

معتبرسازی فرآیندهای تولید

دکتر معصومه کنعانی

کارشناس امور دارویی، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

■ مقدمه

هدف از تدوین این مطلب، تشریح و تفهیم مفهوم معتبرسازی و کمک به ایجاد برنامه معتبرسازی در مرحله توسعه و طبقه‌بندی اولویت‌ها در هنگام اجرای عملیات معتبرسازی می‌باشد. این مطلب بیشتر به معتبرسازی فرآیندهای تولید اشکال نهایی می‌پردازد، هرچند اصول کلی معتبرسازی در خصوص تولید موثره دارویی [Active Pharmaceutical ingredients (API)]

تفاوتی با اشکال دارویی ندارد.

واژه فرآیندهای بحرانی (Critical Processes) در این مبحث به معنی مرحله‌ای از عملیات تولید می‌باشد که نیاز به توجه ویژه و خاص دارد (مانند مرحله استریلیزاسیون که کیفیت محصول اثر حیاتی و سرنوشت‌ساز بر روی مصرف‌کننده خواهد داشت).

البته، در این مقاله از نقطه نظر معتبرسازی، تفکیکی بین فرآیندهای بحرانی و غیر بحرانی وجود ندارد.

■ کلیات

معتبرسازی بخش جدایی‌ناپذیر از تضمین کیفیت می‌باشد اما استفاده از این واژه در ارتباط با تولید اغلب موجب بروز مشکلاتی خواهد شد.

در مطالعات معتبرسازی، سیستم‌ها، تجهیزات، عملیات و فرآیندها به صورت سیستماتیک مورد بررسی قرار می‌گیرند تا مشخص شود آیا عملکرد و کارایی آن‌ها متناسب با اهداف تعریف شده برای هر یک از آن‌ها می‌باشد.

در عملیات معتبر شده که درجه بالایی از تضمین کیفیت را تامین می‌کند، بچ‌های یکسانی که دارای خصوصیات (Specifications) مورد نیاز می‌باشند، تولید خواهند شد. این سری ساخت‌ها می‌توانند به راحتی تاییدیه رسمی را دریافت نمایند.

برخلاف بسیاری از الزامات دیگر GMP، معتبرسازی، نمی‌تواند موجب ارتقا و پیشرفت فرآیند شود، بلکه فقط می‌تواند توسعه و پیشرفت مناسب فرآیند را تایید کند (یا بسته به مورد تایید نکند) و همچنین نشان دهد آیا عملیات تحت کنترل می‌باشد. به‌طور ایده‌آل، هر فعالیت مربوط به توسعه (Development) باید در مراحل بعدی توسط عملیات معتبرسازی نهایی شود.

این امر به ویژه در تولید محصولات تحقیقاتی و تبدیل مرحله طراحی آزمایشی (Pilotplan) به واحد تولیدی واقعی یا اصلی صدق می‌کند.

در این صورت GMP به‌عنوان روش تولید ممکن است فقط با معتبرسازی مجدد مرتبط باشد [مانند زمانی که فرآیند توسعه به فرآیند تولید تبدیل می‌شود، پس از تغییر و اصلاح در (مواد اولیه، ماشین‌آلات و غیره) و یا در مواقعی

که طبق زمان‌بندی معتبرسازی مجدد باید اجرا گردد]. گرچه نمی‌توان تصور نمود تمامی فرآیندها در صنعت داروسازی، در سراسر دنیا، در مرحله توسعه به‌طور کامل و مناسبی معتبرسازی شده‌اند. در این محث، معتبرسازی به‌عنوان فعالیتی که از مرحله توسعه آغاز شده و تا مرحله تولید واقعی ادامه دارد، مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد. در حقیقت در طول دوره توسعه، فرآیندهای بحرانی و مراحل مختلف عملیات شناسایی می‌شوند. برای این که معتبرسازی به بهترین روش ممکن انجام گیرد نیاز به همکاری و هماهنگی بین بخش‌های توسعه، تولید، مهندسی، تضمین کیفیت و کنترل می‌باشد. توجه به این نکته حایز اهمیت می‌باشد که بین معتبرسازی و کنترل حین تولید تمایز واضح و روشنی وجود دارد. در آزمایشات حین تولید تمامی آزمایش‌ها برای هر شماره سری ساخت بر اساس ویژگی‌ها و روش‌هایی که در طول فاز توسعه تعیین شده‌اند، انجام می‌گیرند و هدف، پایش استواری و تداوم فرآیند می‌باشد در حالی که وقتی فرآیندها یا محصولات در طول فاز توسعه معتبر شده باشند همیشه نیاز نیست که کل فرآیند یا محصول، اگر با دستگاه مشابه تولید شوند یا تولیدکننده محصول مشابه باشند و تمامی کنترل‌های حین تولید و ویژگی‌های آزمون نهایی را به‌طور موفقیت‌آمیز و مثبت گذرانده باشند اعتبارسنجی مجدد گردند.

لازم است تسهیلات ایجاد شده به دنبال معتبرسازی مورد بررسی قرار گیرند و در دوره‌های ممیزی کیفیت یا بازرسی نظارتی ارزیابی شوند و کلیه مدارک و مستندات که نشان دهنده تحولات ناشی از عملیات معتبرسازی می‌باشند جمع‌آوری و

توسعه اجرا می‌گردد و ایجاد خطرات احتمالی در فرآیند تولید را مورد آنالیز قرار می‌دهد. هر فاز اصلی به مراحل جزئی‌تر جهت بررسی دقیق‌تر تقسیم می‌شوند و سپس اطلاعات جمع‌آوری شده با تجارب قبلی مقایسه و مورد ارزیابی قرار می‌گیرند تا وضعیت‌های بحرانی و ویژه مشخص و شناسایی گردند. در مواقعی که وضعیت‌های بحرانی شناسایی می‌شوند، نوع مخاطره ارزیابی شده و دلایل و عوامل بالقوه آن از لحاظ میزان و احتمال ایجاد مورد تحقیق و بررسی قرار می‌گیرند. طرح‌های آزمایشی (Trial Plans) تدوین شده و اولویت‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. سپس آزمون روی بیج‌های آزمایشگاهی یا نیمه صنعتی اجرا شده و مورد بررسی قرار گرفته و در انتها یک ارزیابی کلی و سراسری از نتایج به عمل خواهد آمد. چنانچه نتایج حاصل قابل قبول باشند (مانند کیفیت دارو، مراحل اصلی، محدوده‌های کنترل، آزمایش‌های حین فرآیند)، فرآیند نیز مطلوب خواهد بود. فرآیندهای نامناسب و غیر قابل قبول باید اصلاح و بهینه گردند تا با اجرای معتبرسازی مطلوب بودن آن‌ها اثبات گردد. اجرای این نوع از معتبرسازی به دلیل محدود نمودن احتمال خطاهای رایج در مقیاس تولید واقعی ضروری می‌باشد. اطلاعات حاصل از بیج‌های تولیدی باید از یکنواختی مطلوب برخوردار باشند. دفعات اجرای فرآیند به پیچیدگی فرآیند و میزان تغییر اعمال شده در فرآیند بستگی دارد. هر چند اجرای موفق سه بیج تولیدی جهت معتبر بودن فرآیند کافی است، با این حال در برخی مواقع اجرای فرآیند بیش از سه شماره سری ساخت لازم است (نظیر فرآیندهای

در پرونده‌های مجزا نگهداری شوند) مدرک انتقال تکنولوژی).

معتبرسازی مناسب از چند طریق می‌تواند برای تولیدکننده سودمند باشد:

□ موجب درک عمیق‌تر از فرآیندها، کاستن مشکلات احتمالی و در نتیجه ایجاد تضمین اجرای همسان و یکنواخت فرآیند.

□ کاهش هزینه‌ها

□ کاستن احتمال عدم تطابق فرآیند با قوانین نظارتی

□ نیاز کمتر فرآیند معتبر شده به کنترل‌های حین تولید و آزمون‌های مربوط به محصول نهایی

۱ - انواع معتبرسازی فرآیندها

بر اساس زمان اجرای عملیات معتبرسازی در ارتباط با تولید، می‌توان آن را به انواع آینده‌نگر، هم‌زمان، گذشته‌نگر و معتبرسازی مجدد تقسیم‌بندی نمود. سطوح معتبرسازی و کیفی‌سازی با توجه به نوع محصول و حساسیت آن تعیین می‌گردند. به‌طور معمول معتبرسازی برای فرآورده‌های مایع (محلول‌ها) کمتر به کار می‌رود و بیشترین کاربرد را برای فرآیندهای تولید فرآورده‌های تزریقی خواهد داشت. در رابطه با اشکال دارویی جامد بسته به میزان حساسیت و ویژه بودن محصول برای بیمار، اعتباردهی متفاوت خواهد بود.

۱ - ۱ - معتبرسازی آینده‌نگر

(Prospective Validation)

این نوع معتبرسازی در فرآیندهای جدید یا فرآیندهایی که به‌طور اساسی اصلاح شده‌اند به کار می‌رود. این عملیات در طول فرآیند

سراسر مدت زمان مصرف آن از کیفیت مناسبی برخوردار خواهد بود. این نوع معتبرسازی عموماً برای داروهایی که دارای تولید محدود می‌باشند یا داروهای Oprhan اجرا می‌گردد (چرخه انجام کار در معتبرسازی هم‌زمان در نمودار دو شرح داده شده است).

۱ - ۳ - معتبرسازی گذشته‌نگر

(Retrospective Validation)

این نوع معتبرسازی را می‌توان برای فرآیندهای کاملاً ثبت شده‌ای که بدون تغییرات قابل ملاحظه موثر بر خصوصیات کیفی محصول مورد استفاده قرار می‌گیرند، به کار برد. این عملیات بر اساس تجربه قبلی تولید صورت می‌گیرد با این فرض که ترکیب مواد، روش‌ها و ماشین‌آلات، سیستم‌ها و تسهیلات تغییر نیافته‌اند. سپس نتایج آزمایشات حین تولید و آزمون کنترل نهایی ارزیابی می‌شوند و نواقص و مشکلات ثبت شده در تولید مورد آنالیز و بررسی قرار می‌گیرند تا بدین وسیله فراسنج‌های محدودکننده عملیات مشخص شوند. معتبرسازی گذشته‌نگر ظاهراً به تنهایی معیاری برای تضمین کیفیت به شمار نمی‌رود و هرگز نباید آن را برای محصولات یا فرآیندهای جدید به کار برد. بنا بر مقتضیات یا شرایط ویژه می‌توان از این نوع معتبرسازی استفاده کرد. نظیر زمانی که الزامات معتبرسازی برای نخستین بار در کارخانه‌ای مطرح می‌شوند معتبرسازی گذشته‌نگر می‌تواند در تعیین اولویت جهت تدوین برنامه معتبرسازی مناسب، سودمند باشد.

مثبت بودن نتایج معتبرسازی گذشته‌نگر نشانگر آن است که فرآیند نیاز به توجه فوری نداشته

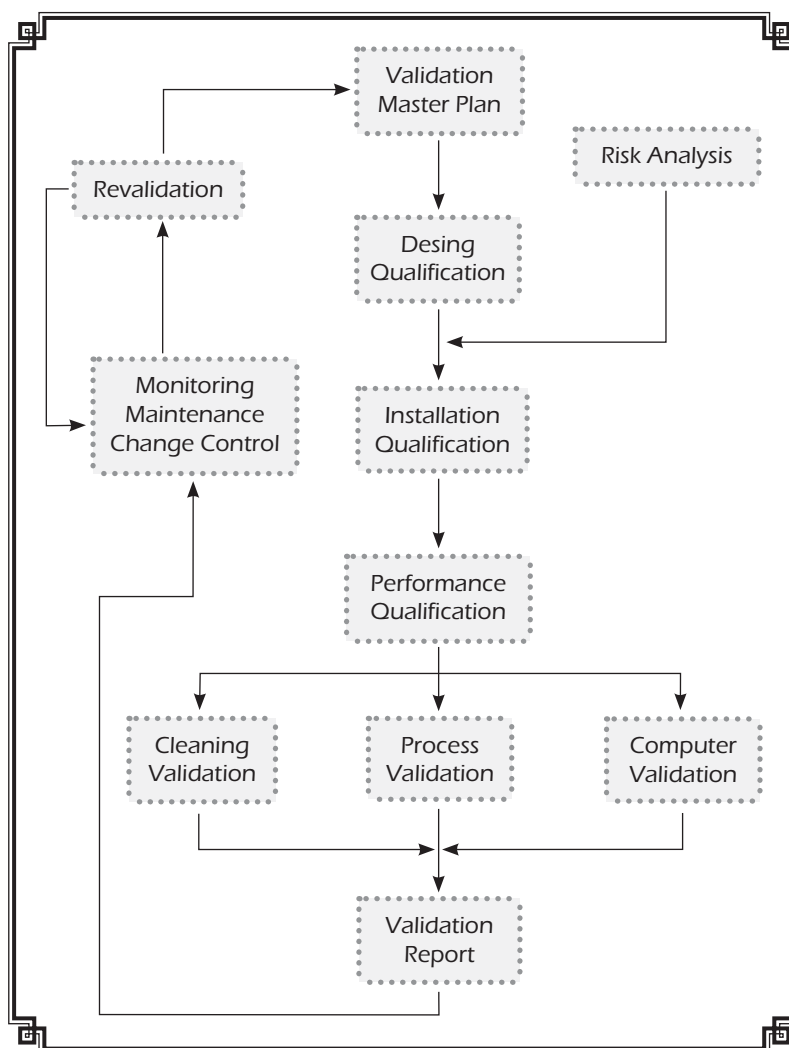
پیچیده تولید محصول یا فرآیندهایی که دارای زمان‌های تکمیلی طولانی هستند. در صورتی که یک بچ تولیدی در طی عملیات معتبرسازی بنا به دلایلی که به فرآیند مربوط نمی‌شود (مانند قطع برق یا ایراد دستگاهی) دچار مشکل شود بایستی از فرآیندهای معتبرسازی خارج شده و بچ دیگری به جای آن جهت معتبرسازی جایگزین شود. به‌طور کلی بچ سائز نهایی در مقیاس صنعتی نباید بیشتر از ده بار بزرگ‌تر از نماینده بچ سائزهای فاز توسعه باشد. معتبر نمودن هر فرآیند در فاز توسعه این اطمینان را ایجاد خواهد کرد که عملیات، مواد و ماشین‌آلات اختصاصی مورد استفاده در فرآیند موجب ایجاد محصول نهایی با بازده حداکثر و رعایت الزامات کنترل کیفی خواهد شد (چرخه انجام کار در معتبرسازی آینده‌نگر در نمودار یک شرح داده شده است).

۱ - ۲ - معتبرسازی هم‌زمان

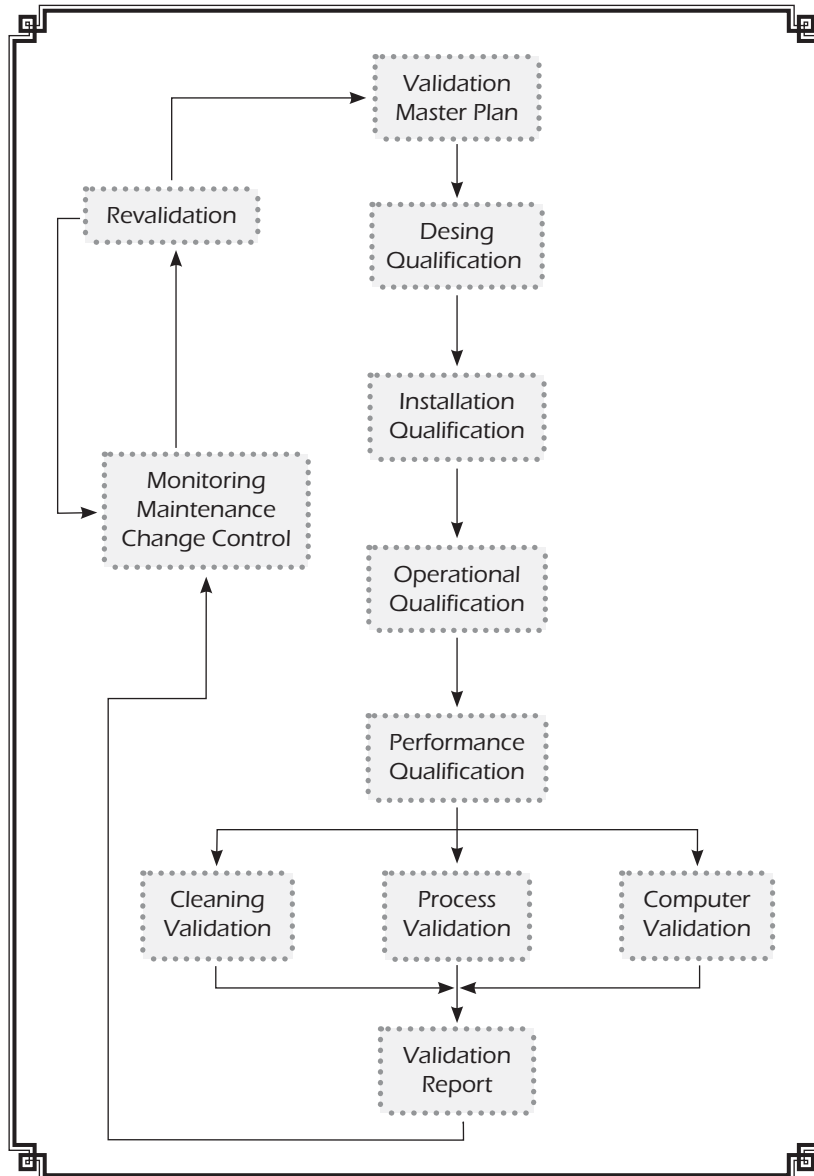
(ConCurrent Validation)

این عملیات در جریان یک تولید عادی انجام می‌گیرد. این روش زمانی اثربخش می‌باشد، که نتایج حاصل از فاز توسعه منتهی به درک مناسب از اصول و بنیان‌های فرآیند شود. سه سری ساخت اولیه از فرآیند تولید واقعی باید به‌طور جامع و کامل (تا حد امکان) مورد بررسی و آنالیز قرار گیرند. ماهیت و خصوصیات کنترل‌های حین تولید و آزمایشات نهایی بر پایه ارزیابی نتایج حاصل از بررسی‌های مذکور به دست می‌آید معتبرسازی هم‌زمان به همراه انجام آنالیزهایی مانند آزمون پایداری و بررسی وضعیت‌های بحرانی منجر به تولید محصولی خواهد شد که در

و می‌توان آن را طبق برنامه‌ریزی عادی معتبر نمود. این نوع معتبرسازی را نمی‌توان برای فرآورده‌های استریل به کار برد، معتبرسازی گذشته‌نگر برای قرص‌ها دارای بیشترین کاربرد می‌باشد. به‌طور کلی این نوع معتبرسازی را می‌توان جهت به دست



نمودار ۱ - چرخه انجام کار در معتبرسازی آینده‌نگر



نمودار ۲ - چرخه انجام کار در معتبرسازی هم‌زمان

۱ - ۴ - ۱ - معتبرسازی مجدد پس از تغییرات
معتبرسازی باید در ابتدای هر تغییر موثر، بر تولید یا روش استاندارد که بر مشخصات اجزای محصول اثر دارد انجام گیرد. چنین تغییراتی می‌تواند شامل مواد اولیه، مواد بسته‌بندی، فرآیندهای تولید، تجهیزات، کنترل‌های حین تولید، محوطه‌های تولید یا سیستم‌های حمایتی (آب، بخار و سایر موارد) باشد.

هر یک از تغییرات باید توسط گروه یا تیم معتبرسازی مورد بررسی و بازنگری قرار گیرند تا مشخص شود آیا تغییر به وجود آمده برای معتبرسازی مجدد دارای توجیه کافی و مناسب می‌باشد و دامنه اجرا آن دارای چه محدوده‌ای می‌باشد و یا اعتباردهی مجدد برای تغییر انجام گرفته ضروری نمی‌باشد.

معتبرسازی مجدد بعد از انجام تغییرات را می‌توان بر اساس اجرای همان آزمون‌ها و فعالیت‌هایی که در جریان معتبرسازی اصلی انجام شده مانند آزمایش‌های مربوط به اجزای فرآیند و ماشین‌آلات انجام داد و به عبارت دیگر، تکرار فرآیند معتبرسازی می‌باشد.

نمونه برخی از تغییرات که در مورد آن‌ها معتبرسازی مجدد مورد نیاز است، عبارتند از:

□ تغییرات در ماده یا مواد اولیه: تغییر در ویژگی‌های فیزیکی مانند چگالی، ویسکوزیته، توزیع اندازه ذره‌ای، نوع کریستال و اصلاحات مربوط بر روی مواد موثره یا مواد کمکی که ممکن است بر ویژگی‌های مکانیکی مواد تاثیر بگذارد و در نتیجه بر فرآیند یا محصول اثر نامطلوب داشته باشد.

آوردن اطلاعات بیشتر برای تکمیل معتبرسازی آینده‌نگر و همچنین اطمینان از فرآیند ساخت خاص استفاده نمود (چرخه انجام کار در معتبرسازی گذشته‌نگر در نمودار سه شرح داده شده است).

۱ - ۴ - ۲ - معتبرسازی مجدد

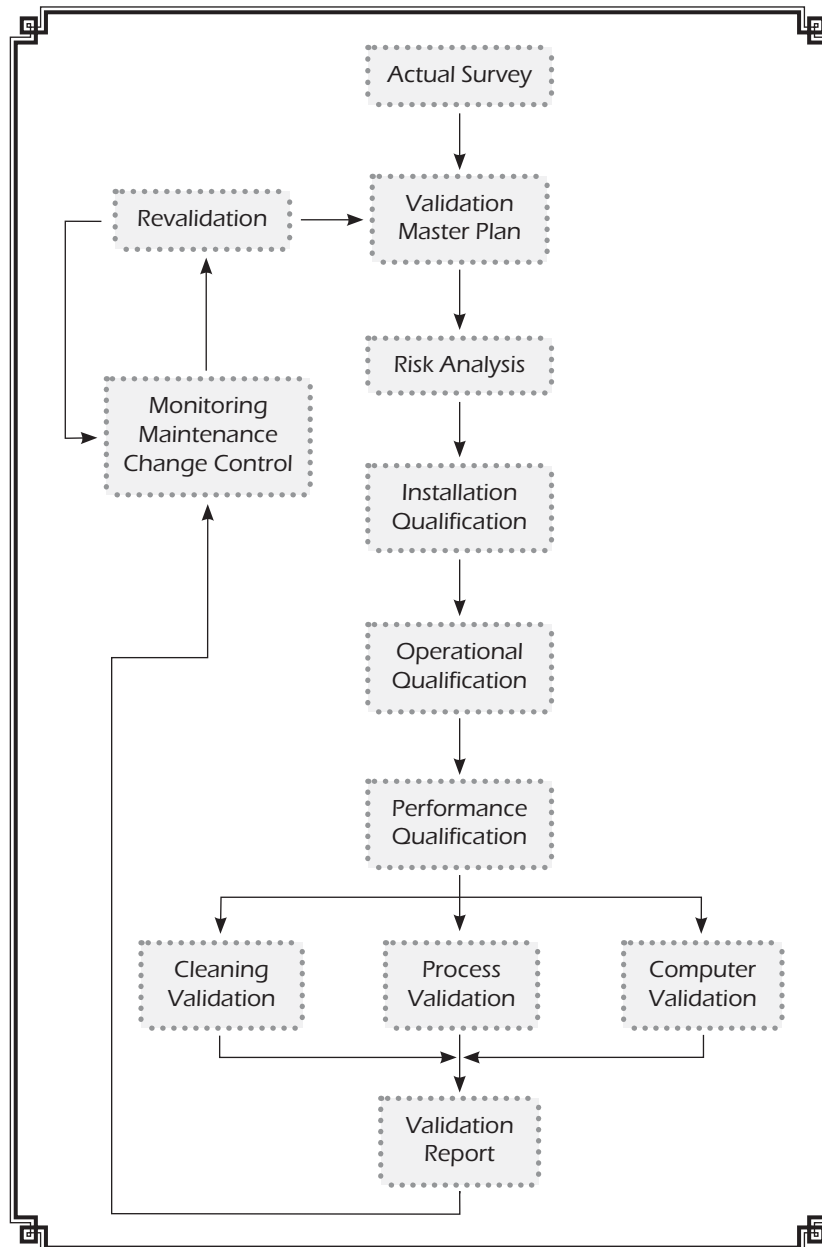
به منظور این که روند بهینه‌سازی فرآیند به صورت دایم جریان داشته و در عین حال وضعیت فرآیند با اطمینان تحت کنترل باشد، یک سیستم رسمی کنترل تغییرات باید برقرار شود تا تغییرات پیشنهادی در رابطه با مشخصات، کیفیت، دستورالعمل آزمایش‌ها، مواد اولیه، تجهیزات، سیستم‌های پشتیبانی، ماشین‌آلات (از جمله سخت‌افزار رایانه)، مراحل عملیاتی، مواد بسته‌بندی، برچسب‌زنی و نرم‌افزار رایانه‌ای را ارزیابی و تایید نماید. در این نوع معتبرسازی، کسب اطمینان از این نکته که تغییرات در فرآیند یا محیط فرآیند، به صورت عمدی یا غیرعمدی بر مشخصات فرآیند کیفیت محصول اثر نامطلوبی به جای نمی‌گذارد، مورد نیاز بوده و حایز اهمیت می‌باشد.

توجه: وسعت معتبرسازی مجدد بستگی به نوع تغییر و چشمگیر بودن آن خواهد داشت.

معتبرسازی مجدد به دو گروه اصلی زیر طبقه‌بندی می‌شود:

۱ - ۴ - ۱ - معتبرسازی مجدد پس از هر تغییری که بر روی کیفیت محصول تاثیرگذار می‌باشد و تغییر شناخته شده است.

۱ - ۴ - ۲ - معتبرسازی مجدد که به طور متناوب در فواصل زمانی معین و برنامه‌ریزی شده انجام می‌شود.



نمودار ۳ - چرخه انجام کار در معتبرسازی گذشته‌نگر

□ تغییر تولیدکننده ماده اولیه

□ تغییر در مواد بسته‌بندی: جایگزین نمودن فرم پلاستیک به جای فرم شیشه‌ای که این امر ممکن است بر پایداری محصول اثرگذار باشد.

□ تغییرات در فرآیند: مانند افزایش یا کاهش زمان اختلاط، تغییر دمای خشک کردن و مدت زمان خشک کردن، ممکن است در مراحل بعدی فرآیند و در نتیجه بر روی کیفیت محصول تاثیر بگذارد.

□ تغییرات در ماشین‌آلات و تجهیزات: در صورت تغییر در وسایل اندازه‌گیری، هم فرآیند و هم کیفیت محصول خصوصاً تحت تاثیر قرار می‌گیرند. امور مربوط به تغییر، نگهداری و تعمیر از قبیل تعویض اجزا دستگاه و تجهیزات ممکن است بر فرآیند اثر بگذارند. اما در مواردی که مثلاً یک پمپ جدید سانتریفوژ جایگزین مدل قدیم‌تر می‌شود نیاز به معبرسازی مجدد به صورت کامل نمی‌باشد.

□ تغییرات در محوطه تولید و سیستم‌های حمایتی: هر گونه ساماندهی و هماهنگی مجدد در محوطه تولید یا سیستم‌های حمایتی می‌تواند منجر به تغییراتی در فرآیند گردد. تعمیر و نگهداری سیستم‌های پشتیبانی از قبیل تهویه مطبوع ممکن است شرایط محیطی را به گونه‌ای تغییر دهد که در نتیجه معبرسازی یا کیفی‌سازی مجدد (Requalification) را خصوصاً در تولید فرآورده‌های استریل طلب نماید.

□ پیدایش یافته‌های جدید بر پایه دانش روز

(مانند تغییر روش استریلیزاسیون)

□ تغییرات ناخواسته و انحرافات (Variation): ممکن است در جریان ممیزی یا بازرسی داخلی و یا آنالیز و بررسی مداوم داده‌های فرآیند، مشاهده شوند.

۱ - ۴ - ۲ - معبرسازی دوره‌ای و متناوب

واضح است که در طول انجام یک فرآیند ممکن است به تدریج تغییراتی روی دهد حتی اگر اپراتورهای مجرب و کارآموده به طور صحیح و مطابق با دستورالعمل‌ها عمل نمایند. از سوی دیگر، فرسودگی و مستعمل شدن ماشین‌آلات و تجهیزات از دیگر عواملی هستند که می‌تواند موجب ایجاد تغییرات تدریجی گردد.

در نتیجه، معبرسازی مجدد در زمان‌های معین برنامه‌ریزی شده ضروری می‌باشد، حتی اگر هیچ گونه تغییر عمدی در فرآیند صورت نپذیرد. تیم معبرسازی بر اساس بازنگری سوابق داده‌ها در خصوص شروع معبرسازی مجدد تصمیمات لازم را اتخاذ می‌کند.

ارزیابی داده‌های به دست آمده از آزمون‌های حین تولید و نهایی بر روی محصول پس از آخرین معبرسازی یکی از مهم‌ترین عوامل اثبات تحت کنترل بودن فرآیند مورد نظر می‌باشد. در برخی از فرآیندها، نظیر استریلیزاسیون برای تکمیل سوابق داده‌ها نیاز به آزمون اضافی می‌باشد. میزان نیاز به آزمون اضافی از معبرسازی اولیه آشکار خواهد شد.

در زمان معبرسازی مجدد دوره‌ای نکات زیر باید بررسی شوند:

□ آیا تغییری در فرمول اصلی (Master for-

ترکیب محصول، ماشین آلات تولید، محیط یا محل تولید، روش ساخت، آزمون‌ها یا هر مورد تاثیرگذار بر روی کیفیت محصول یا سیستم‌های حمایتی باشند.

تمامی تغییرات پیشنهادی باید به صورت رسمی درخواست شوند و مستند گردند. سپس توسط نمایندگان تولید، کنترل کیفیت، تضمین کیفیت، تحقیق و توسعه، مهندسی، بخش اداری مورد بررسی و در صورت مناسب بودن تایید شوند. احتمال بروز هر گونه اشکال پس از ایجاد تغییر در تولید باید ارزیابی گردد و همچنین ضرورت یا وسعت انجام معتبرسازی مجدد مورد بحث قرار گیرد. سیستم کنترل تغییر باید مطمئن شود که تمامی پیشنهادات و درخواست‌ها مربوط به تغییر رسیدگی شده‌اند و به روش مناسب مستند و ثبت گردیده‌اند.

محصولاتی که بعد از ایجاد تغییر، تولید می‌گردند نباید پیش از بررسی‌های کامل و مراقبت‌های ویژه که توسط تیم مسؤوّل انجام می‌گیرد جهت فروش به بازار دارویی عرضه گردند.

هر گونه کوتاهی و قصور در تهیه مدارک مربوط به ایجاد تغییر در سیستم به معنای غیرمعتبر بودن آن سیستم می‌باشد، حتی اگر نتایج مربوط به آزمایشات حین تولید و آزمون‌های نهایی قابل قبول باشند.

۳ - پیش‌نیازهای معتبرسازی فرآیند

۳ - ۱ - کیفی سازی (Qualification)

پیش از آغاز معتبرسازی، فرآیند، ماشین آلات تولید، دستگاه‌ها و تجهیزات کنترل و همچنین

(mula) و روش‌ها، اندازه سری ساخت (Batch size) و سایر موارد ایجاد شده است؟ در این صورت آیا اثر آن‌ها روی محصول ارزیابی شده‌اند؟

□ آیا کالیبراسیون مطابق با برنامه زمان‌بندی شده اجرا می‌شود؟

□ آیا نگهداری پیشگیرانه مطابق با برنامه و طی زمان‌بندی انجام می‌گیرد؟

□ آیا دستورالعمل‌های عملیاتی استاندارد (SOPs) به طور مناسب به روز شده‌اند؟

□ آیا دستورالعمل‌های عملیاتی استاندارد (SOPs) اجرا می‌گردند؟

□ آیا برنامه‌های پاکسازی و بهداشت انجام می‌گیرد؟

□ آیا هیچ گونه تغییر در متدهای کنترل آنالیزی به وجود آمده است؟

۲ - کنترل تغییر (Change Control)

عملیات کنترل تغییر باید در تمامی کارخانجات داروسازی اجرا شود. کنترل تغییر یک سیستم رسمی است که توسط نماینده‌های واجد شرایط و صلاحیت‌دار از دیسپلین‌های مختلف و مرتبط با مورد، تغییرات پیشنهادی یا عملی را که ممکن است تاثیرگذاری روی معتبر بودن سیستم داشته باشند را مورد بازبینی و بررسی قرار می‌دهند. هدف از این مساله تعیین نیاز فعالیت‌هایی که جهت اطمینان از نگهداری سیستم در حالت معتبر اجرا می‌شوند، خواهد بود. تمامی فعالیت‌ها باید مستند و ثبت گردند.

کنترل تغییر یکی از مهم‌ترین اصول در سیستم تضمین کیفیت می‌باشد. تغییرات ممکن است در

فرمولاسیون باید کیفی (Qualified) و بهینه گردند. معتبرسازی و کیفی سازی اصولاً دارای مفهوم مشترک می باشند.

کیفی سازی اقدامی در جهت برنامه ریزی، انجام و ثبت نتایج آزمون های ماشین آلات برای نشان دادن این موضوع است که عملکرد آنها مطابق با اهداف از پیش تعیین شده خواهد بود.

کیفی سازی یک عملیات سیستماتیک و محاسبه ای می باشد و باید از فاز طراحی ساختمان ها، ماشین آلات و دستگاه ها شروع شود.

در حالی که معتبرسازی اقدام مستند در جهت اثبات این مساله می باشد که عملیات، فرآیند، ماشین آلات، مواد و فعالیت ها یا سیستم عملاً منتهی به نتایج مورد انتظار خواهند شد.

از دیدگاه دیگر می توان به این نتیجه رسید که معتبرسازی، کلیه مفاهیم اعتباردهی را که شامل معتبرسازی فرآیند می باشد پوشش می دهد، در حالی که کیفی سازی تنها بخشی از معتبرسازی را که در ارتباط با ماشین آلات و سیستم ها می باشد دربر می گیرد.

در کل کیفی سازی بخشی از معتبرسازی است و اعتباردهی باید زمانی انجام گیرد که عملیات کیفی سازی تکمیل شده باشند.

کیفی سازی به وسیله فعالیت های ذیل به صورت مجزا یا در مجموع ممکن می شود:

□ بررسی کیفیت طراحی [Design (DQ)]
 □ تایید مستند که طرح پیشنهادی تسهیلات، تجهیزات یا سیستم ها برای هدف مورد نظر مناسب است.

□ بررسی کیفیت راه اندازی [Install- (IQ)]
 □ تایید مستند که تجهیزات باید مطابق با یک برنامه مشخص کیفی سازی گردند. تناوب فواصل زمانی جهت کیفی سازی مجدد به عواملی مانند نتایج آنالیز حاصل از کالیبراسیون، ممیزی ها، مراقبت و

□ بررسی کیفیت عملکرد (Operational Qualification): تایید مستند که تجهیزات یا سیستم ها همان طوری نصب یا اصلاح شده اند که در محدوده عملکرد از پیش تعیین شده عمل نمایند.
 □ بررسی کیفیت قابلیت اجرا (Performance Qualification): تایید مستند که تجهیزات یا سیستم های فرعی، طوری به هم متصل شده اند که تولید مجدد و موثر بر اساس روش فرآیند تایید شده با مشخصات مورد نظر، قابل اجرا است.
 فرمولاسیون یک فرآورده دارویی باید به صورت جزء به جزء مطالعه شده و در فاز توسعه کیفی شود. تمامی مراحل مذکور باید پیش از دریافت تاییدیه مجوز فروش انجام گیرند. مطالعه به طور اعم باید پیرامون فرمولاسیون ابتدایی، سازگاری مواد موثره، مواد کمکی، مواد بسته بندی، محصول دارویی و پایداری انجام گیرد. سرویس های حساس و ویژه مانند آب، هوا، نیتروژن، مولد نیرو و سایر موارد و عملیات حمایتی مانند پاکسازی ماشین آلات و بهداشت و ضد عفونی تجهیزات (در صورت نیاز) باید اعتباردهی گردند. تشویق و آموزش مناسب کارکنان پیش نیاز یک معتبرسازی موفق به شمار می رود.

۳-۱-۱ - کیفی سازی مجدد

فرمولاسیون باید کیفی (Qualified) و بهینه گردند. معتبرسازی و کیفی سازی اصولاً دارای مفهوم مشترک می باشند.

کیفی سازی اقدامی در جهت برنامه ریزی، انجام و ثبت نتایج آزمون های ماشین آلات برای نشان دادن این موضوع است که عملکرد آنها مطابق با اهداف از پیش تعیین شده خواهد بود.

کیفی سازی یک عملیات سیستماتیک و محاسبه ای می باشد و باید از فاز طراحی ساختمان ها، ماشین آلات و دستگاه ها شروع شود.

در حالی که معتبرسازی اقدام مستند در جهت اثبات این مساله می باشد که عملیات، فرآیند، ماشین آلات، مواد و فعالیت ها یا سیستم عملاً منتهی به نتایج مورد انتظار خواهند شد.

از دیدگاه دیگر می توان به این نتیجه رسید که معتبرسازی، کلیه مفاهیم اعتباردهی را که شامل معتبرسازی فرآیند می باشد پوشش می دهد، در حالی که کیفی سازی تنها بخشی از معتبرسازی را که در ارتباط با ماشین آلات و سیستم ها می باشد دربر می گیرد.

در کل کیفی سازی بخشی از معتبرسازی است و اعتباردهی باید زمانی انجام گیرد که عملیات کیفی سازی تکمیل شده باشند.

کیفی سازی به وسیله فعالیت های ذیل به صورت مجزا یا در مجموع ممکن می شود:

□ بررسی کیفیت طراحی [Design (DQ)]
 □ تایید مستند که طرح پیشنهادی تسهیلات، تجهیزات یا سیستم ها برای هدف مورد نظر مناسب است.

□ بررسی کیفیت راه اندازی [Install- (IQ)]
 □ تایید مستند که تجهیزات باید مطابق با یک برنامه مشخص کیفی سازی گردند. تناوب فواصل زمانی جهت کیفی سازی مجدد به عواملی مانند نتایج آنالیز حاصل از کالیبراسیون، ممیزی ها، مراقبت و

□ بررسی کیفیت عملکرد (Operational Qualification): تایید مستند که تجهیزات یا سیستم ها همان طوری نصب یا اصلاح شده اند که در محدوده عملکرد از پیش تعیین شده عمل نمایند.
 □ بررسی کیفیت قابلیت اجرا (Performance Qualification): تایید مستند که تجهیزات یا سیستم های فرعی، طوری به هم متصل شده اند که در محدوده عملکرد از پیش تعیین شده عمل نمایند.
 فرمولاسیون یک فرآورده دارویی باید به صورت جزء به جزء مطالعه شده و در فاز توسعه کیفی شود. تمامی مراحل مذکور باید پیش از دریافت تاییدیه مجوز فروش انجام گیرند. مطالعه به طور اعم باید پیرامون فرمولاسیون ابتدایی، سازگاری مواد موثره، مواد کمکی، مواد بسته بندی، محصول دارویی و پایداری انجام گیرد. سرویس های حساس و ویژه مانند آب، هوا، نیتروژن، مولد نیرو و سایر موارد و عملیات حمایتی مانند پاکسازی ماشین آلات و بهداشت و ضد عفونی تجهیزات (در صورت نیاز) باید اعتباردهی گردند. تشویق و آموزش مناسب کارکنان پیش نیاز یک معتبرسازی موفق به شمار می رود.

نگهداری بستگی خواهد داشت.

کیفی سازی مجدد به دو زیرگروه اصلی زیر طبقه بندی می شوند:

□ کیفی سازی مجدد پس از اعمال هر گونه تغییر

□ کیفی سازی مجدد دوره ای یا متناوب

تغییرات اعمال شده می توانند شامل: انطباق ماشین آلات و تجهیزات، نگهداری، جابجایی یا تعمیرات باشند. پس از اتمام عملیات کیفی سازی باید یک گزارش مکتوب تهیه گردد. نتایج به دست آمده باید ارزیابی، آنالیز و با محدوده های قابل قبول مقایسه گردند. تمامی نتایج باید در چهارچوب حدود قابل قبول قرار گیرند و به روش مناسب اهداف مورد درخواست را اجابت نمایند.

محتوای گزارش کیفی سازی موارد زیر را شامل می شوند:

□ عنوان و هدف مطالعات

□ تشریح جزئیات مربوط به مواد و تجهیزات

□ برنامه ها و چرخه های مورد استفاده

□ جمع بندی نتایج

□ توصیه های مناسب در خصوص روش های

بهینه استفاده از تجهیزات

در صورتی که گزارش تهیه شده قابل قبول باشد باید توسط افراد مجاز تایید گردد.

۳ - ۲ - کالیبراسیون و ممیزی

(Calibration and Verification)

کالیبراسیون عادی معتبر سازی و ممیزی ماشین آلات، دستگاه ها، ابزار و دیگر وسایلی که جهت اندازه گیری خصوصیات فیزیکی مواد مورد استفاده قرار می گیرند باید طبق یک برنامه

زمان بندی معین و مطابق با دستورالعمل های عملیاتی استاندارد (SOPs) انجام شود (مانند ترازوها، HPLC، اسپکتروفتومتر).

برای اجرای کالیبراسیون در ابتدا باید یک برنامه مشخص و مناسب طراحی شود. سپس فهرست ماشین آلات و اطلاعات مربوط به هر قطعه به شرح زیر تهیه گردد:

□ استانداردهای کالیبراسیون و محدوده ها

□ مسئولیت های اجرایی جهت انجام

کالیبراسیون

□ فواصل زمانی مابین عملیات کالیبراسیون

□ الزامات مربوط به چگونگی ثبت و نگهداری

نتایج و گزارش ها

هر قطعه از دستگاه، ابزار و وسایل که کالیبره شده اند باید دارای برچسب کالیبراسیون باشند، اطلاعاتی از قبیل کد شناسایی (جهت تعیین وضعیت کالیبراسیون)، تاریخ اجرا کالیبراسیون و تاریخ کالیبراسیون مجدد باید در آن درج گردد.

در خصوص ماشین آلات و تجهیزاتی که برای مدت زمان طولانی خارج از کنترل مستقیم آزمایشگاه بودند، در ابتدا آزمایشگاه باید صحت عملکرد و کالیبراسیون آن ها را مورد بررسی قرار دهد و پس از اطمینان از مناسب بودن شرایط، اجازه استفاده مجدد از وسایل و تجهیزات فوق را صادر نماید.

بین کالیبراسیون دستگاه ها و نگهداری پیشگیرانه یک ارتباط و همبستگی وجود دارد. نگهداری پیشگیرانه عملکرد دستگاه ها را در شرایط کاری خوب و مناسب در فواصل زمانی کالیبراسیون تضمین می کند. افرادی که مجری انجام عملیات

جهت اثبات نرمال بودن توزیع و تعیین انحراف معیار از متوسط وزن قرص توسط معادلات آماری به کار رود.

برای نتایج جداگانه و همچنین تعیین همگنی سری ساخت، محدوده‌های اطمینان باید معین گردند.

نمونه‌ها باید به صورت تصادفی انتخاب گردند و تمامی الزامات نظارتی به طور کامل و صحیح رعایت گردد. یکی از علل نمونه‌برداری‌های انبوه و گسترده و انجام آزمایشات در پاسخ به الزامات کیفیت می‌باشد.

مراحل بینابینی و حد واسط را نیز می‌توان به طریقه مشابه اعتباردهی نمود، یعنی نمونه‌هایی را در مرحله اختلاط جدا نموده و معتبر می‌نمایند. یا در تهیه قرص‌هایی با دوز پایین (Low dose) از مرحله گرانولاسیون نمونه‌برداری جهت تعیین آزمون یکنواختی و معتبر نمودن این بخش می‌توان انجام داد.

محصولات حد واسط یا نهایی به ندرت برای مشخصات غیرمعمول آزمایش می‌شوند. از این رو ذرات ریز غیر قابل مشاهده در محلول‌های تزریقی توسط وسایل الکترونیکی تشخیص و ردیابی می‌گردند یا در فرآورده‌های جامد برای تعیین پروفایل انحلال قرص‌ها یا کپسول‌ها در صورتی که آزمون‌های لازم در هر سری ساخت انجام نشود، صورت می‌گیرد.

آزمایشات فرآیند شبیه‌سازی عمدتاً جهت اعتباردهی عملیات پرکنی آپتیک فرآورده‌های تزریقی که استریلیزاسیون نهایی روی آن‌ها صورت نمی‌گیرد، انجام می‌شود.

کالیبراسیون و نگهداری پیشگیرانه می‌باشند باید تحت آموزش‌های مناسب قرار بگیرند.

۴ - راه‌های دستیابی (Approaches)

دو طریقه اساسی برای معتبر نمودن فرآیند وجود دارد. یکی به روش آزمایشی یا تجربی (مجزا از کیفی‌سازی ماشین‌آلات مورد استفاده در تولید، کالیبراسیون وسایل کنترل و اندازه‌گیری، ارزیابی عوامل محیطی و سایر موارد) و طریقه دیگر بر پایه تحلیل و آنالیز تاریخیچه و سوابق داده‌ها می‌باشد. روش آزمایشی برای معتبرسازی آینده‌نگر و معتبرسازی هم‌زمان به کار می‌رود و شامل موارد زیر می‌باشد:

- آزمون‌های گسترده و جامع محصول
- آزمایشات شبیه‌سازی فرآیند
- آزمایشات Challenge / Worst Case
- پارامترهای کنترل فرآیند (خصوصاً فیزیکی)

یکی از کاربردی‌ترین اشکال معتبرسازی فرآیند، به ویژه برای محصولات غیراستریل، آزمون است که بر روی محصول نهایی انجام می‌شود این آزمون در روش تجربی تا حدی بیشتر از نیازهای معمول و روتین کنترل کیفیت صورت می‌گیرد. برای اجرا این امر نیاز به نمونه‌برداری‌هایی با گستردگی فراتر از نیازهای معمول و انجام آزمون‌هایی برای تعیین پارامترهای خصوصیات کنترل کیفیت محصول می‌باشد.

به عنوان نمونه، برای تعیین یکنواختی دوز واحد (Unit dose uniformity) می‌توان صد قرص از هر سری ساخت توزین نمود. سپس نتایج حاصل

ساخت‌ها با یکدیگر ترکیب شده و مورد تحلیل و آنالیز قرار می‌گیرند.

اگر در جریان اجرای معتبرسازی دوره‌ای، تولید روان و بدون اشکال پیش رود، داده‌های مربوط به بازرسی حین تولید و آزمون نهایی محصول با یکدیگر ممزوج شده و تحت محاسبات آماری قرار می‌گیرند.

نتایج حاصل از مطالعات و بررسی برون‌ده ظرفیت فرآیند و آنالیزها نشان دهنده این موضوع خواهد بود که آیا فرآیند تحت کنترل می‌باشد یا خیر.

نمودارهای کنترل کیفیت جهت معتبرسازی گذشته‌نگر به کار می‌روند. تعداد ۱۰ تا ۲۵ سری ساخت یا بیشتر برای این هدف استفاده می‌شوند و ترجیحاً محصولاتی انتخاب می‌گردند که در ۱۲ ماه گذشته تولید شده باشند و نتایج حاصل مورد بازبینی و ارزیابی قرار می‌گیرند و سپس یک تصویر آماری برای آن ترسیم خواهد شد توجه به این نکته از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است که در سری ساخت‌های انتخابی نباید از بچ‌های مردود شده استفاده نمود زیرا آن‌ها مربوط به جمعیت متفاوت دیگری می‌باشند که می‌بایست روی آن‌ها به صورت مجزا مطالعاتی صورت پذیرد و دلایل و علل رد آن‌ها مشخص گردد (با استفاده از شکایت‌ها، مرجوعیت‌ها و گزارشات عوارض ناخواسته دارو).

مهم‌ترین مراحل که در طول معتبرسازی گذشته‌نگر انجام می‌شود عبارتند از:

یک پارامتر بحرانی کیفیت مربوط به محصول نهایی نظیر میزان سنجش (Assay value) یا پتانسی، یکنواختی دوز واحد، زمان باز شدن یا

آپول‌ها را با محیط کشت در شرایط عادی پر می‌کنند سپس عمل انکوباسیون و کنترل رشد میکروبی روی آن‌ها صورت می‌گیرد.

آزمایشات *Challeng / Worst Case* برای تعیین استحکام فرآیند به کار برده می‌شود. یعنی فرآیند در محدوده‌های قابل قبول دارای ظرفیت کارکرد مناسب و روان می‌باشد.

در سری ساخت‌های آزمایشی، استفاده از تعیین دامنه‌هایی برای پارامترهای کیفیت مواد اولیه می‌تواند برآورد حدی باشد که فرآیند در آن محدوده هنوز مستعد تولید محصول نهایی با خصوصیات مورد لزوم است. پایش و کنترل پارامترهای فیزیکی فرآیند باید در روند عادی تولید انجام شود تا بدین وسیله امکان دستیابی به اطلاعات کافی در مورد فرآیند و اعتبار آن فراهم شود.

وسایل بسیار حساس به دما (Extra-Tem) *preature-Sensitive* نصب شده در اتوکلاو و یا استریلیزاسیون با حرارت خشک (با حسگرها) امکان مطالعه دقیق توزیع حرارت را برای چندین حجم بار فراهم می‌سازد. اندازه‌گیری نفوذ نسبت به حرارت *measurments (Heat penetration)* برای فرآورده‌های تزریقی با ویسکوزیته بالا یا حجم‌های بیش از ۵ میلی‌لیتر توصیه می‌شود. دستگاه‌های پرس قرص که مجهز به سل‌های (Cells) حساس به فشار می‌باشند برای جمع‌آوری داده‌های آماری مربوطه به یکنواختی پر شدن قالب‌ها و در نتیجه یکنواختی وزن قرص‌ها مفید خواهند بود.

در روش مبتنی بر تاریخچه داده‌ها، هیچ آزمایشی در معتبرسازی گذشته‌نگر انجام نمی‌شود اما به جای آن تمامی سوابق داده‌ها مربوط به تعدادی از سری

این مساله صدق نمی‌کند، به همین علت این نوع معتبرسازی چندان قابل استناد نمی‌باشد.

۵ - سازماندهی

از روش‌های متعددی می‌توان جهت سازماندهی معتبرسازی استفاده نمود.

یکی از آن‌ها ایجاد یک گروه اعتباردهی می‌باشد. مدیریت، شخصی را مسئول معتبرسازی می‌کند، این فرد دارای اختیارات لازم جهت تشکیل تیم یا کمیته معتبرسازی می‌باشد. تمامی دپارتمان‌های اصلی کارخانه از جمله تحقیق و توسعه، تولید، کنترل، تضمین کیفیت، مهندسی و مالی می‌باید در این گروه دارای نماینده باشند.

اعضاء گروه می‌باید گاه به گاه تغییر نمایند تا به سایر افراد نیز اجازه بروز ایده‌های نو و نوع‌آوری را بدهند و از سوی دیگر فرصت کسب تجربه برای سایر افراد به وجود آید.

پس از تشکیل گروه معتبرسازی باید توسط آن‌ها برنامه‌ای تدوین شود که در آن حوزه کاری، اولویت‌ها، برنامه زمانی و منابع مورد نیاز تعیین شوند: برنامه تهیه شده جهت بازنگری و تایید باید به دپارتمان‌ها و بخش‌های مربوطه ارسال شود. بازنگری و تاییدیه نهایی از مسئولیت‌های مدیر گروه معتبرسازی است.

۶ - حوزه عملکرد یک برنامه معتبرسازی

اولویت‌های پیشنهادی جهت یک برنامه معتبرسازی به اختصار در جدول (۱) طبقه‌بندی شده‌اند.

در مورد فرآیندهای جدید، توصیه می‌شود سه

میزان انحلال انتخاب می‌شود. سپس نتایج آنالیز این پارامتر برای سری ساخت‌های تحت بازنگری از اسناد و مدارک قبلی استخراج شده و با یکدیگر ادغام می‌شوند، در حالی که نتایج هر سری ساخت به‌عنوان زیرگروه به‌صورت مجزا بررسی می‌شوند. میانگین کل (میانگین فرآیند) و محدوده کنترل محاسبه شده و طبق توضیحات ارائه شده در مقالات متعدد مربوط به نمودارهای کنترل به‌صورت منحنی یا نمودار رسم می‌شود.

بازنگری دقیق نمودار، تخمین و ارزیابی اعتبار نمودارها را ممکن می‌سازد. فرآیندی مورد اطمینان و اعتماد است که داده‌های ترسیم شده آن در محدوده کنترل بوده تغییرپذیری نتایج جداگانه آن ثابت و یا رو به کاهش باشد. با این وجود یک بررسی مجدد و در صورت امکان یک اصلاح مورد نیاز خواهد بود. همچنین اطلاعات مربوط به مشکلات و ایرادات محصول نیز باید تجزیه و تحلیل گردد. قابلیت اعتماد و اطمینان به فرآیند در صورتی حاصل خواهد شد که برای مدت زمان معینی، هیچ شکایت، مردود شدن، مرجوع شدن، واکنش‌های غیرقابل محاسبه و سایر موارد رخ ندهد. چنانچه نتایج آنالیز آماری مثبت بوده و عدم وجود مشکلات جدی به‌صورت مستند اثبات شود، فرآیند به‌عنوان «معتبر شده گذشته‌نگر» (Retrospectively validated) دارای گواهی

تایید می‌شود. البته این روش برای فرآورده‌های تزریقی کاربرد ندارد. محدوده‌های قابل قبول قبل از معتبرسازی باید تنظیم و تعیین شوند و نباید بعد از مرحله تجربی که عملیات تکمیل شده‌اند صورت پذیرد. در صورتی که در معتبرسازی گذشته‌نگر

جدول ۱ - اولویت‌های پیشنهادی برنامه معتبرسازی

نوع فرآیند	الزامات معتبرسازی
جدید	تمامی فرآیندهای جدید قبل از گرفتن تاییدیه جهت تولید عادی باید معتبرسازی شوند.
فرآیندهای موجود طراحی شده جهت عرضه یک محصول استریل	همه فرآیندهایی که بر استریلیته محصول و محیط تولید اثرگذار می‌باشند باید معتبر شوند و مهم‌ترین فرآیند جهت اعتباردهی مرحله استریلیزاسیون می‌باشد.
محصول غیراستریل	قرص‌ها با دوز پایین و کپسول‌های حاوی مقادیر زیاد ماده موثره، مراحل اختلاط و گراندولاسیون در رابطه با یکنواختی محتوی باید معتبر شوند. دیگر انواع قرص‌ها و کپسول‌ها: مراحل پرس قرص و یا پرکردن کپسول در رابطه با یکنواختی وزنی باید معتبر شوند.

در طرح جامع معتبرسازی سیستم‌ها، تسهیلات، تجهیزات و فرآیندهایی که باید معتبر گردند شناسایی می‌شوند همچنین وسعت و دامنه اجرا آزمون‌ها و عملیات معتبرسازی، پروتکل‌های کیفی‌سازی و فعالیت‌ها باید به وضوح معین گردند.

در این طرح جامع تیم معتبرسازی، کمیته راهنما، افراد مسئول و واجد شرایط جهت اجرا صحیح پروتکل‌های معتبرسازی و چگونگی سازماندهی و مدیریت فعالیت‌های معتبرسازی باید مشخص گردند.

اطلاعات موجود در طرح جامع معتبرسازی، شامل موارد زیر می‌باشند:

- جدول محتویات
- مقدمه، سیاست و اهداف

سری ساخت نخست محصول، حتی بعد از دریافت تاییدیه دپارتمان کنترل کیفیت بهتر است ریلیز نشوند و آزادسازی آن‌ها منوط به تکمیل معتبرسازی فرآیند، بررسی نتایج و تایید آن شود.

۷ - طرح جامع معتبرسازی

(Validation Master Plan)

طرح جامع معتبرسازی (VMP) مکمل پرونده جامع محل تولید (SMF) در کارخانجات داروسازی می‌باشد. در طول بازدیدهای GMP جزء اولین مدارکی می‌باشد که توسط بازرسان نظارتی باید مورد بازبینی و بررسی قرار گیرد. محتوی آن شامل سیاست‌گذاری رسمی، اصول کلیدی، ساختار سازمانی، برنامه‌ها و مسئولیت‌های شرکت در رابطه با معتبرسازی می‌باشد.

- زمان بندی طرح‌ها برای اجرا پروژه بر اساس نشان دادن جزئیات مربوط به طرح‌های در دست انجام
- شناختن کنترل تغییر در رابطه با تعهدات شرکت در خصوص کنترل تغییرات بحرانی
- تاییدیه‌ها

۸ - گزارش و پروتکل معتبرسازی

پروتکل معتبرسازی مکتوب و مدونی که موید نحوه انجام معتبرسازی فرآیند است باید تهیه گردد. این پروتکل بایستی توسط واحد کنترل و واحد سازمانی مرتبط بررسی و مورد تایید قرار گیرد.

طرح پیشنهادی جهت پروتکل معتبرسازی و گزارش مربوطه به یک فرآیند عملی می‌تواند شامل بخش‌های زیر باشد:

بخش اول - هدف معتبرسازی و پیش‌نیازهای آن

بخش دوم - توصیف و شرح وظایف و مسئولیت‌های تمامی واحدهای سازمانی مرتبط با معتبرسازی

بخش سوم - معرفی کل فرآیند و زیر مجموعه‌های آن، دیاگرام جریان، خطرات و توقف‌های بحرانی

بخش چهارم - نوع پروتکل‌سازی همراه با استدلال منطقی، تاییدیه

بخش پنجم - کیفی‌سازی نصب و طراحی تجهیزات عمده

بخش ششم - کیفی‌سازی پروتکل و گزارش

۸ - ۱ - زیر شاخه فرآیند ۱

- تشریح تسهیلات شامل نقشه‌ها و طرح‌ها
- تشریح ساختار تشکیلاتی کمیته معتبرسازی
- توضیح اصطلاحات
- تشریح تجهیزات و تاریخچه مربوطه
- فهرست‌بندی و تشریح پروتکل‌ها
- برنامه نگهداری پیشگیرانه
- معتبرسازی نظافت و فرآیند
- برنامه آموزش پرسنل
- کیفی‌سازی دستگاه‌های آزمایشگاهی
- معتبرسازی روش‌های آنالیز
- کیفی‌سازی تسهیلات و سیستم‌های حمایتی

- معتبرسازی سیستم‌های رایانه‌ای
- فواصل زمانی جهت اجرا معتبرسازی مجدد
- معتبرسازی چرخه فرآیندهای جدید
- حوادث غیرمنتظره مستدل (بدترین حالت)
- {مانند ایجاد اشکال در سیستم‌های مولد نیرو، رایانه و یا صحت عملکرد فیلترها}

- محدوده‌های قابل قبول کلیدی
- توضیح کلی در خصوص چگونگی طراحی فرمت مدارک، جهت دستیابی سیستماتیک به آن‌ها {مانند مدارک آموزشی، نگهداری داده‌های خام، کالیبراسیون، پروتکل معتبرسازی، گزارش معتبرسازی و سایر موارد}

- فهرست دستورالعمل‌های عملیاتی استاندارد (SOPs) مرتبط با موضوع
- طرح‌ها و برنامه‌ها
- محل اجرا فعالیت‌های معتبرسازی
- برآورد و ارزیابی نیازمندی‌های پرسنلی جهت اجرا و تکمیل برنامه معتبرسازی

۸- n - زیرشاخه n
بخش هفتم - مشخصات محصول، داده‌های آزمون مربوط به شماره سری ساخت‌های معتبر شده
بخش هشتم - ارزیابی شامل مقایسه با معیارهای پذیرش و توصیه‌ها (مانند تکرار معتبرسازی مجدد / کیفی‌سازی مجدد)
بخش نهم - صدور گواهینامه تایید
بخش دهم - تهیه خلاصه گزارش از معتبرسازی جهت ارائه به ارگان‌های نظارتی
بخش یازدهم - مراحل مورد پیگیری در صورت عدم کارایی معتبرسازی فرآیند پروتکل و گزارش معتبرسازی همچنین باید شامل رونوشت‌هایی از گزارش پایداری محصول یا خلاصه‌ای از آن، مدارک و مستندات مربوط به عملیات معتبرسازی شستشو و نظافت و معتبرسازی روش‌های آنالیز باشد.

۸ - ۱ - ۲ - متدها / روش‌ها، فهرستی از متدهای تولید، دستورالعمل‌های عملیاتی استاندارد (SOPs) و روش‌های مکتوب کاربردی
۸ - ۱ - ۳ - روش‌های نمونه‌برداری و آزمایش (یعنی نقاط، دفعات، مقادیر نمونه‌برداری و روش جمع‌آوری نمونه‌ها)، معیارهای پذیرش (توضیحات جزئیات آن، یا ارجاع به، توضیح روش‌ها به سبک فارماکوپه‌ها)
۸ - ۱ - ۴ - گزارش‌دهی
۸ - ۱ - ۴ - ۱ - کالیبراسیون تجهیزات مورد استفاده در فرآیند تولید
۸ - ۱ - ۴ - ۲ - داده‌های آزمون (داده‌های خام)
۸ - ۱ - ۴ - ۳ - نتایج (خلاصه)
۸ - ۱ - ۵ - تایید و کیفی‌سازی مجدد روش
۸ - ۲ - زیرشاخه فرآیند II (همانند زیرشاخه فرآیند I)

منابع

1. Quality Assurance of Pharmaceuticals, Good Manufacturing Practices and inspection Validation of manufacturing processes, WHO, Volume 2, 1999.
2. Supplementary guide lines of GMP, Validation, WHO, 2004.

3. کنعانی م. مقررات و الزامات روش‌های بهینه تولید مواد اولیه دارویی. تهران: معاونت کل امور دارو؛ ۱۳۸۳: ۷۵-۹۱.
4. Pharmaceutical Master Validation Plan, Syed Imtiaz Haider, 2002.

