



IRAN HORMONE
PHARMACEUTICAL Co.



Our Goal Is To
Promote & Develop
The Health Of Society

Levoxine Quality Control



برای دارویی مانند لووتیروکسین (Levothyroxine) ، کیفیت تولید و یکنواختی کیفیت بسیار حائز اهمیت است، زیرا این دارو جزو داروهای با Therapeutic Index پایین است؛ بدین معنی که اختلاف بین دوز درمانی و دوزی که می‌تواند منجر به کاهش اثربخشی یا بروز عوارض گردد، کم است. به همین دلیل، سازمان‌های نظارتی مانند FDA ،EMA و USP الزامات سختگیرانه‌ای برای کیفیت این دارو دارند.

Quality Control معمولاً به این ویژگی‌ها اشاره دارد:

- یکنواختی کیفیت در تولید (Quality Consistency)
- همس (Batch-To-Batch Consistency) انی مقدار ماده مؤثره (Content Uniformity) ودقت دوز (Dose Accuracy)
- پایداری (Stability) مناسب محصول تا پایان عمر قفسه‌ای (Shelf Life)
- انطباق با مشخصات فارماکوپه برای خلوص، قدرت و کیفیت
- حفظ کیفیت بین بچ‌های مختلف تولید



۱) کنترل یکنواختی کیفیت در تولید

الف) کنترل مواد اولیه

قبل از تولید، ماده مؤثره لووتیروکسین و تمام مواد جانبی بررسی می شوند.

آزمون‌ها تأیید هویت ماده (Identity)

شامل: بررسی خلوص (Purity)

اندازه‌گیری مقدار ماده مؤثره
(Assay)

کنترل ناخالصی‌ها

بررسی اندازه ذرات

میزان رطوبت

اگر ماده اولیه حتی کمی خارج از استاندارد باشد، کل بچ تولید رد می شود.



(ب) کنترل حین تولید (In-process Control)

در طول تولید، چندین بار نمونه‌گیری انجام می‌شود. مثلاً:

- یکنواخت بودن مخلوط
- وزن قرص
- ضخامت
- سختی قرص
- زمان خرد شدن (Disintegration)
- رطوبت گرانول
- اگر هر پارامتر از م حدوده تعیین شده خارج شود، تولید متوقف می‌شود.



ج) کنترل محصول نهایی

پس از پایان تولید، هر بچ آزمایش می‌شود.

از جمله:

- مقدار ماده مؤثره
- یکنواختی مقدار دارو
- سرعت آزادسازی
- ناخالصی‌ها
- ظاهر
- آزمون‌های میکروبی (در صورت نیاز)



(۲) همسانی مقدار ماده مؤثره (Content Uniformity)

یکی از مهم ترین آزمون های لووتیروکسین است.

فرض کنید روی جعبه نوشته شده:

Levothyroxine 100 μ g

این یعنی هر قرص باید تقریباً همان ۱۰۰ میکروگرم را داشته باشد.

اگر بعضی قرص ها ۹۰ میکروگرم و بعضی ۱۱۰ میکروگرم باشند:

ممکن است بیمار دچار کم کاری یا پرکاری تیروئید شود .

به همین دلیل آزمون **Content Uniformity** انجام می شود.



آزمون Content Uniformity چگونه انجام می شود؟

- معمولاً ۱۰ قرص به طور تصادفی انتخاب می شوند.
- هر قرص جداگانه اندازه گیری می شود.
- نتایج باید در محدوده تعیین شده فارماکوپه باشند
- این آزمون برای لووتیروکسین اهمیت بالینی بسیار زیادی دارد زیرا:
 - تغییر حتی ۱۰ تا ۱۵ میکروگرم ممکن است باعث تغییرات در موارد زیر می شود:
 - TSH
 - Free T4
 - علائم بیماری



(3) پایداری محصول (Shelf Life Stability)

پایداری یعنی دارو تا پایان تاریخ انقضا کیفیت خود را حفظ کند که شامل این موارد است:

- مقدار ماده مؤثره
- سرعت حل شدن
- رنگ
- ظاهر
- ناخالصی‌ها



چرا قرص لووتیروکسین حساس است؟

لووتیروکسین نسبت به عوامل زیر حساس است:

- نور
- رطوبت
- حرارت
- اکسیژن

به همین دلیل:

- نوع بلیستراهمیت زیادی دارد .
- نوع بسته‌بندی بسیار مهم است .



مطالعات پایداری

مطالعات معمولاً در شرایط مختلف انجام می شوند. مثلاً:

- شرایط واقعی:

25°C

60% RH

- شرایط شتاب یافته:

40°C

75% RH

به مدت چند ماه.

در این مدت بررسی می شود که:

- مقدار دارو کاهش پیدا نکند .
- ناخالصی ها افزایش پیدا نکنند .
- قرص تغییر رنگ ندهد .
- زمان حل شدن تغییر نکند .



(۴) انطباق با مشخصات فارماکوپه

فارماکوپه مجموعه استانداردهای رسمی کیفیت دارو است مانند:

- United States Pharmacopeia

- European Pharmacopoeia

- British Pharmacopoeia

برای لووتیروکسین آزمون‌هایی مانند موارد زیر انجام می‌شود:

- Identification:

اثبات اینکه ماده واقعاً لووتیروکسین است.

- Assay: اندازه‌گیری مقدار واقعی دارو،

مثلاً حدود ۹۵ تا ۱۰۵ درصد مقدار اسمی، بسته به استاندارد مرجع



Related Substances -

اندازه‌گیری ناخالصی‌ها.

Dissolution -

بررسی سرعت آزاد شدن دارو.

Uniformity -

بررسی یکنواخت بودن مقدار ماده مؤثره.

Appearance -

ظاهر قرص:

- ترک نداشته باشد
- تغییر رنگ نداشته باشد
- لب‌پریدگی نداشته باشد



5) یکنواختی بین بچ‌های مختلف

(Batch-to-Batch Consistency)

فرض کنید یک بیمار سال‌ها از لووتیروکسین استفاده می‌کند.

- او ممکن است در طول سال بچ‌های مختلف را دریافت کند.

اگر کیفیت این بچ‌ها متفاوت باشد ممکن است:

- TSH بالا برود.

یا

- TSH پایین بیاید.

در نتیجه پزشک تصور می‌کند بیمار نیاز به تغییر دوز دارد، در حالی که علت واقعی می‌تواند تفاوت کیفیت بین بچ‌ها باشد.



چگونه این یکنواختی تضمین می شود؟

شرکت تولیدکننده:

- از مواد اولیه با کیفیت ثابت استفاده می کند .
- فرمولاسیون را تغییر نمی دهد .
- فرآیند تولید را اعتبارسنجی (Validation) می کند .
- تجهیزات را کالیبره می کند .
- برای هر بچ همان آزمون های کنترل کیفیت را تکرار می کند .
- نتایج هر بچ را با مشخصات از پیش تعیین شده مقایسه می کند .



چرا این موارد در لووتیروکسین اهمیت زیادی دارند؟

به دلیل شاخص درمانی پایین، تغییرات کوچک در کیفیت می تواند پیامدهای بالینی قابل توجهی داشته باشد،
از جمله:

- تغییر در سطح TSH و Free T4
- نیاز به تنظیم مجدد دوز
- بازگشت علائم کم کاری یا پرکاری تیروئید
- افزایش دفعات مراجعه و انجام آزمایش

بنابراین، کنترل دقیق کیفیت، یکنواختی مقدار ماده مؤثره، پایداری مناسب، انطباق با استانداردهای فارماکوپه و یکنواختی بین بچهای تولید در کنار هم، پایه های اصلی اطمینان از عملکرد قابل پیش بینی و پایدار یک محصول لووتیروکسین هستند.



مطالعه پایداری بلندمدت لووکسین

تاریخ بازنگری:
۳۰/۰۴/۱۴۰۴

شرایط نگهداری: 2 ± 30 درجه سانتی گراد / 5 ± 65 درصد رطوبت نسبی

منبع ماده مؤثره دارویی: ساندوز

یافته‌های کلیدی (تا ۲۴ ماه):

- ظاهر فرآورده بدون تغییر باقی ماند

- میزان انحلال (Dissolution) در محدوده مشخصات USP باقی ماند .

نتایج سنجش مقدار ماده اولیه (Assay) در محدوده قابل قبول (۹۰ تا ۱۱۰ درصد) قرار داشت .

محصول انطباق خود را با تمامی شاخص‌های حیاتی کیفیت حفظ کرد

میزان ناخالصی لیوتیرونین (Liothyronine) پایین‌تر از حد مجاز باقی ماند .

نتیجه‌گیری: فرآورده Levoxine® پایداری بلندمدت بسیار مطلوبی را تا مدت ۲۴ ماه نشان داد .



® مطالعه پایداری تسریع شده لووکسین

تاریخ بازنگری:
۶/۲/۱۴۰۰

شرایط نگهداری: 2 ± 40 درجه سانتی گراد / $75 \pm 5\%$ رطوبت نسبی
منبع مواد اولیه: ساندوز
یافته‌های کلیدی (تا ۶ ماه):
- ظاهر بدون تغییر باقی ماند
- انحلال مطابق با مشخصات USP بود
نتایج سنجش مقدار ماده اولیه (Assay) در محدوده قابل قبول (۹۰ تا ۱۱۰ درصد) قرار داشت
میزان ناخالصی لیوتیرونین (Liothyronine) پایین‌تر از حد مجاز باقی ماند

نتیجه‌گیری:

پایداری عالی با حفظ ویژگی‌های کیفی حیاتی در شرایط تسریع شده



مطالعه پایداری تسریع شده ®لووکسین

تاریخ بازنگری:
۶/۲/۱۴۰۰

شرایط نگهداری: 2 ± 40 درجه سانتی گراد / $75 \pm 5\%$ رطوبت نسبی

منبع مواد اولیه: ساندوز

یافته‌های کلیدی (تا ۶ ماه):

- ظاهر بدون تغییر باقی ماند
- انحلال مطابق با مشخصات USP بود

نتایج سنجش مقدار ماده اولیه (Assay) در محدوده قابل قبول (۹۰ تا ۱۱۰ درصد) قرار داشت

میزان ناخالصی لیوتیرونین (Liothyronine) پایین تر از حد مجاز باقی ماند

نتیجه‌گیری: پایداری عالی با حفظ ویژگی‌های کیفی حیاتی در شرایط تسریع شده



عملکرد انحلال $\text{Levoxine}^{\text{®}} 100 \mu\text{g}$ در برابر $\text{Euthyrox}^{\text{®}} 100 \mu\text{g}$

ضریب تشابه (f_2) : ۶۱٫۴۳ (حد پذیرش: ≥ 50)
ضریب تفاوت (f_1) : ۵٫۲۹ (حد پذیرش: ≤ 15)

یافته‌های کلیدی:

پروفایل انحلال قابل مقایسه در شرایط برون تنی. (in vitro).
تفاوت ناچیز در میزان آزادسازی دارو
کیفیت تولید یکنواخت و پایدار

نتیجه‌گیری:

داروی $\text{Levoxine}^{\text{®}}$ معیارهای پذیرفته‌شده بین‌المللی برای تشابه انحلال را برآورده می‌کند.

