۳۴۹۲	۴۳	۱۹	۹	۲	اتحادیه‌ی اروپا
۱۶۸۹۵	۴۲	-	۱۷	۱	سازمان جهانی بهداشت
۱۳۴۹۲	۴۳	۱۷	۹	۲	استرالیا
۱۸۱۷۷	۸۶	-	۱۹	۱	آی سی اچ
۱۳۴۹۲	۴۳	۱۸	۹	۲	پیکس

مطالعه‌ی تطبیقی محتوای الگوها در دو بخش انجام شد. در بخش اول، فصل‌های الگوها مورد مطالعه‌ی تطبیقی قرار گرفت و در بخش دوم ضمیمه‌هایی که در برخی از الگوها وجود داشت بررسی گردید. پس از مطالعه‌ی الگوهای منتخب و مشاوره و مصاحبه با صاحب نظران مشخص گردید که می‌توان سیزده محور اصلی را به عنوان معیارهای مقایسه‌ی

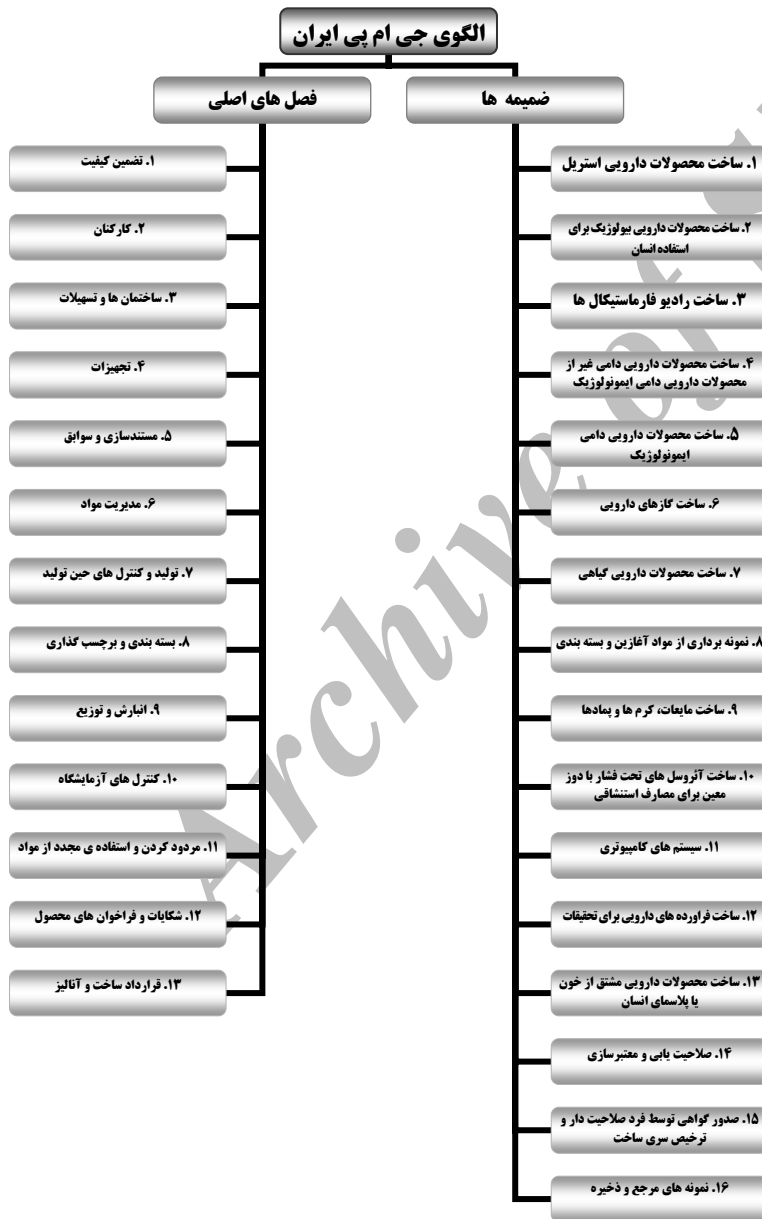
الگوها استخراج کرد. با توجه به در دست داشتن معیارهای مقایسه به عنوان مفاهیم محوری، مطالعه‌ی تطبیقی الگوها بر اساس نقاط اشتراک و افتراق انجام شد. جدول تطبیقی جی ام‌های منتخب (جدول ۲) به منظور ارائه‌ی ساده‌تر مطالب پیشگفت و برای مقایسه، تطبیق و درک بهتر نقاط اشتراک و افتراق بین الگوها تنظیم شده است.

جدول ۲: جدول تطبیقی محتوای جی ام پی کشورها و سازمان‌های منتخب بر اساس مفاهیم محوری

مفاهیم محوری	ایالات متحده	اتحادیه‌ی اروپا	سازمان جهانی بهداشت	استرالیا	آی سی اچ	پیکس
۱. مدیریت کیفیت	زیربخش‌ای: ضوابط کلی	۱. مدیریت کیفیت ۹. خودبازرسی	۱. تضمین کیفیت ۲. روش بهینه‌ی تولید برای محصولات دارویی (جی ام پی) ۸. خودبازرسی و ممیزی کیفیت	مدیریت کیفیت ۹. خودبازرسی	۲. مدیریت کیفیت	مدیریت کیفیت ۹. خودبازرسی
۲. کارکنان	زیربخش بی: سازمان و کارکنان	۲. کارکنان	۹. کارکنان ۱۰. آموزش ۱۱. بهداشت فردی	۲. کارکنان	۳. کارکنان	۲. کارکنان
۳. ساختمان‌ها و تسهیلات	زیربخش سی: ساختمان‌ها و تسهیلات	۳. ساختمان‌ها و تجهیزات	۳. نظافت و بهداشت ۱۲. ساختمان‌ها	۳. ساختمان‌ها و تجهیزات	۴. ساختمان‌ها و تسهیلات	۳. ساختمان‌ها و تجهیزات
۴. تجهیزات	زیربخش دی: تجهیزات	۳. ساختمان‌ها و تجهیزات	۱۳. تجهیزات	۳. ساختمان‌ها و تجهیزات	۵. تجهیزات فرایند	۳. ساختمان‌ها و تجهیزات
۵. مستندسازی و سوابق	زیربخش جی: سوابق و گزارش‌ها	۴. مستندسازی	۴. صلاحیت و معتبرسازی ۱۵. مستند سازی	۴. مستندسازی	۶. مستندسازی و سوابق ۱۲. معتبرسازی ۱۳. کنترل تغییر	۴. مستندسازی
۶. مدیریت مواد	زیربخش ای: کنترل ظروف و بسته‌های ترکیبات و محصولات دارویی		۱۴. مواد		۷. مدیریت مواد	
۷. تولید و کنترل‌های حین تولید	زیربخش اف: کنترل‌های فرایند و محصول	۵. تولید	۱۶. بهینه‌سازی‌ها در تولید	۵. تولید	۸. کنترل‌های تولید و حین تولید ۱۸. راهنمایی‌های ویژه برای اجزای دارویی فعال ساخته شده توسط کشت سلولی / تخمیر ۱۹. اجزای دارویی فعال برای استفاده در کارآزمایی‌های بالینی	۵. تولید
۸. بسته‌بندی و برچسب‌گذاری	زیربخش جی: کنترل بسته‌بندی و برچسب‌گذاری				۹. بسته‌بندی و برچسب‌گذاری مشخصات اجزای دارویی فعال و مواد بینابینی	
۹. انبارش و توزیع	زیربخش اچ: نگهداری و توزیع				۱۰. انبارش و توزیع ۱۷. عوامل، واسطه‌ها، تاجران، توزیع کنندگان، دوباره بسته‌بندی کنندگان و دوباره برچسب‌گذارندگان	
۱۰. کنترل‌های آزمایشگاه	زیربخش آی: کنترل‌های آزمایشگاه	۶. کنترل کیفیت	۱۷. بهینه‌سازی‌ها در کنترل کیفیت	۶. کنترل کیفیت	۱۱. کنترل‌های آزمایشگاه	۶. کنترل کیفیت
۱۱. مردود کردن و استفاده‌ی مجدد از مواد	زیربخش کی: محصولات دارویی برگشت شده و اوراق شده				۱۴. مردود کردن و استفاده‌ی مجدد از مواد	
۱۲. شکایات و فراخوان‌های محصول		۸. شکایات و فراخوان‌های محصول	۵. شکایات ۶. فراخوان‌های محصول	۸. شکایات و فراخوان‌های محصول	۱۵. شکایات و فراخوان‌ها	۸. شکایات و فراخوان‌های محصول
۱۳. ساخت و آنالیز قراردادی		۷. ساخت و آنالیز قراردادی	۷. ساخت و آنالیز قراردادی	۷. ساخت و آنالیز قراردادی	۱۶. سازندگان قراردادی (شامل آزمایشگاه‌ها)	۷. ساخت و آنالیز قراردادی

ضمیمه از هیجده ضمیمه‌ی پیشنهاد شده مورد پذیرش قرار گرفت، که برابر ۸۸/۹ درصد از کل ضمیمه‌های پیشنهادی بود. از میان شصت و پنج عنوان اصلی که به نظر خواهی گذاشته شد، سه عنوان اصلی پذیرفته نشد. به دیگر سخن، شصت و دو عنوان اصلی پذیرفته شد که برابر با ۹۵/۴ درصد از کل عناوین اصلی پیشنهاد شده بود. شکل ۱ نمای شماتیک الگوی پیشنهادی نهایی تضمین کیفیت دارو (جی ام پی) برای ایران را نشان می‌دهد.

شکل ۱: نمای شماتیک الگوی پیشنهادی نهایی تضمین کیفیت دارو (جی ام پی) برای ایران



علاوه بر فصل‌های اصلی الگوهای جی ام پی، در برخی الگوها، مجموعه‌ای از ضمیمه‌ها وجود داشت. ضمیمه‌ها، توضیحات تفصیلی در مورد فعالیت‌های ویژه را ارائه می‌دادند که در سایر ضمیمه‌ها وجود نداشت. الگوی اتحادیه‌ی اروپا، استرالیا و پیکس دارای چنین ضمیمه‌هایی بودند. ضمیمه‌های الگوهای پیشگفت نیز مورد مطالعه‌ی تطبیقی قرار گرفتند و نقاط اشتراک و افتراق آنها بررسی گردید و با توجه به جامعیت و شمولیت بیشتر الگوی اتحادیه‌ی اروپا (به دلیل کامل تر بودن ضمیمه‌ها)، ضمیمه‌های الگوی یادشده به عنوان معیار مقایسه تعیین شد.

با توجه به مطالعات تطبیقی الگوها و بررسی نقاط اشتراک و افتراق آنها و بر اساس معیارهای مقایسه و ضمن مشورت با صاحب نظران، الگوی پیشنهادی تدوین گردید تا در مطالعه‌ی میدانی به نظر خواهی گذاشته شود. الگوی پیشنهادی شامل سیزده فصل و هیجده ضمیمه بود.

در بخش دوم مطالعه، با استفاده از پرسشنامه، بر اساس روش دلفی، الگوی پیشنهادی اولیه به نظر خواهی مدیران دوازده شرکت داروسازی کشور گذاشته شد. در مرحله‌ی دوم با استفاده از پرسشنامه، نظر کارشناسان دفتر بازرسی و نظارت بر داروی اداره کل نظارت بر داروی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی گرفته شد. پس از گردآوری داده‌ها و تحلیل ابتدایی، با توجه به نظر اساتید راهنما و مشاور، تصمیم گرفته شد که معیار پذیرش موارد نظر خواهی شده، ۷۵ درصد در نظر گرفته شود. بدین ترتیب تمام مواردی که پایین‌تر از معیار مذکور درصد موافقت داشتند، از الگو حذف شدند. در مجموع، طی دو مرحله نظر خواهی به روش دلفی از مدیران عرصه‌ی صنعت داروسازی و کارشناسان ستادی نظارت کننده‌ی وزارت متبوع، با توجه به معیار پذیرش تعیین شده (۷۵ درصد)، همه‌ی فصل‌های الگوی پیشنهادی مورد پذیرش قرار گرفت. شانزده

بحث

می‌تواند یکی از علل مقاومت بالا در این کشورها باشد. درمان بیماران توسط داروهای با کیفیت ضعیف ممکن است به میزان پایین ترکیب فعال یا قابلیت فراهم‌زیستی پایین بیانجامد که موجب ایجاد مقاومت خواهد شد. تیلور و همکاران^۵ نیز در مطالعه‌ی خود به منظور بررسی کیفیت دارو و ارزیابی علل احتمال کیفیت ضعیف داروها در کشور نیجریه، به نحو جالبی ارتباط مقاومت بالای میکروبی و شکست درمان در کشورهای در حال توسعه با تولید داروهای با کیفیت پایین را بیان کردند (۱۰). استفاده از داروهای با کیفیت پایین، می‌تواند انسان‌ها را به کام مرگ بکشاند. براین و همکاران^۶ در سال ۱۹۹۸ در مقاله‌ای تکان‌دهنده، اپیدمی مرگ هشتاد و هشت کودک را در هائیتی به دلیل مصرف شربت استامینوفن گزارش کردند که بدلیل آلودگی به دی اتیلن گلیکول^۷ در هنگام ساخت رخ داده بود (۱۲). براین و همکاران بر این باورند که این فاجعه، هشدار برای کشورهای در حال توسعه‌ای است که تاکید، و نظارت سخت گیرانه بر اجرای اکید مقررات روش بهینه‌ی تولید را در بخش دارویی خود به کار نگرفته‌اند. آنان اظهار داشتند که نه تنها روش‌های دقیق کنترل کیفیت باید در چنین کشورهایی الزامی شود بلکه باید این روش‌ها به طور کامل و مستمر عملی گردند، در غیر این صورت، فاجعه‌هایی از این دست ممکن است حتی در کشورهای دارای روش‌های کنترل کیفیت نیز به وقوع بپیوندد. لانگمن^۸ نیز در گزارشی از کشور چین مرگ حداقل پنج نفر در اثر استفاده از داروی آرمیلاریسین ای^۹ را در سال ۲۰۰۶ خبر داده است. که علت آن مصرف داروی باکیفیت پایین بوده است. او بیان نمود که توسعه‌ی کمی بدون در نظر گرفتن الزامات کیفیتی (الزامات جی ام پی) در بخش دارویی کشوری مانند چین، به خطر انداختن سلامت عموم مردم را در واقعیت، آشکار ساخت. در صنعت داروسازی چارچوب تعریف‌شده‌ای برای به اجرا درآوردن نظام تضمین کیفیت وجود دارد که روش بهینه‌ی

هزینه‌های تامین دارو بخش عمده‌ای از بودجه‌ی سلامت را به خود اختصاص می‌دهد. فریمنتل و هیل^۱ معتقدند که در همه‌ی کشورها، هزینه‌های عمومی و خصوصی دارو، بخش قابل توجهی از هزینه‌های سلامت را به خود اختصاص می‌دهد و صنعت داروسازی از نظر ارزش بازار، دومین صنعت بزرگ جهانی است (۱). قدر مسلم، به منظور جلوگیری از اتلاف چنین منبع مهمی در نظام سلامت بایستی برای کیفیت تولید دارو اهمیت خاصی قابل شد. فالکنبرگ و تامسون^۲ با نظر فوق موافق و معتقدند که سهم عمده‌ای از بودجه‌ی سلامت در کشورهای در حال توسعه صرف تهیه‌ی دارو می‌گردد و بیان کردند که کیفیت دارو در کشورهای در حال توسعه اهمیت زیادی دارد (۲). از سوی دیگر در صورتی که به این بخش از نظام سلامت توجه کافی نگردد، داروهای تولیدی از کیفیت مطلوب برخوردار نخواهند شد. در این خصوص تعداد کمی از کشورها سازوکارهای لازم برای بر خورداری دارو از کیفیت مورد نیاز را به کار بسته‌اند. سیهاخانگ^۳ نیز بر این باور است که در بسیاری از کشورهای در حال توسعه که قوانین و مقررات اثر بخش ندارند، داروهای با کیفیت پایین زیاد است (۳). البته تعداد چنین کشورهایی کم نیست. بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت در حال حاضر تنها حدود ۲۰ درصد از کشورها، قوانین دارویی تکامل یافته و عملیاتی دارند و بقیه‌ی کشورها یا ظرفیت محدودی برای کنترل کیفیت داروهای موجود در بازار دارند و یا فاقد این ظرفیت هستند (۴). پژوهش‌های انجام شده در مورد بررسی کیفیت دارو بیانگر آن است که بیشترین علت کیفیت ضعیف داروها، نداشتن تضمین کیفیت در هنگام تولید دارو است. در مطالعات اخیر سازمان جهانی بهداشت در برخی کشورهای افریقایی، میزان زیاد نواقص قرص‌های ضد مالاریای کلروکین^۴ در آزمون‌های کنترل کیفیت، جلب نظر کرده است. پژوهشگران این مطالعه، پیشنهاد کرده‌اند که کلروکین با کیفیت ضعیف

5- Taylor et al.

6- O'Brien et al.

7- Di ethylene Glycol

8- Langerman

9- Armillarisin A

1- Freemantle and Hill

2- Falkenberg and Tomson

3- Syhakhang

4- Chloroquine

تولید یا جی ام پی نامیده می‌شود. ولسن، کنت و ماسون^۱ معتقدند که در عرصه‌ی داروسازی، کیفیت، انعکاسی از تبعیت و پیروی از قوانین و مقررات مستندی چون روش بهینه‌ی تولید (جی ام پی) است و امروزه بدون پیروی از قوانین و مقررات مستندی چون جی ام پی در عرصه‌ی داروسازی نمی‌توان از کیفیت سخنی به میان آورد (۵). لانگرمین در تعریف جی ام پی نوشت که روش بهینه‌ی تولید مجموعه‌ای از پروتکل‌های ساخت است به منظور تضمین اینکه هر سری ساخت از یک محصول دارویی، استانداردهای کیفیتی بسیار بالا که برای یک دارو الزام شده است را تامین کرده است (۶). الگوی تضمین کیفیت دارو با در دست قراردادن روش‌هایی ویژه به منظور بهبود کیفیت دارو می‌تواند رویکردی اجرایی در این زمینه به شمار رود. اورت ویت^۲ با این نظر موافق است و معتقد است که برای بهبود کیفیت چهار راه وجود دارد. یکی از این راه‌ها، استفاده از روش‌هایی است که به طور ویژه برای بهبود کیفیت طرح‌ریزی شده است. او معتقد است که از فواید این رویکرد درک راحت و قابلیت اجرایی آن است (۲۵). تدوین الگوی تضمین کیفیت دارو می‌تواند در حل مشکلات تولید دارو و اثربخشی در این حوزه از نظام سلامت تاثیرگذار باشد. در این راستا، براون و همکاران معتقدند که تضمین کیفیت در نظام سلامت علاوه بر حل مشکلات و تامین نیازهای مشتریان موجب افزایش رضایتمندی و انگیزش کارکنان سلامت شده و در نهایت اثربخشی را افزایش می‌دهد. یکی از نقاط قوت جی ام پی تعاریف روشن و مشخص آن است. در حقیقت، الگوی تضمین کیفیت دارو یا جی ام پی، استانداردهای تعریف شده‌ی مشخصی را در اختیار کارکنان قرار می‌دهد. کاتسامباس و همکاران^۳ نیز در مطالعه‌ای که بر روی برنامه‌های تضمین کیفیت در برخی کشورهای در حال توسعه انجام دادند، اظهار داشتند که کارکنان تضمین کیفیت، ترجیح می‌دهند که مجموعه‌ای از استانداردهای تعریف شده‌ی مشخصی داشته باشند (۲۶). به کارگیری

جی ام پی می‌تواند به افزایش توان رقابتی در عرصه‌ی جهانی منجر شود زیرا بدون شک در عرصه‌ی تجارت جهانی دارو رعایت الزامات جی ام پی از ضروریات اساسی است. موری، مک آدام و بورک^۴، جی ام پی را به عنوان یک استاندارد پذیرفته شده‌ی جهانی مطرح کرده‌اند و تحول اثربخش را در صنعت داروسازی در سایه‌ی اجرای این الزامات دانسته‌اند (۷). از سوی دیگر ولف^۵ معتقد است که با افزایش رقابت در صنعت دارویی، پیروی از جی ام پی برای ضمانت یک عملکرد قابل اعتماد و سازگار، ضروری است (۲۷). بارنت و کراسول^۶ نیز در مطالعه‌ای که به شکل پیمایشی انجام شد، به این نتیجه رسیدند که تضمین کیفیت دارو (جی ام پی) نقش مهمی در موفقیت سازمانی در صنعت جهانی دارو دارد (۲۸، ۲۹). نقش جی ام پی در تعالی سازمانی نیز به اثبات رسیده است. پرینگل و کلاینر^۷ هم عقیده با این نظر، در مطالعه‌ای که بر روی سه شرکت بزرگ دارویی از نظر تعالی انجام دادند، نتیجه گرفتند که رعایت الزامات جی ام پی در تعالی سازمانی و موفقیت در عرصه‌ی جهانی، نقش مهمی ایفا کرده است (۳۰). بررسی کشورهای پیشرفته نشان می‌دهد که تدوین و اجرای جی ام پی از اصول زیربنایی تضمین کیفیت در این کشورها به شمار می‌رود. انگلفریت، ریسینک و لینچ^۸ با مطالعه‌ی نظام انتقال خون هیجده کشور پیشرفته، نشان دادند که اساس تضمین کیفیت بر جی ام پی استوار است (۳۱). رولی و اسنید^۹ نیز با مطالعه‌ی بیست و دو شرکت دارویی انگلستان نتیجه گرفتند که اکثریت شرکت‌ها پیروی از الزامات جی ام پی را سرلوحه‌ی کار خود قرار داده‌اند (۳۲). در این راستا کشورهای متعددی تلاش نموده‌اند تا الگوی تضمین کیفیت دارو را در نظام سلامت خود به کار بندند. قندیل^{۱۰} با این موضوع موافق و معتقد است تعداد کشورهای جی ام پی رهنمودهای جی ام پی را تدوین و الزام نموده‌اند، رو به افزایش است (۸). همچنین، مک کورمیک^{۱۱} اظهار داشته است که

4- Murray, McAdam and Burke

5- Wolff

6- Barnett and Crowell

7- Pringle, F., B. H. Kleiner

8- Engelfriet, C. B., H. W. Reesink and G. G. de Lange

9- Rowley, J., K. Sneyd

10- Kandil

11- McCormic

1- Volsen, Kent and Masson

2- Ovretveit

3- Catsambas et al.

جی ام پی به کار گرفته شود (۳۹). پیرمحمد از مصوبه‌ی سال ۲۰۰۴ اتحادیه‌ی اروپا مبنی بر الزام تولید داروهای گیاهی بر اساس اصول جی ام پی استقبال نمود و اظهار کرد که چنین قانونی موجب افزایش کیفیت داروهای در دسترس عموم خواهد شد (۴۰). روزنتال و زیمرمن^۷ در تولید واکسن معتقد به اجرای جی ام پی هستند (۴۱). نیجارا و بالاکریشن^۸ به کاربردن الزامات جی ام پی در حوزه‌های جدید دارویی همچون نانوداروها را ضروری دانسته‌اند (۴۲). کانور و همکاران^۹ اهمیت جی ام پی را در ژن درمانی مورد تأکید قرار داده‌اند (۴۳). بودکر^{۱۰} نیز به کاربردن اصول جی ام پی در داروهای سنتی را مورد تأکید قرار داده‌اند (۴۴). به منظور طراحی الگوی تضمین کیفیت برای ایران، در این پژوهش، الگوهای جی ام پی ایالات متحده، اروپا و استرالیا مطالعه‌ی تطبیقی شده و بر اساس آن الگوی ایران ارائه شده است. تانیکلیف^{۱۱} نیز بر این باور است که مهمترین و مشهورترین ارگان‌ها در زمینه‌ی نظارت بر اجرای الزامات جی ام پی، سازمان دارو و غذای امریکا (اف دی ای)، اتحادیه‌ی اروپا و ژاپن هستند و پس از آنها کشورهای استرالیا و کانادا قرار می‌گیرند (۴۵). فصل ۱ (مدیریت کیفیت) از الگوی پیشنهادی، به طور مفصل به نقش مدیریت پرداخته است و خودارزیابی یکی از عناوین اصلی این فصل از الگوی پیشنهادی است که الزامات ویژه در این خصوص را ارائه داده است. در مطالعه‌ی کاتسامباس و همکاران به طور ویژه به نقش مدیریت و خودارزیابی اشاره شده است (۲۶). فصل ۲ (کارکنان) از الگوی پیشنهادی، به طور ویژه الزامات مرتبط با موضوع کارکنان را بیان داشته است. بارنت و کراسول هم در مطالعه‌ی خود به نقش کارکنان به عنوان یکی از محورهای اصلی موفقیت سازمانی در صنعت جهانی دارو اشاره کردند. در این فصل از الگو، الزامات ویژه‌ی آموزش در عنوان اصلی آموزش کارکنان ارائه شده است تا همواره صلاحیت‌ها و توانایی‌های کارکنان ارتقا یافته نگهداشته شود

جی ام پی کشورهای عربی تدوین و معرفی شده است (۳۳). این موضوع به نوبه‌ی خود، لزوم تدوین و اجرای یک جی ام پی برای ایران را بیش از پیش ضروری ساخته است. اجرای جی ام پی در تولید دارو می‌تواند با افزایش کیفیت دارو موجب کاهش مقاومت دارویی گردد (۴). تیلور و همکاران هم با این نظر موافقت. آنان در مطالعه‌ی خود، یکی از مهمترین علل مقاومت بالای میکروبی و شکست درمان در کشورهای در حال توسعه را تولید داروهای با کیفیت پایین دانسته و بیان نموده‌اند که اجرای الگوی تضمین کیفیت دارو (جی ام پی) می‌تواند از موارد یاد شده به خوبی جلوگیری نماید (۱۰). لی وان پو نیز هم عقیده با تیلور و همکاران است و به منظور پیشگیری از ساخت داروهای با کیفیت پایین، راهکارهای عملی همچون آموزش الزامات جی ام پی به سازندگان را پیشنهاد نموده است (۱۱). تأکید بر اجرای الزامات جی ام پی در عرصه‌های مختلف دارویی نقش مهم جی ام پی را در فرایندهای ساخت دارو بیش از پیش نمایان ساخته است. لیندشمیت و همکاران^۱ پیروی از الزامات جی ام پی را در تولید داروهای آرایشی، لاندریگان، ولف و اوکلی^۲، پیروی از الزامات جی ام پی را در تولید داروهای اوتی سی و مکمل‌های غذایی و ملتیل^۳ پیروی از الزامات جی ام پی را در تولید افزودنی‌های خوراکی، الزامی دانسته‌اند (۳۶-۳۴). رافیدیسون و اولمن^۴ الزامات جی ام پی را نه تنها در تولید اجزای فعال دارو بلکه حتی در تولید اجزای غیر فعال ضروری دانسته و معتقدند که سیستم کیفیت ایزو به تنهایی نمی‌تواند کیفیت دارو را تضمین نماید (۳۷). دو بلهوف دیر و بلیم^۵ بر اجرای تضمین کیفیت دارو در تولید بیوفارماستیکال‌ها که حوزه‌ای جدید از تولید دارو است، تأکید داشته‌اند (۳۸). فرنر و بیرد^۶ با توجه به عوارض خطرناک گزارش شده در اثر مصرف داروهای گیاهی، لزوم تضمین کیفیت در ساخت داروهای گیاهی را مورد توجه قرار دادند و بیان نمودند که در تولید داروهای گیاهی باید

7- Rosenthal and Zimmerman

8- Nijhara and Balakrishnan

9- O'Connor et al.

10- Bodeker

11-Tunncliffe

1- Lindenschmidt et al.

2- Landrigan, Wolfe and Oakley

3- Melethil

4- Rafidison and Ulman

5- Doblhoff-Dier and Bliem

6- Ferner and Beard

ه) در اختیار قراردادن یک چارچوب مشخص و معین برای کارشناسان و نظارت‌کننده‌های قانونی و یک الگوی عملیاتی و کاربردی برای سازندگان دارو به منظور تنظیم فعالیت‌های تولید در محدوده‌های قابل پذیرش؛

و) ایجاد زمینه‌ی مناسب برای گفتمان‌های علمی و عملی ارتقای کیفیت دارو به طور همزمان بین تولیدکنندگان و نظارت‌کنندگان و توسعه‌ی این زمینه؛

ز) ایجاد تحول فکری در سازندگان دارو و ترویج اندیشه‌ی پیشرفت بر مبنای اصول علمی و قابل قبول جهانی (کلاس جهانی)؛

ح) افزایش توان رقابتی سازندگان دارو و ایجاد فرصت به منظور ارتقای کیفی تولید و نیل به ورود به بازارهای جهانی از این طریق؛

ط) در دسترس بودن داروهای با کیفیت بالا برای عموم جامعه و پیشگیری از خطرات بالقوه‌ی ناشی از مصرف داروهای با کیفیت پایین؛

ی) افزایش میزان پاسخگویی دولتمردان و سیاستگذاران سلامت در پاسخ به انتظارات عمومی در مورد داشتن سطح قابل قبولی از کیفیت داروهای تولید شده‌ی داخلی در مقایسه با سایر کشورها؛

ک) افزایش سطح اطمینان جامعه‌ی پزشکی کشور و ارتقای اعتماد ملی به صنایع و محصولات دارویی ساخت داخل و از این طریق زمینه‌سازی برای توسعه‌ی فرهنگی و اجتماعی؛
 ل) حرکت پرشتاب‌تر به سوی اهداف قانون برنامه‌ی چهارم توسعه‌ی اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی (۱۳۸۸ - ۱۳۸۴) به ویژه ماده‌ی ۸۷، ماده‌ی ۸۸ بند الف و ماده‌ی ۹۴ از فصل هفتم (ارتقای سلامت و بهبود زندگی) (۴۷).

(۲۸). نیجارا و بالاکریشان نیز در مطالعه‌ی خود بر اجرای الزامات آموزش تاکید ورزیده‌اند (۴۲). همچنین لی وان پو نیز به منظور پیشگیری از ساخت داروهای با کیفیت پایین، راه‌کارهای عملی همچون آموزش سازندگان را پیشنهاد نموده است. در فصل ۵ (مستندسازی و سوابق) از الگوی پیشنهادی، الزامات سیستم مستندسازی به طور مشروح، توضیح داده شده است. همسو با این موضوع، سازمان جهانی بهداشت با تاکید بر طراحی و اجرای تضمین کیفیت، بر مستندسازی و پایش نظام تضمین کیفیت اصرار ورزیده است (۴). در الگوی پیشنهادی، فصل ۶ (مدیریت مواد) و فصل ۷ (تولید و کنترل‌های حین تولید)، الزامات ویژه‌ای در مورد چگونگی تولید دارو و نحوه‌ی ساخت را ارائه کرده‌اند. پرینگل و کلاینر نیز در مطالعه‌ی خود به مواردی همچون چگونگی تولید دارو و نحوه‌ی ساخت اشاره کرده و اظهار نموده‌اند که موارد فوق در تعالی سازمان و موفقیت در عرصه‌ی جهانی، نقش مهمی ایفا کرده‌اند (۳۰).

نتیجه گیری

اجرای الگوی تضمین کیفیت دارو (جی ام پی)، این توانایی را دارد که سطح سلامتی آحاد جامعه را از طریق سازوکارهای زیر ارتقا بخشد (۴۶):
 الف) ترویج فرهنگ تضمین کیفیت در صنایع داروسازی و ارائه‌ی راه‌کارهای عملی ارتقای کیفیت دارو؛
 ب) پیشگیری از افزایش هزینه‌های اضافی در قبال خطاها و دوباره‌کاری‌ها؛
 ج) تدوین استانداردها و آستانه‌های به روشنی تعریف شده برای انجام بهتر فعالیت‌های تضمین کیفیت؛
 د) ارائه‌ی یک مدل سیستمی برای ارزیابی بهتر فعالیت‌های تضمین کیفیت؛

References:

- 1- Freemantle N, Hill S. "Evaluating Pharmaceuticals for Health Policy and Reimbursement". 1st ed. USA, Massachusetts: Blackwell Publishing 2004.
- 2- Falkenberg T, Tomson G. "The World Bank and pharmaceuticals", Health Policy and Planning 2000; 15(1): 52-58.
- 3- Syhakhang L. "The quality of private pharmacy services in a province of Lao PDR: perception, practices and regulatory enforcement", Division of International Health(IHCAR), Department of Public Health Sciences, Karolinska Institutet, SE-171 76 Stockholm, Sweden. 2002.
- 4- WHO (World Health Organization. "WHO good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products", A compendium of guidelines and related materials, Volume 2, Updated ed. 2003.
- 5- Volsen S G, Kent J M, Masson M. "Quality: an old solution to new discovery dilemmas?" Drug Discovery Today 2004; 9(21): 903-905.
- 6- Langerman, N. "Good Manufacturing Practices", Journal of Chemical Health & Safety 2006; 41-43.
- 7- Morgan J T. Everett, "Introducing Quality Management in the NHS", International Journal of Health Care Quality Assurance 1990; 3(5): 23 – 36.
- 8- Kandil, O., "The pharmaceutical industry in the Arab world: challenges, controversies and future outlook", Drug Discovery Today 2004; 9(13): 543-545.
- 9- WHO (World Health Organization), (2005), "Feature", WHO Pharmaceutical Newsletter, 2: 15-16.
- 10- Taylor, R. B., et al., "Pharmacopoeial quality of drugs supplied by Nigerian pharmacies", The Lancet 2001; 357: 1933-36.
- 11- Li Wan Po, A. "Too much, too little, or none at all: dealing with substandard and fake drugs", The Lancet 2001; 357: 1904.
- 12- O'Brien et al., "Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning", JAMA 1998; 279(15): 1175 –1180.
- 13- Sharp J. "Quality in the Manufacture of Medicines and other Healthcare Products", Pharmaceutical Press, London. 2000.
- 14- FDA. "Timeline", Center for Drug Evaluation and Research, Department of Health and Human Services, USA 2007 also available at: <http://www.fda.gov/cder>, Access date 2006-04-26.
- 15- Junod S.W. "God, Motherhood and the Flag Implementing the First Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMP's) Regulations", bimonthly publication of the Food and Drug Law Institute, USA 2004. Also available at: <http://www.fda.gov>, Access date: 2006-11-16.
- 16- FDA. "21 Code of Federal Regulations Parts 210 and 211", Center for Drug Evaluation and Research, Department of Health and Human Services, USA 2007: Also available at: <http://www.fda.gov/cder>, Access date: 2007-02-25.
- 17- European Commission. "EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use", Brussels, Belgium 2005. Also available at: <http://www.eudralex.com>, Access date: 2007-05-21.
- 18- TGA (Therapeutic Good Administration). "History of the Australian Drug Evaluation Committee", Commonwealth Department of Health and Aging, Australia 2003, available at: http://www.tga.gov.au/docs/html/adecc/adecc_history.htm, Access date: 2007-02-06.

- 19- McCormic, K. "The Quality", McGraw Hill Publication, USA 2002.
- 20- ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). "Questions & Answers About ICH", ICH Global Cooperation Group, Switzerland 2000. Also available at: <http://www.ich.org>, Access date: 2006-12-09.
- 21- ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. "ICH Harmonized Tripartite Guideline Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients", ICH Global Cooperation Group, Switzerland 2000, also available at: <http://www.ich.org>, Access date: 2006-12-09.
- 22- PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention + Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), "Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products", PIC/S Secretariat, Geneva 2006, also available at: <http://www.picscheme.org>, Access date: 2007-01-27.
- 23- Kebriaee Zade A, Islami Tabar Sh, Khatibi M. "The Collection of Iran Rules and Regulations of Drug", Tehran: Tidi Distributer Company 2003; 26-270.
- 24- Regulatory Authority. "Good Manufacturing Practice (GMP) of Pharmaceutical Products for Human and Veterinary Use", Tehran: Iran Ministry of Health; 2004; 11.
- 25- Ovretveit, J., "Formulating a health quality improvement strategy for a developing country", International Journal of Health Care Quality Assurance 2004; 17(7): 368.
- 26- Catsambas, T T et al. "The evaluation of quality assurance: developing and testing practical methods for managers", International Journal for Quality in Health Care 2002; 14(1): 75-81.
- 27- Wolff, H. M., "Optimal process design for the manufacture of transdermal drug delivery systems", Pharmaceutical Science and Technology Today 2000; 3(5): 173-181.
- 28- Barnett S T, Crosswell R W. "Structuring the quality assurance function", Drug Information Journal 1998; 32(3): 629-637.
- 29- Sharma, R., "India introduces regulations for making traditional Medicines", BMJ 2000; 321: 134.
- 30- Pringle F, Kleiner B H, "Practices of excellent companies in the drug industry", International Journal of Health Care Quality Assurance 1997; 10(1): 31.
- 31- Engelfriet C B, Reesink H W, de Lange G G. "Quality Assurance, Quality Control and Accreditation", Vox Sanguinis 2000, 79: 253-264, also available at: www.karger.com/journals/vox, Access date: 2007-01-29.
- 32- Rowley J, Sneyd K. "Total quality research in the pharmaceutical industry", Managing Service Quality 1996; 6(1): 31-35.
- 33- McCormic, K. "The Quality" USA: McGraw Hill Publication 2002.
- 34- Lindenschmidt R C et al. "Global cosmetic regulatory harmonization", Toxicology 2001; 160: 237-241.
- 35- Landrigan P J, Wolfe G P, Oakley Jr. "Bad Policy, Worse Medicine", Pediatrics 2000; 106(6): 1482.
- 36- Melethil S. "Proposed rule: Current good manufacturing practice in manufacturing, packing, or holding dietary ingredients and dietary supplements", Life Sciences 2006; 78: 2049-2053.
- 37- Rafidison P, Ulman K. "Critical Good Manufacturing Practice Aspects to Consider for Pharmaceutical Excipients", Businessbriefing: Pharmagenetics 2003; 44-49.
- 38- Doblhoff-Dier O, Bliem R. "Quality control and assurance from the development to the production of biopharmaceuticals", TIBTECH 1999; 17: 266-270.

- 39- Ferner R E, Beard K. "Regulating herbal medicines in the UK", *BMJ* 2005; 331: 62-63.
- 40- Pirmohamed M. "Herbal medicines", *Postgraduate Medical Journal* (2003)79: 489, also available at: <http://pmj.bmj.com>, Access date: 2006-10-29.
- 41- Rosenthal, K. S., D. H. Zimmerman, "Vaccines: All Things Considered" *Clinical and Vaccine Immunology* 2006; 13(8): 821-829.
- 42- Nijhara R, Balakrishnan K. "Bringing nanomedicines to market: regulatory challenges, opportunities, and uncertainties", *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 2006, 2: 127- 136.
- 43- O'Connor T P et al. "Identification and Control of Bacterial Contamination in an Academic Good Manufacturing Practice Facility", *Molecular Therapy* 2006; 13(1): S120.
- 44- Bodeker G. "Lessons on integration from the developing world's Experience", *BMJ* 2001; 322: 164-7.
- 45- Tunnicliffe G. "Introduction to Good Manufacturing Practice", *SHAPA Technical Bulletin* 2003; 9: 1-5.
- 46- Elhami GH H. "Designing a Drug Quality Assurance for Iran: 2005" [dissertation], Graduate Studies and Research Campus, Islamic Azad University of Iran; 2007; 6-7.
- 47- Planning and Management Organization. "The Fourth Plan of Cultural, Economical and Social Development of Islamic Republic of Iran" (2005-2009).Tehran, Planning and Management Organization 2004; 111-7.

Designing a model of drug quality assurance for Iran

Gh.H. Elhami¹, MR. Maleki²

Abstract

Background and Aim: Manufacturing substandard and low quality pharmaceutical products will lead to waste of resources with added health risks to public health.

Materials and Method: The research was a descriptive and comparative study. USA, EU, Australia and Iran, and WHO, ICH and PIC/S were selected for the comparative study. Internet sites and scientific journals were used for data collection. The comparative study determined the primary proposed model. Then, based on Delphi technique, the primary model was evaluated by experts and eventually the final model was designed.

Results: Pharmaceutical quality assurance model of USA had two parts without annexes. The first part described the general concepts. The second part was much larger and had eleven subparts. Each subpart included some GMP requirements. The model of EU was based on two parts. The first part, with nine chapters, presented the basic GMP requirements, and the second part, consisted of nineteen annexes, and illustrated the method of GMP implementation on specific areas of production. The model of Australia was very similar to EU model, structurally and contextually. The model of WHO had written the GMP principles in seventeen chapters without annexes. The model of ICH consisted of nineteen chapters and had no annexes. The model of PIC/S was designed as EU model completely. Iran had no pharmaceutical quality assurance model. The comparative study and feedbacks of experts determined the final proposed model for pharmaceutical quality assurance (GMP) of Iran, which consisted of two parts. The first part, chapters, included thirteen chapters and each chapter described isolated parts of GMP principles. Each chapter was divided to some major titles. Overall, the first part (chapters) consisted of sixty-two major titles. The second part of model consisted of sixteen annexes, which illustrated the method of GMP implementation on specific areas of production.

Conclusion: Establishment of standards of the final model of GMP in the drug industry could lead to the improvement of quality of national manufactured drugs, hence, promoting the population health levels.

Key Words: Drug; Quality; Quality Assurance.

Ofogh-e-Danesh. GMUHS Journal. 2008; Vol. 14, No. 3

1- **Corresponding Author;** Ph.D in Health Management, Public Health Department, Faculty of Health, Ahwaz Jondishapour University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran. Tel: +98-611-5514275 E-mail: Drelhami@gmail.com

2- Assistant Professor, Faculty of Health Management, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.