



مروری بر بسته‌بندی، آزمون‌های کنترل کیفیت و الزامات فارماکوپه‌ای در فراورده‌های تزریقی چنددُزی

علی رضایی مکرّم*
عضو هیات علمی (استادیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج
کشاورزی، کرج، ایران

* نویسنده مسئول: علی رضایی مکرّم a.rezaei@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۱۴

چکیده

بسته‌بندی دارویی یکی از ارکان حیاتی در تضمین کیفیت، ایمنی و اثربخشی واکسن‌ها و سایر فراورده‌های تزریقی است. انتخاب نوع بسته‌بندی مناسب، نقش تعیین‌کننده‌ای در حفظ پایداری فیزیکی و شیمیایی محصول، کنترل آلودگی میکروبی و مدیریت بهینه زنجیره سرد دارد. در میان انواع بسته‌بندی‌ها، ویال‌های چنددُزی به دلیل صرفه اقتصادی و تسهیل در برنامه‌های واکسیناسیون گسترده، مورد توجه قرار گرفته‌اند. با این حال، استفاده مکرر از این ویال‌ها نیازمند رعایت دقیق اصول سترونی، برچسب‌گذاری صحیح و پایش حرارتی است. در این مقاله، جنبه‌های فنی و اجرایی سامانه‌های بسته‌بندی دارویی شامل آمپول‌ها، سرنگ‌های از پیش پرشده، ویال‌های تک‌دُزی و چنددُزی بررسی شده و آزمون‌های کنترل کیفی مرتبط با هر یک بر اساس دستورالعمل‌های فارماکوپه‌ای (USP, Eur. Ph.) مرور می‌شوند. همچنین نقش نشانگر ویال واکسن Vaccine Vial (VVM) Monitor در پایش زنجیره سرد و تصمیم‌گیری در مورد سلامت فراورده تشریح شده است. نتایج مرور منابع نشان می‌دهد که طراحی علمی بسته‌بندی و انجام آزمون‌هایی نظیر کارایی ماده نگهدارنده، نفوذپذیری مکانیکی استاپر و آزمون خودآب‌بندی، از عوامل کلیدی در تضمین ایمنی فراورده‌های چنددُزی هستند. در نهایت، انتخاب نوع بسته‌بندی باید با در نظر گرفتن جنبه‌های اقتصادی، زیرساختی و سیاستی صورت گیرد تا علاوه بر حفظ کیفیت واکسن، کارایی برنامه‌های واکسیناسیون نیز افزایش یابد.

واژگان کلیدی

بسته بندی، فراورده های تزریقی، واکسن های چند دزی

بیان مساله و اهمیت موضوع

هدف اصلی از بسته‌بندی دارویی، محافظت از فرآورده در برابر عوامل فیزیکی، شیمیایی و زیستی است. اغلب مواد دارویی نسبت به نور، رطوبت، اکسیژن و دمای محیط حساس‌اند. بسته‌بندی مناسب باید بتواند این عوامل را تا پایان دوره مصرف کنترل کند. به عنوان مثال، قرص‌ها و کپسول‌ها معمولاً در بلیسترهای آلومینیومی یا PVC نگهداری می‌شوند تا مانع نفوذ رطوبت شوند و یا شربت‌ها و محلول‌های خوراکی در بطری‌های تیره رنگ یا پوشش‌دار بسته‌بندی می‌شوند تا از تخریب نوری جلوگیری شوند. همچنین، واکسن‌ها و داروهای تزریقی در ویال‌های شیشه‌ای بوروسیلیکات قرار می‌گیرند که در برابر شوک حرارتی و شکستگی مقاوم‌اند و کمترین تداخل را با محتوای دارویی دارند.

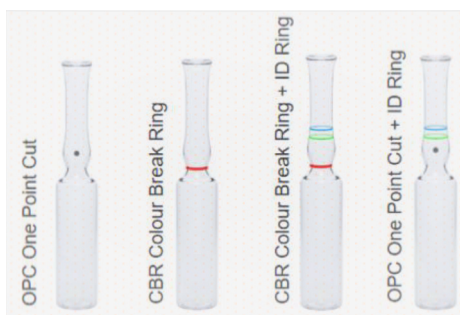
در فرآورده‌های استریل، انتخاب سامانه بسته‌بندی (container-closure system) اهمیت حیاتی دارد. هرگونه نقص در بسته‌بندی می‌تواند منجر به نفوذ میکروارگانیسم‌ها و از بین رفتن سترونی شود. به همین دلیل، آزمون‌های integrity و compatibility بخشی از آزمون‌های کنترل کیفی الزامی در خطوط تولید است. از سوی دیگر، داروها به ویژه محصولات بیولوژیک، اغلب نیازمند شرایط خاص نگهداری می‌باشند. در چنین مواردی بسته‌بندی باید علاوه بر حفاظت فیزیکی، به پایداری حرارتی نیز کمک کند. در واکسن‌ها به‌عنوان مثال، نوع ویال، حجم پر شده و جنس درپوش همگی می‌توانند بر حفظ زنجیره سرد تأثیر گذار باشند. استفاده از Vaccine Vial Monitor (VVM) به‌عنوان یک ابزار نظارتی، امکان تشخیص قرارگیری واکسن در معرض

حرارت را فراهم کرده و از مصرف فرآورده‌های تخریب‌شده جلوگیری می‌کند.

فرآورده‌های دارویی تزریقی از جمله واکسن‌ها در سطح جهانی، در قالب‌های گوناگونی بسته‌بندی و عرضه می‌گردند. انتخاب نوع بسته‌بندی معمولاً بر اساس ملاحظات بالینی، اقتصادی و عملیاتی انجام می‌شود. پوشش کامل واکسیناسیون در کشورهای مختلف همواره با چالش‌های مالی، زیرساختی و لجستیکی روبه‌رو است. ویال‌های چند دزی (MDV) با هدف کاهش هزینه، وزن محموله و میزان مواد بسته‌بندی طراحی شده‌اند تا امکان تزریق چندین دز از یک واحد دارویی فراهم شود. باین‌حال، باز کردن ویال و استفاده چند باره از آن مستلزم رعایت الزامات سخت‌گیرانه‌ای می‌باشد تا از سلامت فرآورده در طی مصرف اطمینان حاصل گردد. این اقدامات شامل پیشگیری از آلودگی میکروبی، رعایت زنجیره سرد در هنگام حمل و نقل و مصرف، برچسب‌گذاری دقیق و توجه به حداکثر زمان مجاز مصرف پس از باز شدن می‌باشد. در همین راستا، سازمان بهداشت جهانی (۱) و سایر نهادهای مرجع، دستورالعمل‌هایی برای سیاست «ویال چنددزی باز شده» (۲) و استفاده از شاخص‌هایی چون VVM تدوین کرده‌اند تا ایمنی و کارایی واکسن‌ها حفظ شود (۳).

دستاورد

همانگونه که پیشتر نیز عنوان شد، بسته‌بندی دارویی صرفاً پوششی برای انتقال محصول نیست، بلکه یکی از ارکان حیاتی در حفظ کیفیت، ایمنی و کارایی دارو به شمار می‌آید. در واقع، بسته‌بندی مناسب حلقه‌ی پیوندی میان فرمولاسیون دارو و مصرف‌کننده نهایی است. این جزء



تصویر شماره ۱- برش تک‌نقطه‌ای و یا خط شکست حلقه رنگی، به نوع خاصی از مکانیزم باز کردن آمپول‌های شیشه‌ای اشاره دارد. در این طرح، گردن آمپول در یک نقطه و یا امتداد یک حلقه رنگی برش داده می‌شود و یک ناحیه ضعیف ایجاد می‌کند. هنگامی که به این نقطه فشار وارد می‌شود، شیشه به طور کامل در امتداد خط برش می‌شکند و امکان دسترسی آسان و کنترل‌شده به محتویات آمپول را فراهم می‌کند.



انجام شده و دقت، سرعت و سهولت استفاده را افزایش می‌دهند. هرچند هزینه تولید و نیاز به فضای ذخیره‌سازی در آنها بیشتر است، اما در برنامه‌های واکسیناسیون مدرن از جمله واکسن‌های انفلوانزا و کووید-۱۹ کاربرد گسترده‌ای یافته‌اند (۵ و ۶). استفاده از PFS موجب کاهش مراحل آماده‌سازی، کاهش خطاهای دزگیری و صرفه‌جویی در زمان می‌شود. چرا که کاربر نیازی به کشیدن دارو از ویال و تنظیم دستی ندارد (۷). علاوه بر این، در این سرنگ‌ها خطر آلودگی میکروبی و تماس آسیب‌زا با سر سوزن را کاهش می‌دهد، و میزان داروی مازاد (overfill) مورد نیاز را نیز کاهش می‌دهد (۸). با این حال، استفاده از سرنگ‌های از پیش پر شده در بیماران با شرایط ویژه، محدودیت‌هایی نیز دارد از جمله؛ هزینه بالاتر تولید، پیچیدگی فرآیند پرکردن و سترونی، امکان تعدیل دز به ویژه در داروهای حساس زیستی، و محدودیت در تغییر دز.

ج) ویال‌ها (Vials):

یکی از رایج‌ترین اشکال بسته‌بندی دارویی برای داروهای تزریقی و واکسن‌ها هستند و در دو نوع اصلی تک‌دزی (single-dose vials/SDV) و چنددزی (multi-dose vials/MDV) به همراه درپوش لاستیکی و سرپوش آلومینیومی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

ویال‌های تک‌دزی معمولاً حاوی یک دز کامل دارو برای یک بیمار بوده و پس از مصرف باقیمانده دارو باید دور ریخته شوند. این نوع ویال به دلیل کاهش ریسک آلودگی متقاطع و سادگی مدیریت مصرف، در داروهایی با حساسیت بالای میکروبی یا واکسن‌های با نیاز به دز دقیق، بسیار مورد توجه است (۴). از محدودیت‌های SDV می‌توان به فضای بیشتر برای انبار و حمل و نقل، هزینه بالاتر تولید به ازای هر دز، و ضایعات شیشه‌ای یا پلاستیکی بالقوه بیشتر اشاره کرد (۶). واکسن COVID-19 Pfizer/BioNTech در برخی کشورها به صورت ویال تک‌دزی عرضه شد و یا واکسن هپاتیت B تک‌دزی شرکت GSK (Engerix-B) برای تزریق در بیمارستان‌ها.

ویال‌های چنددزی حاوی بیش از یک دز دارو بوده و

به ظاهر ساده، می‌تواند تعیین‌کننده اثربخشی واقعی یک دارو در شرایط نگهداری، حمل و نقل و مصرف باشد. با گسترش فناوری‌های نوین داروسازی و ورود محصولات حساس مانند واکسن‌ها، فرآورده‌های بیولوژیک و داروهای تزریقی جدید، نقش بسته‌بندی به صورت فزاینده‌ای پیچیده و چندوجهی شده است.

الف) آمپول‌ها (Ampules):

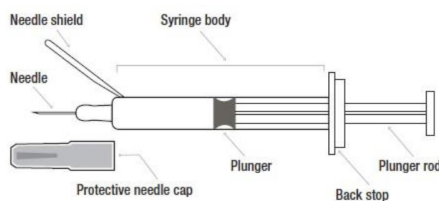
آمپول‌ها از رایج‌ترین اشکال دارویی تزریقی هستند که به صورت تک‌دز و معمولاً در ظروف شیشه‌ای یا پلاستیکی مقاوم به حرارت بسته‌بندی می‌شوند. این ظروف، برای فرآورده‌های تزریقی فاقد ماده نگهدارنده، مناسب بوده و باید بلافاصله پس از باز شدن مصرف شوند (۴). این شکل دارویی به دلیل بسته‌بندی ایزوله و فرایند سترونی دقیق، برای تجویز محلول‌های استریل و پایدار بسیار مناسب است. در فرایند تولید، پس از پرکردن ماده مؤثره و افزودن حلال‌ها، بافرها، پایدارکننده‌ها و عوامل محافظ، دهانه‌ی آمپول با حرارت ذوب و مهر و موم می‌شود تا از ورود آلودگی جلوگیری گردد. با وجود مزایای زیاد، یکی از چالش‌های عمده آمپول‌ها احتمال آلودگی با ذرات شیشه‌ای در هنگام شکستن است که می‌تواند خطرات ایمنی از جمله ورود ذرات به بدن یا جراحات کارکنان را به دنبال داشته باشد.

آمپول‌ها را بر اساس مکانیزم باز شدن/شکستن به سه دسته تقسیم بندی می‌نمایند (تصویر شماره ۱).

OPC (one-point cut): نقطه برش واحد در گردن آمپول برای شکستن کنترل شده و کاهش ذرات شیشه snap-off/pre-scored: گردن آمپول دارای یک ناحیه نازک یا شیار برای تسهیل شکستن به روش معمول colored break/color ring: برخی آمپول‌ها دارای حلقه رنگی در محل شیار جهت راهنمایی بهتر برای محل شکستن هستند.

ب) سرنگ‌های از پیش پر شده یا (Prefilled Syringes/ PFS):

یکی از اشکال پیشرفته و روزافزون داروهای تزریقی است که با بارگذاری دقیق دز داروی آماده تزریق در سرنگ‌های سترون



تصویر ۲- نمایش شماتیک از سرنگ از پیش پر شده (PFS) و محافظ سرسوزن.

داروی مدرن می‌باشند. دز دقیق، سترون بودن و پایداری محصولات حساس را تضمین می‌کنند. کارتریج‌ها اغلب از موادی مانند شیشه، پلاستیک یا فلز ساخته می‌شوند که برای رعایت استانداردهای سختگیرانه نظارتی برای ایمنی و اثربخشی طراحی شده‌اند. طراحی آن‌ها امکان ادغام آسان در سامانه‌های پرکردن و توزیع خودکار را فراهم می‌کند، فرآیندهای تولید را ساده کرده و خطرات آلودگی را کاهش می‌دهد. واکسن‌های تحقیقاتی mRNA جدید در فازهای پیش‌بالینی در قالب کارتریج‌های چنددزی برای تزریق سریع در مرحله تحقیقات R&D قرار دارند.

ه) بسته‌بندی‌های ترکیبی و جدید (Innovative & Combination Packaging):

پیشرفت‌های اخیر منجر به طراحی سامانه‌های بسته‌بندی ترکیبی شده‌است (تصویر شماره ۵) استفاده از بسته‌بندی‌های چندمحفظه‌ای (Dual-chamber systems) که در آن‌ها واکسن لیوفیلیزه و رقیق‌کننده در یک واحد جدا نگهداری شده و هنگام تزریق با هم ترکیب می‌گردند و یا نمونه سامانه TMUniject یونیسف برای واکسن کزاز (شامل یک سرنگ یک بار مصرف با ویال کوچک متصل شده است) نمونه‌هایی از این طراحی‌ها می‌باشند. در این سامانه‌ها احتمال آلودگی میکروبی تقریباً به صفر می‌رسد (۱۰). علاوه بر این، استفاده از سامانه VVM در بسته‌بندی فرآورده‌های تزریقی حساس به حرارت، برای ثبت تاریخچه

معمولاً با نگهدارنده‌ای برای جلوگیری از رشد میکروبی در طول مدت استفاده طراحی می‌شوند. MDVها برای واکسیناسیون همگانی و مراکز با تقاضای بالا مناسب هستند و موجب صرفه‌جویی در هزینه، کاهش حجم و وزن محموله‌ها می‌شوند (۲). با این حال، استفاده از MDV نیازمند رعایت دقیق تکنیک تزریق استریل، برچسب‌گذاری تاریخ و زمان باز شدن، و رعایت محدودیت زمانی مصرف پس از باز شدن است. خطر آلودگی متقاطع و تخریب دارو در اثر حرارت یا ورود میکروب از معایب اصلی این نوع ویال‌ها محسوب می‌شوند (تصویر شماره ۳) (۹). واکسن MMR معمولاً در ویال‌های ۱۰ یا ۲۰ دزی عرضه می‌شود، واکسن پنج‌گانه DTP-HepB-Hib در برخی کشورها به صورت ۱۰ دزی تولید می‌شود و واکسن کزاز، دیفتتری و سیاه سرفه (Tdap) در ویال‌های چنددزی برای برنامه‌های واکسیناسیون مدارس استفاده می‌شود.

د) کارتریج‌ها (Cartridges):

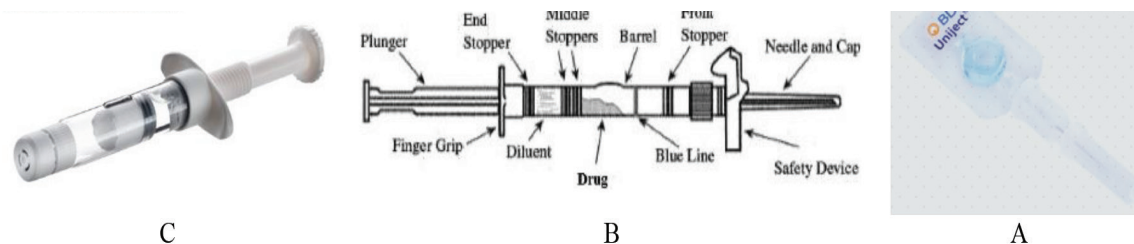
کارتریج‌های دارویی، ظروف مخصوصی هستند که برای نگهداری و توزیع داروها، واکسن‌ها یا سایر مواد درمانی طراحی شده‌اند (تصویر شماره ۴) که همراه با دستگاه‌های تزریق خودکار و میکرونیدل (Microneedle) عرضه می‌شوند. این ظروف به تدریج جایگاه خود را در صنعت داروسازی نوین پیدا کرده و بخش جدایی‌ناپذیری از تولید



تصویر ۳- نمونه شماتیک از ویال‌های تک و چند دزی به همراه درپوش لاستیکی و سرپوش آلومینیومی.



تصویر شماره ۴- نمایی شماتیک از کارتریج به همراه دستگاه تزریق و نحوه چیدمان میکرونیدل‌ها.



تصویر شماره ۵- نمونه بسته بندی‌های جدید واکسن‌ها، (A) سامانه uniject، (B) نمای شماتیک سامانه‌های چند محفظه‌ای و (C) نمونه سرنگ چند محفظه‌ای واکسن

ج) مدیریت پس از باز شدن: لزوم برچسب گذاری دقیق (تاریخ باز شدن، زمان پایان استفاده)، آموزش کارکنان و نظارت دقیق.

عملکرد نشانگر ویال (Vaccine Vial Monitor) VVM و نقش آن در سلامتی محصول

VVM یا نشانگر ویال واکسن، یک نشانگر حساس به حرارت است که به ویال متصل می‌شود و تغییر رنگ آن بیانگر مجموع دوره‌های گرما/ زمان بوده که محصول در شرایط خارج از زنجیره سرد قرار گرفته است و به کارشناسان بهداشتی کمک می‌کند که آیا واکسن در معرض دماهای مضر قرار گرفته یا خیر. این نشانگر به تدریج با افزایش «بار حرارتی» (تابع زمان \times درجه حرارت) تیره می‌شود تا با رنگ دایره بیرونی تطبیق یابد. وقتی رنگ داخلی هم‌رنگ یا تیره‌تر از رنگ مرجع شد، واکسن باید دور انداخته شود VVMها برای واکسن‌های خاص و براساس حساسیت حرارتی آن واکسن طراحی و اختصاص داده می‌شوند (۱۲).

این نشانگر به کارشناسان میدانی این امکان را می‌دهد که بدون نیاز به تجهیز نظارتی مداوم یا ثبت کامل دما، تصمیم بگیرند واکسن را استفاده کنند یا دور بریزند. این ابزار به‌ویژه در مناطق دورافتاده و کمپین‌های واکسیناسیون خارج از مرکز مفید است. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده مناسب از VVM می‌تواند انعطاف‌پذیری زنجیره سرد را افزایش دهد و ضایعات را کاهش دهد (۱). این نشانگرها به تغییرات تدریجی و تجمعی دما حساس بوده و ممکن است برای قرارگیری ناگهانی در دمای بالا (مثلاً 37°C $>$ 40) به تنهایی کافی نباشد؛ در چنین مواردی استفاده از (Threshold Indicators) TI یا سایر ابزارهای سریع‌العمل توصیه می‌شود. علاوه بر این، VVM اطلاعاتی درباره دماهای زیر صفر و انجماد نمی‌دهد، بنابراین واکسن‌هایی که حساس به انجماد هستند نیاز به نظارت خاص دارند (۱۳).

حرارتی فرآورده در طی جابجایی در زنجیره سرد نمونه‌ای از پیشرفت‌های اخیر می‌باشد.

بطور کلی استفاده از سامانه‌های بسته‌بندی چند دزی برای فرآورده‌های تزریقی (واکسن‌ها) همواره با مزایا و معایبی همراه می‌باشد که باید بر اساس شرایط و نیازهای منطقه‌ای مورد توجه قرار گیرند. این موارد شامل الف) کاهش هزینه‌های تولید و توزیع به ازای هر دز (۹) کاهش حجم و وزن محموله‌ها (مفید برای مناطق دورافتاده) (۱۱) و در نهایت تسهیل اجرای واکسیناسیون همگانی با سرعت بالا را برشمرد.

معایب و خطرات استفاده از این سامانه عبارتند از:

الف) مخاطرات آلودگی متقاطع: استفاده از سوزن و سرنگ جدید برای هر تزریق، تمیز کردن سطح درپوش، ثبت تاریخ باز شدن (۳).

ب) پایداری پس از باز شدن: پایداری واکسن عبارت است از حفظ صفات بیولوژیک و شیمیایی واکسن (مانند پادتن‌زایی، پایداری آنتی‌ژن، عدم تجمع یا تغییر در ادجوانت، و عدم رشد میکروبی) در طی زمان تا پایان دوره مصرف. برای واکسن‌های چنددزی، پایداری در حین مصرف به دو بعد تقسیم می‌شود:

- پایداری در برابر حرارت اثرات قرارگیری در $2-8^{\circ}\text{C}$ یا بالاتر

- پایداری پس از باز شدن ویال (احتمال آلودگی میکروبی) بررسی‌های سیستمی نشان داده‌اند که برخی واکسن‌های مایع دارای نگهدارنده می‌توانند تحت شرایط کنترل‌شده تا ۲۸ روز پس از باز شدن استفاده شوند مشروط براین که نشانگر VVM آن صلاحیت استفاده را نشان دهد، ویال در دمای توصیه شده مانده باشد و درپوش آلوده نشده باشد. برخی فرمولاسیون‌ها (مثل واکسن‌های لیوفیلیزه) یا واکسن‌های حساس بدون نگهدارنده نباید پس از باز شدن نگهداری شوند و باید در پایان جلسه دور ریخته شوند یا در زمان بسیار کوتاه مورد استفاده قرار گیرند (۲).

جدول شماره ۱- آزمون‌های کنترل کیفیت فارماکوپه‌ای (USP, Eur. Ph). متداول بر روی واکنش‌های تک و چند دزی.

ردیف	نوع آزمون	هدف	مرجع فارماکوپه‌ای	توضیحات فنی و نکات
۱	بررسی ظاهری (Visual Inspection)	اطمینان از شفافیت، عدم وجود ذرات خارجی، تغییر رنگ یا نشی ویال	USP <790>, EP 2.9.20	انجام دستی یا با دستگاه خودکار؛ ذرات قابل رویت باید صفر باشد.
۲	حجم قابل برداشت (Extractable Volume)	تأیید مقدار قابل استفاده از ویال	USP <697>, EP 2.9.17	باید حداقل برابر با حجم برچسب خورده باشد.
۳	یکنواختی دز بر داشت‌شده Uniformity of Dispensed (Dose)	اطمینان از یکنواختی مقدار دارو در هر برداشت	USP <905>, EP 2.9.47	حداکثر انحراف مجاز $\pm 15\%$ از مقدار اسمی.
۴	استریلیتی (Sterility Test)	اثبات عاری بودن از میکروارگانیسم زنده	USP <71>, EP 2.6.1, BP Appendix XVI A	روش غشای فیلتراسیون یا تلقیح مستقیم؛ انکوباسیون در 25°C و 30°C .
۵	اندوتوکسین باکتریایی (Bacterial Endotoxins (Test)	اطمینان از نبود سموم گرمی‌پایدار لیپوپلی ساکاریدی	USP <85>, EP 2.6.14	آزمون - Turbi Kinetic (Gel Clot), dimetric, یا Chromogenic.
۶	اثربخشی ماده نگهدارنده Antimicrobial Effectiveness / (Preservative Efficacy Test)	ارزیابی توان نگهدارنده برای جلوگیری از رشد میکروب‌ها در طول مصرف	USP <51>, EP 5.1.3, BP Appendix XVI B	آزمون با ۵ سویه استاندارد؛ در روزهای ۷، ۱۴، ۲۸ سنجش کاهش بار میکروبی.
۷	تعیین مقدار ماده مؤثره Assay of Active (Ingredient)	بررسی صحت و یکنواختی غلظت دارو	اختصاصی ماده دارویی Monograph	معمولاً با HPLC، UV یا تیتراسیون.
۸	تعیین مقدار نگهدارنده Assay of Preservative (Content)	اطمینان از غلظت مؤثر و غیرسمی نگهدارنده	USP / EP Monograph	مانند فنول، بنزیل الکل، کلروفنول، تیومر سال؛ $\pm 10\%$ از مقدار اسمی.



جدول شماره ۱- آزمون‌های کنترل کیفیت فارماکوپه‌ای (USP, Eur. Ph) متداول بر روی واکسن‌های تک و چند دزی.

ردیف	نوع آزمون	هدف	مراجع فارماکوپه‌ای	توضیحات فنی و نکات
۹	pH	کنترل سازگاری و پایداری دارو و نگهدارنده	USP <791>, EP 2.2.3	محدوده باید مطابق با منوگراف خاص فرآورده باشد.
۱۰	ذرات نامرئی (Sub-visible Particles)	تعیین ذرات ۱۰ و ۲۵ μm	USP <788>, EP 2.9.19	معمولاً با شمارشگر نوری ذرات (light obscuration).
۱۱	آزمون نشتی Container-Closure (Integrity Test)	اطمینان از عدم نفوذ هوا و میکروب	USP <1207>, EP 3.2.9	روش‌های Helium ingress، Pressure decay یا leak.
۱۲	پایداری (Stability Studies)	تعیین Shelf-life و شرایط نگهداری	ICH Q1A(R2), WHO TRS 1011	شامل آزمون‌های واقعی و تسریع شده.
۱۳	پایداری پس از باز شدن (In-use Stability)	تعیین مدت مجاز استفاده پس از باز کردن ویال	EP 5.1.4, WHO TRS 978 Annex 3	نمونه در فواصل زمانی از نظر pH، assay، استریلیتی و نگهدارنده بررسی می‌شود.
۱۴	آزمون سمیت غیرعادی Abnormal Toxicity/General (Saftey Test)	اطمینان از عدم وجود ترکیبات سمی ناخواسته (در واکسن‌ها و بیولوژیک‌ها)	USP در حال حذف از EP 2.6.9.	تزیق به موش و خو کچه هندی؛ امروزه جایگزین آزمون‌های سلولی شده است.

جدول شماره ۲- آزمون‌های تکمیلی کنترل کیفیت بر روی واکنش‌های تک و چند دزی.

نوع آزمون	موضوع فارماکوپه‌ای	توضیح
تکه‌تکه شدن استاپر (Fragmentation Test)	Eur. Ph. 3.2.9 section 3.2	پس از ۱۰ بار سوراخ شدن متوالی با سرسوزن، نباید بیش از ۵ قطعه ریز در محلول مشاهده شود.
بستن مجدد منافذ (Self-sealing Test)	Eur. Ph. 3.2.9 section 3.3	پس از ۱۰ بار سوراخ شدن متوالی با سرسوزن و غوطه‌ور کردن در محلول رنگی، نباید نشت مشاهده شود
Container-Closure Integrity Test (CCIT)	USP <1207>	آزمون نشستی با helium leak، pressure decay یا dye ingress
آزمون کارایی ماده محافظ	USP <51>، Eur. Ph. 5.1.3, BP Appendix XVI B	میکروارگانیزم‌های آزمون
		<ul style="list-style-type: none"> - Staphylococcus aureus (ATCC 6538) - Pseudomonas aeruginosa (ATCC 9027) - Escherichia coli (ATCC 8739) - Candida albicans (ATCC 10231) - Aspergillus brasiliensis (ATCC 16404)
	روش	تلقیح مقدار مشخصی از هر ارگانیزم در ویال چنددزی و اندازه‌گیری کاهش CFU در روزهای ۷، ۱۴، ۲۸.
	معیار پذیرش	کاهش ۹۹/۹٪ باکتری‌ها تا روز ۱۴ و عدم افزایش قارچ‌ها تا روز ۲۸.
ویژگی خاص در چنددزی		چون بعد از باز شدن احتمال ورود آلودگی زیاد است، این آزمون تعیین‌کننده کارایی واقعی محافظ در طول مصرف است.



مقاومت در برابر تکه شدن

بر اساس روش توصیف شده در Eur.Ph. 3.2.9 Section 3.1 برای درپوش‌هایی که قرار است توسط سر سوزن زیرجلدی سوراخ شوند، آزمایش زیر باید انجام گیرد. در فرآورده‌های مایع، ویال‌ها را با درپوش‌هایی که قرار است بررسی شوند با درپوش محکم می‌گردند و پس از ۱۶ ساعت مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. اما در فرآورده‌های لیوفیلیزه، درپوش‌ها بلافاصله پس از درب‌بندی قابل آزمون خواهند بود. با استفاده از یک سر سوزن روان‌کاری شده با قطر خارجی ۰/۸ میلی‌متر که به یک سرنگ تمیز متصل است، ۱ میلی‌لیتر آب به ویال تزریق می‌گردد. این عمل ۴ بار دیگر برای هر درپوش تکرار و هر بار در محل متفاوتی سوراخ ایجاد می‌گردد. مایع داخل ویال‌ها از فیلتری با منافذ تقریباً ۵ μm عبور داده شده و قطعات لاستیک قابل مشاهده با چشم غیر مسلح شمرده می‌شوند. تعداد کل قطعات نباید بیش از ۵ عدد باشد.

آزمون خودآب‌بندی (Re-sealability/Self-sealing)

بر اساس روش توصیف شده در Eur.Ph. 3.2.9 Section 3.1 برای درپوش‌هایی که قرار است برای ظروف چنددزی استفاده شوند، آزمایش زیر باید انجام شود. ۱۰ ویال را تا حجم اسمی با آب پر کرده، و توسط درپوش و سرپوش آلومینیومی دربندی محکم انجام گیرد. برای هر سوراخ از یک سرسوزن جدید با قطر خارجی ۰/۸ میلی‌متر و روان‌کاری شده استفاده گردد. هر استاپر باید ۱۰ بار سوراخ شود و هر بار محل متفاوتی سوراخ شود. سپس ویال‌ها به صورت عمودی در محلولی با غلظت ۱ گرم در لیتر متیلن بلو و فشار خارجی ۲۷ کیلو پاسکال به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده می‌شود. پس از اعمال فشار اتمسفر، ویال‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در محلول غوطه‌ور باقی مانده و پس از شستن بخش بیرونی ویال‌ها با آب، هیچ یک از ویال‌ها نباید حاوی هیچ اثری از محلول رنگی باشند.

توصیه ترویجی

دستورالعمل‌های عملی و گام‌به‌گام برای کارشناسان حوزه واکسیناسیون جهت کاهش خطرات استفاده از ویال‌های چند دزی و افزایش ایمنی واکسن در سه سطح تدوین و ابلاغ گردیده است. این موارد شامل:
 - پیش از باز کردن ویال: چک کردن برچسب تاریخ انقضای و وضعیت نشانگر حرارتی، اگر VVM در «نقطه دور انداختن» باشد، ویال استفاده نشود (۱۱). اطمینان از ذخیره‌سازی صحیح واکسن در دمای توصیه شده توسط سازنده که معمولاً ۲-۸°C می‌باشد (۱۴).
 - هنگام آماده‌سازی ویال: از سرنگ و سوزن استریل جدید برای هر بیمار استفاده شود، درپوش ویال را پیش از وارد

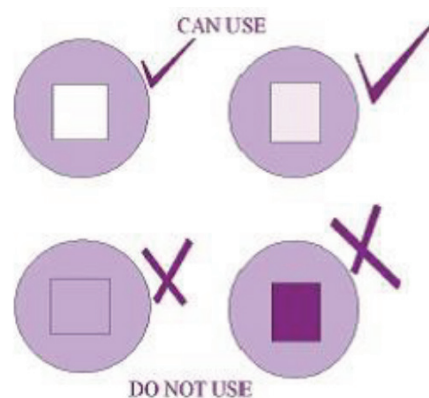
آزمون‌های کنترل کیفیت بر روی محصولات چند دزی

علاوه بر آزمون‌های متداول که بر روی فرآورده‌های تزریقی تک دزی انجام می‌گردد برخی آزمون‌ها به صورت اختصاصی بر روی فرآورده‌های تزریقی چند دزی انجام می‌شود. در زیر آزمون‌های فارماکوپه‌ای که باید بر روی این محصولات انجام شود به صورت مختصر توضیح داده خواهد شد. جدول شماره ۱ آزمون‌های کنترل کیفی فارماکوپه‌ای متداول بر روی واکسن‌ها را نشان می‌دهد.

برای واکسن‌های بسته‌بندی شده به صورت ویال چند دزی علاوه بر آزمون‌های متداول برخی آزمون‌های تک‌میلی نیز باید انجام گیرد تا از صحت و کارایی سامانه بسته‌بندی اطمینان حاصل گردد. جدول شماره ۲ مشخصات این آزمون‌ها و نحوه انجام آنها بطور مختصر توضیح داده می‌شود.

آزمون کارایی ماده محافظ (Preservative Efficacy/Antimicrobial Effectiveness Test):

تمامی فرآورده‌های تزریقی چنددزی علاوه بر اینکه در طی تولید به صورت استریل تولید می‌شوند، باید حاوی ماده محافظ مناسب با کارایی تایید شده جهت جلوگیری از احتمال آلودگی در طی مصرف نیز باشند. هدف از انجام آزمون، اطمینان از اینکه غلظت ماده نگهدارنده قادر است رشد میکروارگانیسم‌ها را در طول مصرف کنترل کند. جدول شماره ۲، میکروارگانیسم‌های مورد استفاده به همراه روش و معیار پذیرش آزمون را نشان می‌دهد.



تصویر ۶- نمودار شماتیک VVM و مراحل غیر فعال شدن

کردن سوزن با الکل یا طبق دستورالعمل محلی تمیز کنید، حجم دقیق کشیده شود و از بازگشت باقیمانده واکسن به داخل ویال خودداری گردد، پس از هر بار استفاده، واکسن باز شده به یخچال بازگردانده و با برجسب تاریخ و زمان باز شدن علامت گذاری گردد (۳).

– مدیریت ویال باز در طی استفاده: اگر واکسن تحت مقررات VVM (Open Vial Policy) باشد و شرایط VVM اجازه مصرف بدهد، نگهداری ویال باز شده در 2-8°C تا ۲۸ روز پس از باز شدن امکان پذیر می‌باشد، مگر این که توصیه سازنده یا سیاست سازمان ناظر ملی زمان کمتری را تعیین کرده باشد (۲). اگر واکسن دارای هشدار خاص باشد مثلاً واکسن بدون نگهدارنده یا نشانگر VVM به انتهای مصرف نرسیده باشد، اما طبق نظر سازنده که اظهار نموده باید در پایان روز دور ریخته شود، طبق همان قاعده عمل شود (۳ و ۹).

مسایل ایمنی و کنترل عفونت (Infection prevention): بر اساس دستورالعمل‌های CDC مدیریت آلودگی میکروبی در ویال‌های چند دزی یکی از نگرانی‌های اصلی می‌باشد. هر تزریق باید با دستکش تمیز و تکنیک آسپتیک انجام شود و از سوزن و سرنگ نو برای هر بار تزریق استفاده شود تا خطر انتقال خون یا آلودگی کاهش یابد. در صورت مشاهده تغییر رنگ، رسوب غیرعادی یا ذرات معلق در ویال، استفاده متوقف و ویال دور ریخته شود. در این خصوص کنترل کیفیت و آموزش مداوم کارکنان اهمیت حیاتی دارد (۳).

فهرست منابع

1. World Health Organization. Technical Report Series No. 902. Annex 9: Guidelines on packaging for pharmaceutical products. Geneva: WHO; 2002.
2. World Health Organization. WHO policy statement: Multi-dose vial policy (MDVP) revision 2014. Handling of multi-dose vaccine vials after opening. Geneva: WHO; 2014.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine storage and handling toolkit: Mpox vaccines storage and handling information addendum. Atlanta (GA): CDC; 2024 Mar 29.
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Selection of the appropriate package type terms and recommendations for labeling injectable medical

products packaged in multiple-dose, single-dose, and single-patient-use containers for human use: Guidance for industry. Silver Spring (MD): FDA; 2018.

5. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
6. Gavi, the Vaccine Alliance. Vaccine Innovation Prioritization Strategy (VIPS). Geneva: Gavi; 2023.
7. Sacha GA, Rogers JA, Miller RL. Pre-filled syringes: a review of the history, manufacturing and challenges. Pharm Dev Technol. 2015;20(1):1-11. doi:10.3109/10837450.2014.982825.
8. Patheon. Moving from vials to pre-filled syringes for vaccines: Three key success factors. 2022 Jun 21. Available from: <https://www.patheon.com/us/en/insights-resources/blog/moving-from-vials-to-pre-filled-syringes-for-vaccines-three-key-success-factors.html>
9. Basu S, Ruştagi R. Multi-dose vials versus single-dose vials for vaccination: perspectives from lower-middle income countries. Hum Vaccin Immunother. 2022;18(6):2059310. doi:10.1080/21645515.2022.2059310.
10. Mansoor OD, Kristensen D, Meek A, et al. Vaccine presentation and packaging advisory group: a forum for reaching consensus on vaccine product attributes. Bull World Health Organ. 2013;91(1):75-8. doi:10.2471/BLT.12.110700.
11. World Health Organization. Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines. WHO/IVB/05.23. Geneva: WHO; 2005.
12. World Health Organization. Making use of vaccine vial monitors. Geneva: WHO; 2000.
13. VIPS. Phase II executive summary: Combined vaccine vial monitor (VVM) and Threshold Indicator (TI). 2020.
14. World Health Organization. Guidelines on stability evaluation of vaccines. WHO/BS/06.2049. Geneva: WHO; 2006.

