

LỜI TỰA

Nhằm từng bước thực hiện lộ trình hội nhập trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm, ngày 9/9/1996, Bộ trưởng Bộ Y tế đã ban hành Quyết định số 1516/BYT – QĐ về việc chính thức áp dụng tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” của Hiệp hội các nước Đông Nam á (GMP – ASEAN) đối với các cơ sở sản xuất thuốc tân dược ở Việt Nam. Để tạo tiền đề cho việc Việt Nam gia nhập Tổ chức Thương mại thế giới (WTO), ngày 03/11/2004, Bộ trưởng Bộ Y tế đã ban hành quyết định số 3886/2004/QĐ - BHYT về việc triển khai áp dụng các nguyên tắc tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” (GMP) theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO). Ban hành kèm theo Quyết định này có bản hướng dẫn triển khai thực hiện và đưa ra lộ trình triển khai để các doanh nghiệp sản xuất dược phẩm trong nước thực hiện.

Trong quá trình hội nhập toàn cầu lĩnh vực dược phẩm, bên cạnh “Thực hành tốt sản xuất thuốc” (GMP) của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) còn có hướng dẫn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” của Châu Âu (EU), “Thực hành tốt sản xuất thuốc” của Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm (PIC/S). Để triển khai các hoạt động hội nhập lĩnh vực dược phẩm trong khu vực (ACCSQ/PPWG), các nước ASEAN dự kiến áp dụng chung hướng dẫn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” (GMP) của Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm (PIC/S) để tiến tới thừa nhận và công nhận lẫn nhau.

Nhằm hỗ trợ doanh nghiệp sản xuất dược phẩm trong nước đi tắt, đón đầu, nâng cao năng lực cạnh tranh khi hội nhập, Bộ Y tế ấn hành tài liệu ***“Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc”*** của Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm (PIC/S) ban hành ngày 01/6/2006 dưới hình thức song ngữ Việt- Anh. Đây là một trong những tài liệu cơ bản giúp các doanh nghiệp sản xuất dược phẩm Việt Nam nâng cấp hệ thống đảm bảo chất lượng, hệ thống hồ sơ tài liệu, thẩm định quy trình sản xuất, thẩm định hệ thống máy móc v.v....

Bộ Y tế hy vọng rằng tài liệu này sẽ hữu ích cho cho các doanh nghiệp sản xuất dược phẩm của Việt Nam trong việc xây dựng và triển khai hoạt động sản xuất thuốc, giúp các doanh nghiệp sản xuất dược phẩm triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” ở Việt Nam ngày càng tốt hơn, có đủ năng lực và kinh nghiệm, tạo ra nhiều cơ hội trong quá trình Việt Nam gia nhập tổ chức thương mại Quốc tế (WTO).

Bộ trưởng Bộ Y tế

PGS.TS. Trần Thị Trung Chiến

MỤC LỤC

GIỚI THIỆU

Trang

CHƯƠNG 1 – QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG.....

Nguyên tắc	
Đảm bảo chất lượng	
Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP)	
Kiểm tra chất lượng	
Xem xét lại chất lượng sản phẩm	

CHƯƠNG 2– NHÂN VIÊN.....

Nguyên tắc	
Qui định chung	
Nhân viên chủ chốt	
Đào tạo	
Vệ sinh cá nhân	

CHƯƠNG 3 – NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ

Nguyên tắc	
Nhà xưởng	
Qui định chung	
Khu vực sản xuất	
Khu vực bảo quản	
Khu vực kiểm tra chất lượng	
Khu phụ	

CHƯƠNG 4 – HỒ SƠ TÀI LIỆU

Nguyên tắc	
Qui định chung	
Những hồ sơ tài liệu cần thiết	
Tiêu chuẩn	
Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói ...	
Tiêu chuẩn chất lượng đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm	
Tiêu chuẩn thành phẩm	
Công thức sản xuất và hướng dẫn chế biến	
Hướng dẫn đóng gói	
Hồ sơ chế biến lô	
Hồ sơ đóng gói lô	
Qui trình và hồ sơ ghi chép	
Tiếp nhận	
Lấy mẫu	
Thử nghiệm	
Các vấn đề khác	

CHƯƠNG 5 – SẢN XUẤT

Nguyên tắc	
Qui định chung	

Đề phòng nhiễm chéo trong sản xuất	
Thảm định	
Nguyên liệu ban đầu	
Thao tác chế biến – sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.....	
Nguyên liệu đóng gói	
Hướng dẫn đóng gói	
Thành phẩm	
Nguyên vật liệu bị loại, phục hồi và nguyên liệu bị trả về	
CHƯƠNG 6 – KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG	
Nguyên tắc	
Qui định chung	
Thực hành tốt phòng kiểm tra chất lượng	
Hồ sơ tài liệu	
Lấy mẫu	
Thử nghiệm	
Chương trình nghiên cứu độ ổn định	
CHƯƠNG 7 - SẢN XUẤT VÀ KIỂM NGHIỆM THEO HỢP ĐỒNG	
Nguyên tắc	
Qui định chung	
Bên hợp đồng	
Bên nhận hợp đồng	
Bản hợp đồng	
CHƯƠNG 8 . KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM	
Nguyên tắc	
Khiếu nại	
Thu hồi sản phẩm	
CHƯƠNG 9 – TỰ THANH TRA	
Nguyên tắc	
Phụ lục 1 Sản xuất các dược phẩm vô trùng	
Nguyên tắc	
Qui định chung	
Công nghệ cô lập	
Công nghệ thổi, đóng thuốc và hàn	
Các sản phẩm tiệt trùng ở công đoạn cuối	
Pha chế vô trùng	
Nhân sự	
Nhà xưởng	
Thiết bị	
Vệ sinh	
Chế biến	
Tiệt trùng	
Tiệt trùng bằng nhiệt	

Tiệt trùng bằng nhiệt ẩm	
Tiệt trùng bằng nhiệt khô	
Tiệt trùng bằng bức xạ	
Tiệt trùng bằng Ethylen Oxid	
Lọc những sản phẩm mà không tiệt trùng được trong bao gói cuối cùng	
Hoàn thành sản phẩm vô trùng	
Kiểm tra chất lượng	
Phụ lục 2 Sản xuất các sản phẩm thuốc sinh học	
Phạm vi	
Nguyên tắc	
Nhân sự	
Nhà xưởng và thiết bị	
Khu vực nuôi súc vật và việc nuôi súc vật	
Hồ sơ tài liệu	
Sản xuất.....	
Nguyên liệu ban đầu	
Hệ thống miễn dịch và ngân hàng tế bào	
Các nguyên tắc hoạt động	
Kiểm tra chất lượng	
Phụ lục 3 Sản xuất thuốc phóng xạ	
Nguyên tắc	
Nhân viên	
Nhà xưởng và thiết bị	
Sản xuất	
Kiểm tra chất lượng	
Phân phối và thu hồi	
Phụ lục 6 Sản xuất các khí y học	
Nguyên tắc	
Nhân viên	
Nhà xưởng và thiết bị	
Hồ sơ tài liệu	
Sản xuất	
Kiểm tra chất lượng	
Bảo quản và phân phối	
Định nghĩa	
Phụ lục 7 Sản xuất thuốc thảo dược	
Nguyên tắc	
Nhà xưởng	
Khu vực bảo quản	
Khu vực sản xuất	
Hồ sơ tài liệu	

Tiêu chuẩn chất lượng và nguyên liệu ban đầu	
Hướng dẫn qui trình sản xuất	
Lấy mẫu	
Kiểm tra chất lượng	
Phụ lục 8 Lấy mẫu nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu đóng gói	
Nguyên tắc	
Nhân sự	
Nguyên liệu ban đầu	
Nguyên liệu bao gói	
Phụ lục 9 Sản xuất chế phẩm lỏng, kem và thuốc mỡ	
Nguyên tắc	
Nhà xưởng và thiết bị	
Sản xuất	
Phụ lục 10 Sản xuất chế phẩm khí dung áp suất phân liều để xông	
Nguyên tắc	
Qui định chung	
Nhà xưởng và thiết bị	
Sản xuất và kiểm tra chất lượng	
Phụ lục 11 Hệ thống vi tính hoá	
Nguyên tắc	
Nhân sự	
Thẩm định	
Hệ thống	
Phụ lục 12 Sử dụng bức xạ ion hoá trong sản xuất..	
Giới thiệu	
Trách nhiệm	
Do đặc liều bức xạ	
Thẩm định qui trình	
Đánh giá cơ sở chiếu xạ	
Nguyên tắc chung	
Thiết bị chiếu xạ tia Gamma	
Thiết bị chiếu xạ chùm tia electron	
Tái đánh giá	
Nhà xưởng	
Chế biến	
Thiết bị chiếu xạ tia Gamma	
Thiết bị chiếu xạ chùm tia electron	
Hồ sơ tài liệu	
Theo dõi độ nhiễm khuẩn	
Phụ lục 13 Sản xuất thuốc nghiên cứu	
Nguyên tắc	

Giải thích thuật ngữ	
Quản lý chất lượng	
Nhân viên	
Nhà xưởng và thiết bị	
Hồ sơ tài liệu	
Tiêu chuẩn chất lượng và hướng dẫn	
Đơn đặt hàng	
Hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng của sản phẩm	
Công thức gốc và hướng dẫn chế biến gốc	
Hướng dẫn đóng gói	
Hồ sơ chế biến, kiểm tra và đóng gói lô	
Sản xuất	
Nguyên liệu đóng gói	
Các hoạt động sản xuất	
Nguyên tắc áp dụng đối với sản phẩm so sánh	
Các hoạt động sản xuất sản phẩm mù	
Đánh mã ngẫu nhiên	
Đóng gói	
Dán nhãn	
Kiểm tra chất lượng	
Xuất lô	
Chuyển hàng	
Khiếu nại	
Thu hồi và trả lại sản phẩm	
Thu hồi	
Trả lại sản phẩm	
Hủy sản phẩm	
Phụ lục 15 Đánh giá và thẩm định	
Nguyên tắc	
Kế hoạch và thẩm định	
Hồ sơ tài liệu	
Đánh giá	
Đánh giá thiết kế	
Đánh giá lắp đặt	
Đánh giá vận hành	
Đánh giá hiệu năng	
Đánh giá nhà xưởng, hệ thống và thiết bị đang sử dụng	
Thẩm định quy trình	
Quy định chung	
Thẩm định tiên lượng	
Thẩm định đồng thời	
Thẩm định hồi cứu	
Thẩm định vệ sinh	
Kiểm soát thay đổi	

Tái thẩm định	
Giải thích thuật ngữ	
Phụ lục 17 Xuất xưởng theo thông số sản xuất	
Nguyên tắc	
Xuất xưởng theo thông số sản xuất	
Xuất xưởng theo thông số sản xuất đối với sản phẩm vô trùng	
Giải thích thuật ngữ	

HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC ĐỐI VỚI SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

GIỚI THIỆU

Để tiếp tục thuận lợi trong việc xoá bỏ các rào cản thương mại đối với các sản phẩm dược, tăng cường tính thống nhất của các quyết định cấp phép và đảm bảo duy trì các tiêu chuẩn đảm bảo chất lượng cao trong việc phát triển, sản xuất và kiểm soát các sản phẩm dược của các quốc gia Châu Âu, người ta đã thoả thuận nhằm hài hoà các nguyên tắc của GMP được áp dụng theo Công ước về thanh tra dược phẩm (PIC) và Hệ thống hợp tác về thanh tra Dược phẩm (PIC/ S) với các nguyên tắc của bản hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc và các Phụ lục của các quốc gia EU.

Tuy nhiên, các thay đổi tối thiểu trong việc biên tập đã trở nên cần thiết áp dụng văn bản hướng dẫn EU cho các mục đích và yêu cầu của Công ước. Các thay đổi đó như sau:

- Khái niệm về sản phẩm dược (đề cập là sản phẩm thuốc trong hướng dẫn này) có trong Điều 1 của Công ước về thanh tra dược phẩm được giữ lại.
- Các tham khảo của Hướng dẫn EU được xoá bỏ;
- Thuật ngữ “ Người có trình độ chuyên môn” không tồn tại trong PIC hay PIC/S , và được thay bằng “ Người được uỷ quyền” (xem Bảng chú giải thuật ngữ)
- Do tất cả các nước ký kết Công ước PIC hay các cơ quan tham gia trong khuôn khổ hệ thống PIC không tham gia trong Hiệp định về Dược thư các quốc gia Châu Âu nên thuật ngữ đề cập “ Dược thư các nước Châu âu” trong hướng dẫn đã được sửa đổi và đọc là “ Dược Thư các nước Châu âu hoặc các nước có liên quan”

Các tiêu chuẩn và nguyên tắc có trong bản hướng dẫn này được xem như là một bản tham khảo để có những chuẩn bị thông tin về việc tiến hành sản xuất theo yêu cầu của Công ước về thanh tra dược phẩm (PIC) và Hệ thống hợp tác về thanh tra Dược phẩm (PIC/ S).

Các biện pháp hành chính của các cơ quan y tế cấp quốc gia nên được trực tiếp hướng tới việc áp dụng các tiêu chuẩn đó trong thực tế, và bất kỳ các

quy định mới hoặc sửa đổi cấp quốc gia nào về phục vụ thực tiễn sản xuất chất lượng tốt phải ít nhất đáp ứng mức độ của họ.

Các tiêu chuẩn đó cũng nhằm để cho các nhà sản xuất lấy làm cơ sở cho việc hoàn thiện các nguyên tắc cụ thể thích ứng với các nhu cầu riêng của nhà sản xuất .

Bên cạnh những vấn đề chung của Thực hành tốt sản xuất thuốc đề cập trong các chương của bản Hướng dẫn này, các hướng dẫn bổ sung đã được tích hợp. Mục đích của các hướng dẫn bổ sung này trên các phương diện khác là nhằm cung cấp các chi tiết về lĩnh vực hoạt động cụ thể là các lĩnh vực đó ở đó có thể không cần thiết áp dụng cho tất cả các nhà sản xuất.

Các tiêu chuẩn đặt ra ở đây được áp dụng với thuốc và các sản phẩm tương tự phục vụ nhu cầu sử dụng của con người. Tuy nhiên, việc chú ý như vậy cũng được khuyến cáo dành cho việc sản xuất các sản phẩm thuốc thú y.

Cần nhận ra rằng có các phương pháp có thể chấp nhận, ngoài những gì phương pháp đã được mô tả trong hướng dẫn này, có khả năng đáp ứng các nguyên tắc của Hướng dẫn. Hướng dẫn này không có ý áp đặt bất kỳ cản trở nào đối với sự phát triển của các khái niệm hoặc những công nghệ mới đã được thẩm định và đưa ra mức độ đảm bảo chất lượng tương đương ít nhất với những tiêu chuẩn đặt ra trong Hướng dẫn này.

Lịch sử sửa chữa Bản hướng dẫn

Ngày	Số phiên bản	Lí do sửa lại
21 tháng 12 năm 2000	PH 1/97(Rev.)	➤ Sửa phụ lục 14 ➤ Đánh số lại tất cả các phụ lục ➤ Thay đổi địa chỉ nhà biên tập và thêm tuyên bố bản quyền ➤ Thêm vào phần số lần sửa.
10 tháng 8 năm 2001	PH 1/97 (Rev.2)	➤ Sửa đổi đoạn thứ 42 của phụ lục 1 ➤ Sửa phụ lục 6 ➤ Phụ lục mới 15 ➤ Phụ lục mới 17 ➤ Sửa đổi bảng tra cứu thuật ngữ
15 tháng 1 năm 2002	PH 1/97 (Rev.3)	➤ Phụ lục mới 4 ➤ Phụ lục mới 5 ➤ Tham khảo cho Phụ lục 18 của Hướng dẫn EC GMP
1 tháng 9 năm 2003	PE 009-1	➤ Sửa đổi Phụ lục 1(chủ yếu ở phần 3)
1 tháng 7 năm 2004	PE 009-2	➤ Sửa Phụ lục 13 ➤ Thay đổi trong phần phối hợp của nhà biên tập.

1 tháng 1 năm 2006	PE 009- 3	➤ Sửa Chương 1
1 tháng 6 năm 2006	PE 009-4	➤ Sửa chương 6

CHƯƠNG 1:

QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG

Nguyên tắc

Người nắm giữ của một giấy phép sản xuất các dược phẩm nhằm đảm bảo rằng chúng thích hợp cho mục đích sử dụng, tuân theo các yêu cầu cấp phép của thị trường và không đặt bệnh nhân vào nguy cơ do không tương xứng về tính an toàn, chất lượng hoặc hiệu quả. Mục tiêu chất lượng đạt được là trách nhiệm của quản lý cấp cao và đòi hỏi sự tham gia và cam kết của đội ngũ nhân viên trong các ban ngành khác nhau và ở tất cả các cấp thuộc công ty, các nhà cung cấp của công ty và các nhà phân phối. Để đạt được mục tiêu chất lượng đáng tin cậy phải có một hệ thống thiết kế sáng tạo và khả thi trong việc hợp nhất, đảm bảo chất lượng quá trình thực hành tốt sản xuất thuốc cũng như kiểm soát chất lượng. Nó nên được dẫn chứng hoàn toàn bằng tài liệu và giám sát một cách có hiệu quả. Tất cả các phần của hệ thống đảm bảo chất lượng nên có những sáng kiến tương ứng từ những nhân viên ưu tú, và các giả thiết, trang thiết bị và tiện nghi đầy đủ, thích hợp. Một số trách nhiệm pháp lý dành cho người nắm quyền sản xuất và người được uỷ quyền.

- 1.1. Các khái niệm cơ bản của đảm bảo chất lượng, thực hành tốt sản xuất thuốc và quản lý chất lượng luôn mang tính tương hỗ. Các yếu tố này được nêu ra ở đây nhằm nhấn mạnh mối quan hệ của chúng và tầm quan trọng chủ yếu đối với sản xuất và kiểm soát dược phẩm

Đảm bảo chất lượng

- 1.2. Đảm bảo chất lượng là một khái niệm rộng bao trùm tất cả những vấn đề có ảnh hưởng chung hoặc riêng biệt tới chất lượng một sản phẩm. Đó là toàn bộ các kế hoạch được xếp đặt với mục đích để đảm bảo các dược phẩm có chất lượng đáp ứng được mục đích sử dụng của chúng. Vì thế đảm bảo chất lượng kết hợp cả GMP với các yếu tố khác, kể cả các yếu tố nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này

Hệ thống đảm bảo chất lượng phù hợp cho sản xuất dược phẩm phải đảm bảo là:

- i. Sản phẩm được thiết kế và phát triển theo cách thức sao cho có thể đảm bảo đáp ứng được các yêu cầu của GMP và Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm (GLP);
- ii. Các thao tác sản xuất và kiểm tra chất lượng được nêu rõ ràng và các nguyên tắc GMP được vận dụng;
- iii. Trách nhiệm quản lý được nêu rõ ràng;
- iv. Có các bố trí cho sản xuất, cung ứng và cho việc sử dụng đúng loại nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói;
- v. Thực hiện tất cả các bước kiểm tra cần thiết đối với sản phẩm trung gian, các bước kiểm tra trong quá trình sản xuất và thẩm định;

- vi. Thành phẩm được chế biến và kiểm tra đúng theo các quy trình đã định;
- vii. Sản phẩm không được bán hay cung cấp trước khi người được uỷ quyền chứng nhận mỗi lô sản phẩm đã được sản xuất và kiểm nghiệm theo đúng các quy định nêu trong giấy phép lưu hành và các quy chế có liên quan đến việc sản xuất, kiểm tra chất lượng và xuất lô được phẩm;
- viii. Có các biện pháp để đảm bảo tới mức tối đa là sản phẩm được bảo quản, phân phối và sau đó là bảo quản sao cho duy trì được chất lượng trong suốt tuổi thọ của sản phẩm;
- ix. Có một quy trình tự thanh tra và/hoặc kiểm tra về chất lượng để thường xuyên đánh giá hiệu quả và tính phù hợp của hệ thống đảm bảo chất lượng.

Thực hành tốt sản xuất dược phẩm (GMP)

1.3. Thực hành tốt sản xuất là một phần của đảm bảo chất lượng, giúp đảm bảo rằng sản phẩm được sản xuất một cách đồng nhất và được kiểm soát theo đúng các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng của chúng cũng như theo đúng các quy định của giấy phép lưu hành hay chỉ rõ sản phẩm. Thực hành tốt sản xuất thuốc có liên quan đến hai quá trình sản xuất và kiểm tra chất lượng. Thực hiện theo GMP đòi hỏi:

- i. Tất cả các quy trình sản xuất đều được xác định rõ ràng, được rà soát một cách có hệ thống theo kinh nghiệm, và được chứng minh là đủ khả năng sản xuất ra các sản phẩm đạt yêu cầu về chất lượng theo các tiêu chuẩn đã định;
- ii. Sự đánh giá các bước của quy trình sản xuất và thay đổi có ý nghĩa đến quá trình thẩm định;
- iii. Có tất cả các điều kiện thuận lợi cần thiết đối với GMP, bao gồm:
 - a. nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và đã qua đào tạo;
 - b. đủ nhà xưởng và không gian;
 - c. máy móc thiết bị và dịch vụ phù hợp;
 - d. đúng nguyên vật liệu, bao bì và nhãn mác;
 - e. các quy trình và hướng dẫn đã được duyệt;
 - f. bảo quản và vận chuyển phù hợp;
- iv. Các hướng dẫn và quy trình được viết ở dạng hướng bằng ngôn ngữ dễ hiểu, rõ nghĩa, áp dụng được cụ thể cho từng phương tiện, máy móc;
- v. Công nhân vận hành được đào tạo để thực hiện quy trình một cách chính xác;

- vi. Có ghi chép lại bằng tay hoặc bằng thiết bị ghi chép trong khi sản xuất để cho thấy trong thực tế mọi công đoạn nêu trong quy trình và hướng dẫn đều được thực hiện và số lượng cũng như chất lượng sản phẩm đạt yêu cầu. Bất cứ sai lệch đáng kể nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra;
- vii. Hồ sơ ghi lại việc sản xuất và phân phối giúp cho có thể tra cứu lại toàn bộ lịch sử của một lô sản phẩm, phải được lưu giữ theo mẫu đảm bảo dễ hiểu và dễ tiếp cận;
- viii. Phân phối sản phẩm (bán buôn/quy mô lớn) phù hợp để hạn chế tối đa bất cứ nguy cơ nào đối với chất lượng;
- ix. Cần có một hệ thống để thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào đang được bán hay cung cấp;
- x. Những khiếu nại về các sản phẩm đang lưu hành phải được kiểm tra, tìm ra nguyên nhân thiếu sót về chất lượng, và có biện pháp phù hợp đối với sản phẩm có sai hỏng và ngăn chặn việc lặp lại các sai hỏng này.

Kiểm tra chất lượng

1.4. Kiểm tra chất lượng là một phần của GMP liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và kiểm nghiệm, cũng đồng thời liên quan đến vấn đề tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình duyệt xuất để đảm bảo đã tiến hành các phép thử phù hợp và cần thiết, và nguyên vật liệu không được xuất cho sử dụng hoặc sản phẩm không được xuất đem bán hay cung cấp, nếu như chúng chưa được đánh giá là đạt chất lượng.

Các yêu cầu cơ bản đối với kiểm tra chất lượng như sau:

- i. Phải có đủ cơ sở trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt để thực hiện việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, và nếu cần để theo dõi điều kiện môi trường vì mục đích tuân thủ nguyên tắc GMP;
- ii. Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải được thực hiện bằng các phương pháp và do những nhân viên được bộ phận kiểm tra chất lượng phê duyệt;
- iii. Phải thực hiện việc thẩm định các phương pháp kiểm nghiệm;
- iv. Phải lập hồ sơ, bằng tay và/hoặc bằng thiết bị ghi chép, để chứng minh rằng tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm cần thiết đều đã thực sự được tiến hành, và bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đều đã được ghi đầy đủ vào hồ sơ và được điều tra;
- v. Thành phẩm phải có chứa các hoạt chất theo đúng thành phần định tính và định lượng của sản phẩm như được mô tả trong giấy phép

lưu hành; các thành phần phải đạt mức độ tinh khiết quy định, được đóng trong bao bì phù hợp và dán nhãn đúng;

- vi. Phải ghi lại kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các nguyên vật liệu và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm. Việc đánh giá sản phẩm phải bao gồm cả việc rà soát và đánh giá các hồ sơ tài liệu về sản xuất có liên quan và việc đánh giá những sai lệch so với quy trình đã định;
- vii. Không được xuất một lô sản phẩm nào ra bán hay cung cấp trước khi người được uỷ quyền chứng nhận rằng lô sản phẩm đó theo đúng các yêu cầu trong giấy phép lưu hành.
- viii. Cần lưu giữ đủ lượng mẫu đối chiếu của nguyên liệu ban đầu và thành phẩm để có thể kiểm nghiệm sản phẩm sau này nếu cần thiết; mẫu lưu phải được giữ trong bao bì ngoài trừ khi bao bì ngoài có kích cỡ đặc biệt lớn.

Xem xét chất lượng sản phẩm

1.5. Các đợt xem xét chất lượng thường kỳ hoặc liên tục đối với sản phẩm y tế được cấp phép, bao gồm các sản phẩm chỉ dành cho xuất khẩu, phải được tiến hành với mục đích kiểm định tính ổn định của quy trình hiện tại, tính hợp lý các tiêu chuẩn hiện hành của nguyên liệu ban đầu và thành phẩm để làm rõ các xu hướng và xác định các cải tiến đối với sản phẩm và quy trình sản xuất. Những đợt xem xét như vậy phải được thực hiện bình thường và phải ghi lại thành tài liệu hàng năm, và có xem xét các đợt kiểm tra trước và cần phải có ít nhất:

- i. Một đợt xem xét nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu đóng gói sử dụng cho sản phẩm đặc biệt là nguyên liệu từ các nguồn mới;
- ii. Một đợt xem xét việc kiểm soát trong quá trình sản xuất và các kết quả về thành phẩm;
- iii. Một đợt xem xét tất cả các mẻ không đạt quy cách theo quy định và điều tra tất cả các sản phẩm này;
- iv. Một đợt xem xét về các mức sai lệch lớn hoặc không tuân thủ và các điều tra liên quan và tính hiệu quả của hoạt động sửa chữa và ngăn ngừa đã thực hiện;
- v. Một đợt xem xét về tất cả các thay đổi đã diễn ra đối với quá trình xử lý hoặc phương pháp phân tích;
- vi. Một đợt xem xét về tất cả các dạng giấy phép lưu hành sản phẩm được đệ trình/cấp/từ chối, bao gồm của hồ sơ nước thứ ba (chỉ xuất khẩu);
- vii. Một đợt xem xét về kết quả của chương trình theo dõi tính ổn định và bất kỳ khuynh hướng có hại nào;

- viii. Một đợt xem xét về các vụ trả lại hàng, khiếu nại và thu hồi liên quan đến chất lượng và các cuộc điều tra đã thực hiện vào thời gian đó;
- ix. Một đợt xem xét về mức độ đầy đủ của quá trình sản phẩm hoặc các hoạt động sửa chữa thiết bị khác trước đó;
- x. Một đợt xem xét các cam kết hậu mãi đối với các giấy phép lưu hành mới và các thay đổi về giấy lưu hành;
- xi. Trạng thái phẩm chất của các thiết bị và các vật dụng liên quan, ví dụ HVAC, nước, khí nén...
- xii. Một đợt xem xét các hợp đồng kỹ thuật để đảm bảo rằng các hợp đồng này cập nhật với thực tế;

Trường hợp nhà sản xuất và người được quyền lưu hành sản phẩm là khác nhau, phải đánh giá kết quả kiểm tra này, và nêu ra đánh giá có nên tiến hành sửa chữa, phòng ngừa hoặc thẩm định lại không. Lý do về các hoạt động sửa chữa đó cần ghi chép lại. Các hành động sửa chữa hoặc ngăn ngừa theo thoả thuận phải được hoàn thành một cách có hiệu quả và đúng giờ. Phải có những qui trình quản lý cho quản lý hoạt động thường xuyên và tiến hành kiểm tra các hoạt động này, kiểm tra tính hiệu quả của những qui trình đã được thẩm định trong suốt thời gian tự kiểm tra. Xem xét chất lượng có thể được phân nhóm theo sản phẩm, ví dụ dạng bào chế rắn, dạng bào chế lỏng, sản phẩm vô trùng... với những giải trình khoa học.

Trường hợp người được quyền lưu hành sản phẩm không phải là nhà sản xuất, phải có một thoả thuận về kỹ thuật giữa các bên khác nhau, trong đó chỉ rõ các trách nhiệm tương ứng của từng người trong việc thực hiện xem xét chất lượng. Người được uỷ quyền có trách nhiệm về xác nhận mẽ cuối, và cùng với người được lưu hành sản phẩm đảm bảo việc xem xét chất lượng được thực hiện đúng thời gian và chính xác.

CHƯƠNG 2:

NHÂN SỰ

Nguyên tắc

Việc thiết lập và duy trì một hệ thống đảm bảo chất lượng đạt yêu cầu và tính chính xác của việc sản xuất phụ thuộc vào yếu tố con người. Vì vậy, phải có đủ nhân viên có trình độ để thực hiện tất cả các công việc thuộc phạm vi trách nhiệm của nhà sản xuất. Cần xác định rõ trách nhiệm cá nhân, trách nhiệm này phải được cá nhân có liên quan hiểu rõ và được ghi lại. Tất cả các nhân viên phải có hiểu biết về các nguyên tắc của GMP ảnh hưởng đến họ như thế nào và cần được đào tạo mới và thường xuyên phù hợp với nhu cầu của họ; kể cả các hướng dẫn về vệ sinh.

Quy định chung

- 2.1. Nhà sản xuất cần có đủ nhân viên có trình độ chuyên môn cũng như kinh nghiệm thực tế cần thiết. Trách nhiệm giao cho mỗi cá nhân không nên quá nhiều khiến có thể dẫn đến nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm.
- 2.2. Nhà sản xuất phải có một sơ đồ tổ chức. Tất cả các cán bộ có trách nhiệm đều phải có bản mô tả công việc cụ thể và phải được giao quyền thích hợp để thực hiện các trách nhiệm đó. Nhiệm vụ của họ có thể được uỷ quyền cho các cán bộ cấp phó có trình độ đạt yêu cầu. Không nên có những thiếu hụt cũng như sự chồng chéo thiếu lý giải trong trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng GMP.

Nhân viên chủ chốt

- 2.3. Nhân viên chủ chốt bao gồm trưởng bộ phận sản xuất, trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng và người được uỷ quyền, nếu ít nhất một trong số những người này không chịu trách nhiệm về xuất các sản phẩm. Những vị trí chủ chốt thường do nhân viên chính thức đảm nhiệm. Các vị trí trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng cần độc lập với nhau. Trong các công ty lớn, có thể cần phải uỷ quyền một số chức năng được đề cập trong các điểm 2.5, 2.6, 2.7.
- 2.4.
- 2.5. Trưởng bộ phận sản xuất nhìn chung có những trách nhiệm sau:
 - i) đảm bảo sản phẩm được sản xuất và bảo quản theo đúng hồ sơ tài liệu phù hợp để có được chất lượng yêu cầu;
 - ii) phê duyệt các hướng dẫn liên quan đến thao tác sản xuất và đảm bảo chúng được thực hiện một cách nghiêm ngặt;
 - iii) đảm bảo hồ sơ sản xuất được đánh giá và ký bởi một người được giao nhiệm vụ này trước khi chúng được gửi tới bộ phận kiểm tra chất lượng;
 - iv) kiểm tra việc bảo trì nhà xưởng và máy móc thiết bị liên quan đến sản xuất;
 - v) đảm bảo rằng việc thẩm định phù hợp được thực hiện;

- vi) đảm bảo rằng việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên được thực hiện và việc đào tạo được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu.

2.6. Trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng nhìn chung có những trách nhiệm sau:

- i) duyệt hoặc loại bỏ nếu thấy phù hợp, nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm;
- ii) đánh giá hồ sơ lô;
- iii) đảm bảo tất cả các phép thử cần thiết đều được thực hiện;
- iv) phê duyệt các tiêu chuẩn, hướng dẫn lấy mẫu, phương pháp thử, và các quy trình kiểm tra chất lượng khác;
- v) phê duyệt và theo dõi việc kiểm nghiệm theo hợp đồng;
- vi) kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở, nhà xưởng và máy móc thiết bị;
- vii) đảm bảo các thẩm định phù hợp được thực hiện;
- viii) đảm bảo việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên bộ phận kiểm tra chất lượng được thực hiện và việc đào tạo được điều chỉnh cho phù hợp với nhu cầu.

Trách nhiệm khác của bộ phận kiểm tra chất lượng được tóm tắt trong chương 6.

2.7. Nói chung, các vị trí trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng có một số trách nhiệm chung, hoặc cùng thực hiện một số công việc liên quan đến chất lượng. Tùy thuộc vào luật pháp quốc gia, những trách nhiệm này có thể bao gồm:

- phê duyệt quy trình thao tác bằng văn bản và các tài liệu khác, kể cả các sửa đổi;
- theo dõi và kiểm soát môi trường sản xuất;
- bảo đảm vấn đề vệ sinh trong nhà máy;
- thẩm định quy trình;
- đào tạo;
- phê duyệt và theo dõi nhà cung cấp nguyên vật liệu;
- phê duyệt và theo dõi nhà sản xuất theo hợp đồng;
- quy định và theo dõi điều kiện bảo quản của nguyên vật liệu và sản phẩm;
- thực hiện và đánh giá các kiểm soát trong quá trình;
- lưu giữ hồ sơ;
- theo dõi việc tuân thủ quy định về GMP;

- kiểm tra, điều tra và lấy mẫu, nhằm theo dõi các yếu tố có thể có ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm.

Đào tạo

- 2.8. Nhà sản xuất cần tổ chức đào tạo cho tất cả nhân viên có nhiệm vụ trong khu vực sản xuất và phòng kiểm tra chất lượng (kể cả nhân viên kỹ thuật, bảo dưỡng và làm vệ sinh), và những nhân viên khác có ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.
- 2.9. Bên cạnh việc đào tạo cơ bản về lý thuyết và thực hành GMP, nhân viên mới tuyển cần được đào tạo về những vấn đề phù hợp với nhiệm vụ được giao. Việc đào tạo phải liên tục, và hiệu quả đào tạo phải được đánh giá định kỳ. Chương trình đào tạo cần phải phù hợp, được phê duyệt chính thức bởi trưởng bộ phận sản xuất hay trưởng bộ phận đảm bảo chất lượng. Hồ sơ đào tạo cần phải được lưu giữ.
- 2.10. Nhân viên làm việc trong những khu vực có nguy cơ bị tạp nhiễm, ví dụ khu vực sạch hoặc những khu vực xử lý các nguyên vật liệu có hoạt tính cao, độc, lây nhiễm hoặc dễ gây dị ứng, cần được đào tạo chuyên sâu.
- 2.11. Khách tham quan và nhân viên chưa qua đào tạo tốt nhất là không nên cho vào khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không tránh được việc này họ phải được thông báo trước những thông tin có liên quan, đặc biệt là về vệ sinh cá nhân và được trang bị các trang phục bảo hộ cần thiết. Cần giám sát họ chặt chẽ.
- 2.12. Khái niệm đảm bảo chất lượng và tất cả các biện pháp có khả năng nâng cao nhận thức và việc thực hiện đảm bảo chất lượng cần được bàn luận thấu đáo trong các khoá đào tạo.

Vệ sinh cá nhân

- 2.13. Chương trình vệ sinh cụ thể cần được thiết lập và phù hợp với các yêu cầu khác nhau trong phạm vi nhà máy. Chương trình cần bao gồm quy trình liên quan tới sức khỏe, các thực hành vệ sinh, và trang phục của nhân viên. Những quy trình này phải được tất cả nhân viên trong khu vực sản xuất và khu kiểm tra hiểu và làm theo một cách nghiêm ngặt. Chương trình vệ sinh phải được nhà quản lý khuyến khích cổ vũ và cần được bàn luận thấu đáo trong các khoá đào tạo.
- 2.14. Tất cả nhân viên được tuyển đều phải kiểm tra sức khỏe. Việc tuyển mộ theo vị trí sản xuất, điều kiện sức khỏe có liên quan đến chất lượng sản phẩm và trình độ sản xuất. Sau lần kiểm tra sức khỏe lần đầu, các lần khám khác được thực hiện khi cần thiết.
- 2.15. Thực hiện từng bước nhằm đảm bảo phù hợp với thực tế là những người mắc bệnh truyền nhiễm và người có vết thương hở trên bề mặt cơ thể không được phép tham gia sản xuất dược phẩm.
- 2.16. Mọi nhân viên vào khu vực sản xuất cần mặc quần áo bảo hộ phù hợp với thao tác sản xuất sẽ thực hiện.

- 2.17. Không được phép ăn, uống, nhai, hút thuốc, hay trữ thực phẩm, đồ uống và thuốc hút cũng như thuốc chữa bệnh của cá nhân trong khu vực sản xuất và khu vực bảo quản. Nhìn chung, các hành vi không vệ sinh ở trong khu sản xuất hay các khu vực khác có thể gây ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm đều bị ngăn cấm.
- 2.18. Nhân viên vận hành cần tránh tiếp xúc trực tiếp bằng tay với sản phẩm hở và bất kỳ phần thiết bị nào có tiếp xúc với sản phẩm.
- 2.19. Nhân viên phải được hướng dẫn để sử dụng các phương tiện vệ sinh tay.
- 2.20. Tất cả yêu cầu cụ thể đối với sản xuất những nhóm sản phẩm đặc biệt được đề cập trong hướng dẫn bổ sung, ví dụ như sản phẩm vô trùng.

CHƯƠNG 3:

NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ

Nguyên tắc.

Nhà xưởng và thiết bị phải có vị trí, được thiết kế, xây dựng, sửa chữa và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác sản xuất sẽ diễn ra. Bố trí mặt bằng và thiết kế của nhà xưởng phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và đảm bảo làm vệ sinh cũng như bảo dưỡng có hiệu quả để tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi hoặc rác, và nói chung là bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào tới chất lượng sản phẩm.

Nhà xưởng

Quy định chung

- 3.1. Nhà xưởng phải được đặt trong một môi trường cùng với các biện pháp bảo vệ quá trình sản xuất để giảm tối đa nguy cơ tạp nhiễm đối với nguyên liệu hoặc sản phẩm.
- 3.2. Nhà xưởng cần được bảo dưỡng cẩn thận, phải đảm bảo các hoạt động bảo dưỡng và sửa chữa không là nguy cơ cho chất lượng sản phẩm. Nhà xưởng phải được làm vệ sinh và tẩy trùng nếu cần theo các quy trình chi tiết bằng văn bản.
- 3.3. Ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và việc thông gió phải phù hợp sao cho chúng không có ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp tới dược phẩm trong khi sản xuất và bảo quản, hoặc ảnh hưởng đến việc vận hành chính xác của máy móc thiết bị.
- 3.4. Nhà xưởng phải được thiết kế và trang bị sao cho có thể bảo vệ tối đa khỏi sự xâm nhập của côn trùng hoặc các động vật khác.
- 3.5. Cần thực hiện các bước để tránh sự ra vào của những người không được uỷ quyền. Khu vực sản xuất, bảo quản và kiểm tra chất lượng không phải là đường đi của những người không làm việc ở đó.

Khu vực sản xuất

- 3.6. Để hạn chế tối đa nguy cơ gây nguy hiểm nghiêm trọng cho sức khỏe do sản phẩm bị nhiễm chéo, cần có nhà xưởng chuyên biệt và khép kín cho việc sản xuất những dược phẩm đặc biệt, ví dụ những nguyên vật liệu dễ gây dị ứng (ví dụ penicillin), hoặc sinh phẩm (ví dụ các sinh vật sống). Việc sản xuất thêm một số sản phẩm khác, ví dụ một số kháng sinh, hóc môn, chất độc tế bào và những sản phẩm không phải dược phẩm, không nên tiến hành trong cùng một nhà xưởng. Đối với các sản phẩm này, trong những trường hợp ngoại lệ, có thể chấp nhận nguyên tắc sản xuất theo chiến dịch trong cùng nhà xưởng với điều kiện là phải đặc biệt thận trọng và có tiến hành các thẩm định cần thiết. Việc sản xuất các thuốc độc chuyên ngành, ví dụ như thuốc diệt côn trùng hoặc thuốc diệt cỏ, không được phép tiến hành ở nhà xưởng dành cho sản xuất dược phẩm.

- 3.7. Mặt bằng nhà xưởng phải được bố trí sao cho việc sản xuất được thực hiện trong những khu vực tiếp nối nhau, theo một trật tự hợp lý tương ứng với trình tự của các hoạt động sản xuất và tương ứng với mức độ sạch cần thiết.
- 3.8. Phải có đủ diện tích làm việc và bảo quản trong quá trình sản xuất để có thể đặt máy móc thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, sao cho hạn chế tối đa nguy cơ lẫn lộn giữa các sản phẩm hoặc các thành phần của sản phẩm, tránh nhiễm chéo, và giảm tối đa nguy cơ bỏ sót hoặc áp dụng sai bất kỳ một bước sản xuất hay kiểm tra nào.
- 3.9. Ở những nơi nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói trực tiếp và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, bề mặt bên trong (của tường, sàn và trần nhà) phải nhẵn và không có kẽ nứt cũng như chỗ nổi hờ, không được sinh ra các hạt tiểu phân, cho phép làm vệ sinh, và tẩy trùng nếu cần, dễ dàng và có hiệu quả.
- 3.10. Các ống dẫn, máng đèn, các điểm thông gió và các dịch vụ khác phải được thiết kế và lắp đặt sao cho tránh tạo ra các hốc khó làm vệ sinh. Khi bảo dưỡng, cần tiếp cận những dịch vụ này từ bên ngoài khu vực sản xuất, nếu được.
- 3.11. Các đường thoát nước phải đủ lớn, và có rãnh ống xi phông để tránh trào ngược. Nếu có thể, cần tránh đường thoát nước hở. Nhưng nếu cần thiết phải có thì nên xây nông để dễ làm vệ sinh và tẩy trùng.
- 3.12. Khu vực sản xuất phải được thông gió tốt, có thiết bị kiểm soát không khí (bao gồm nhiệt độ và, nếu cần độ ẩm và thiết bị lọc) phù hợp với các sản phẩm đang được sản xuất, phù hợp với hoạt động sản xuất và với môi trường bên ngoài.
- 3.13. Việc cân nguyên vật liệu ban đầu cần được thực hiện ở khu cân riêng biệt được thiết kế cho mục đích này.
- 3.14. Trong trường hợp bụi phát sinh (ví dụ khi lấy mẫu, cân, trộn và các thao tác chế biến đóng gói sản phẩm khô), phải thực hiện các qui định đặc biệt để ngăn ngừa tạp nhiễm và dễ dàng làm vệ sinh.
- 3.15. Khu vực xưởng đóng gói dược phẩm phải được thiết kế và bố trí đặc biệt để tránh lẫn lộn và nhiễm chéo.
- 3.16. Khu vực sản xuất phải đủ sáng, đặc biệt ở những nơi thực hiện việc kiểm tra bằng mắt thường trong quá trình sản xuất.
- 3.17. Các kiểm tra trong quá trình có thể được thực hiện trong khu vực sản xuất nếu chúng không gây ra bất kỳ nguy cơ nào đối với sản xuất.

Khu vực bảo quản

- 3.18. Khu vực bảo quản phải đủ rộng, cho phép bảo quản có trật tự nhiều loại nguyên vật liệu và sản phẩm: nguyên liệu ban đầu và nguyên vật liệu bao

gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm đã được phép xuất, bị loại, bị trả về hay sản phẩm thu hồi.

- 3.19. Khu vực bảo quản phải được thiết kế hoặc điều chỉnh để đảm bảo điều kiện bảo quản tốt. Đặc biệt là phải sạch sẽ, khô ráo, đủ ánh sáng và duy trì ở nhiệt độ chấp nhận được. Trong khu vực cần điều kiện bảo quản đặc biệt (ví dụ như về nhiệt độ, độ ẩm) thì phải đảm bảo các điều kiện này, có kiểm tra, theo dõi và ghi chép lại một cách thích hợp.
- 3.20. Khu vực nhận và xuất hàng phải bố trí riêng biệt và bảo vệ được nguyên vật liệu và sản phẩm trước thời tiết. Khu vực nhận phải được thiết kế và trang bị cho phép các thùng nguyên liệu được làm sạch nếu cần trước khi bảo quản.
- 3.21. Khi biệt trữ được bảo đảm bằng cách bảo quản ở những khu vực riêng biệt, những khu vực này phải có biển hiệu rõ ràng và chỉ những người có thẩm quyền mới được phép ra vào. Nếu sử dụng một hệ thống khác để thay thế biệt trữ cơ học hệ thống đó phải đảm bảo an toàn ở mức tương đương.
- 3.22. Thường cần phải có khu vực riêng để lấy mẫu nguyên liệu ban đầu. Nếu lấy mẫu ở ngay khu vực bảo quản, phải tiến hành sao cho có thể tránh được tạp nhiễm hay nhiễm chéo.
- 3.23. Cần có khu vực bảo quản tách riêng nguyên vật liệu và sản phẩm bị loại, thu hồi hoặc bị trả về.
- 3.24. Những nguyên vật liệu hoặc sản phẩm có hoạt tính cao phải được bảo quản ở khu vực an toàn và được bảo vệ.
- 3.25. Nguyên vật liệu bao gói in sẵn được coi là rất quan trọng trong việc đảm bảo được phẩm đúng với nội dung trên nhãn, cần đặc biệt chú ý đến việc bảo quản an toàn những nguyên vật liệu này.

Khu vực kiểm tra chất lượng

- 3.26. Thông thường, phòng kiểm nghiệm phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Điều này đặc biệt quan trọng đối với phòng kiểm nghiệm để kiểm soát sinh học, vi sinh, hoặc thử đồng vị phóng xạ, chúng cũng phải cách biệt nhau.
- 3.27. Phòng kiểm nghiệm phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành tại đó. Cần có đủ diện tích để tránh lẫn lộn và nhiễm chéo. Cần có đủ diện tích phù hợp để bảo quản mẫu và hồ sơ.
- 3.28. Có thể cần có phòng riêng cho dụng cụ thí nghiệm nhạy cảm để bảo vệ chúng khỏi bị rung động, nhiễu điện từ, độ ẩm.
- 3.29. Có yêu cầu đặc biệt cần thiết cho các phòng kiểm nghiệm xử lý các chất đặc biệt như mẫu sinh học hay mẫu phóng xạ

Khu phụ

- 3.30. Các phòng vệ sinh và nghỉ giải lao phải tách biệt khỏi các khu khác.

- 3.31. Phòng thay và giữ quần áo, khu vực tắm rửa và vệ sinh phải dễ dàng tiếp cận và phù hợp với số người sử dụng. Nhà vệ sinh không được thông trực tiếp với khu vực sản xuất và bảo quản.
- 3.32. Nếu điều kiện cho phép, xưởng bảo dưỡng nên tách khỏi khu vực sản xuất. Trường hợp có để phụ tùng và dụng cụ trong khu vực sản xuất, phải để trong phòng hoặc tủ có khoá dành riêng cho mục đích đó.
- 3.33. Nhà nuôi động vật phải cách ly tốt khỏi các khu vực khác, với lối ra vào riêng (lối vào chỉ riêng cho động vật) và thiết bị xử lý không khí riêng.

Máy móc thiết bị

- 3.34. Máy móc thiết bị sản xuất phải được thiết kế, bố trí và bảo dưỡng phù hợp với mục đích sử dụng.
- 3.35. Thao tác bảo dưỡng và sửa chữa không được gây ra bất kỳ mối nguy hiểm nào đối với chất lượng của sản phẩm
- 3.36. Máy móc thiết bị sản xuất phải được thiết kế sao cho làm vệ sinh dễ dàng và cẩn thận. Chúng cần được làm sạch theo quy trình chi tiết và chỉ được bảo quản ở điều kiện sạch sẽ và khô ráo.
- 3.37. Máy móc thiết bị rửa và làm vệ sinh phải được lựa chọn và sử dụng sao cho không trở thành nguồn gây tạp nhiễm.
- 3.38. Máy móc thiết bị phải được lắp đặt sao cho hạn chế được nguy cơ sai sót hoặc tạp nhiễm.
- 3.39. Máy móc thiết bị sản xuất không được gây độc hại cho sản phẩm. Những bộ phận của máy móc thiết bị sản xuất có tiếp xúc với sản phẩm không được gây phản ứng, tạo ra thêm chất hay hấp thu chất ở mức độ có thể ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm và không gây bất kỳ nguy hiểm nào.
- 3.40. Phải có cân và thiết bị đo lường có khoảng và độ chính xác phù hợp cho hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng.
- 3.41. Đo lường, cân, ghi hồ sơ và thiết bị kiểm tra phải được hiệu chuẩn và kiểm tra định kỳ đều đặn bằng phương pháp thích hợp. Phải duy trì việc ghi chép đầy đủ các thử nghiệm.
- 3.42. Các đường ống cố định cần được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ nội dung bên trong, hướng dòng chảy, nếu thích hợp.
- 3.43. Đường ống vận chuyển nước cất, khử ion hoá được thực hiện, và nếu thích hợp, các đường ống nước khác cần làm vệ sinh theo quy trình nói chi tiết các giới hạn hành động đối với nhiễm vi sinh và các biện pháp cần thực hiện.
- 3.44. Máy móc bị hỏng cần được đưa ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Hoặc ít nhất thiết bị cũng phải được dán nhãn ghi rõ là đã hỏng.

CHƯƠNG 4:

HỒ SƠ TÀI LIỆU

Nguyên tắc.

Hồ sơ tài liệu tốt là một phần thiết yếu của hệ thống đảm bảo chất lượng. Hồ sơ tài liệu viết rõ ràng ngăn ngừa sai sót do truyền đạt bằng lời nói và cho phép truy soát lịch sử của lô. Tiêu chuẩn, công thức nhà sản xuất và các hướng dẫn, quy trình và tài liệu không bị sai sót, và phải có thành văn bản. Tính rõ ràng của hồ sơ là hết sức quan trọng.

Quy định chung

- 4.1. *Tiêu chuẩn* mô tả chi tiết các yêu cầu mà sản phẩm hoặc nguyên vật liệu được sử dụng hoặc thu được trong quá trình sản xuất phải đạt được. Tiêu chuẩn được dùng làm cơ sở để đánh giá chất lượng.

Công thức nhà sản xuất, quy trình và hướng dẫn đóng gói đề cập đến tất cả nguyên vật liệu ban đầu sử dụng và trình bày tất cả quy trình chế biến và các thao tác đóng gói

Các quy trình đưa ra các chỉ dẫn cho việc thực hiện các thao tác ví dụ như làm vệ sinh, quần áo, kiểm soát môi trường, lấy mẫu, các thử nghiệm, vận hành thiết bị.

Tài liệu hồ sơ đề cập lịch sử của mỗi lô sản phẩm, bao gồm cả phân phối và những bối cảnh khác có liên quan đến chất lượng của sản phẩm cuối.

- 4.2. Hồ sơ tài liệu cần được thiết kế, soạn thảo, rà soát và phân phát một cách thận trọng. Hồ sơ tài liệu phải tuân thủ các phần có liên quan của giấy phép sản xuất và hồ sơ lưu hành.
- 4.3. Hồ sơ tài liệu phải được người có thẩm quyền phù hợp phê duyệt, ký và ghi ngày tháng.
- 4.4. Hồ sơ tài liệu phải có nội dung rõ ràng: nêu rõ tiêu đề, bản chất và mục đích của hồ sơ. Phải trình bày có trật tự và dễ kiểm tra. Những tài liệu sao chụp phải rõ ràng và dễ đọc. Khi sao chụp các tài liệu gốc để có tài liệu làm việc không được có sai sót trong quá trình sao chụp.
- 4.5. Hồ sơ tài liệu phải thường xuyên được rà soát và cập nhật. Khi một tài liệu đã được sửa đổi, cần phải có hệ thống ngăn ngừa việc vô ý sử dụng những phiên bản cũ.
- 4.6. Hồ sơ tài liệu không được viết bằng tay; nhưng những hồ sơ tài liệu đòi hỏi phải nhập số liệu, thì số liệu nhập phải rõ ràng, dễ đọc và không tẩy xóa được. Cần có đủ khoảng trống cho việc nhập số liệu đó.
- 4.7. Bất kỳ thay đổi nào đối với một tài liệu cũng phải được ký và ghi ngày; việc thay đổi phải bảo đảm có thể đọc được thông tin cũ. Khi cần phải ghi lại cả lý do thay đổi.
- 4.8. Cần lập hồ sơ hoặc hoàn tất hồ sơ khi tiến hành bất kỳ hoạt động nào sao cho mọi hoạt động quan trọng liên quan đến sản xuất được phẩm đều có

thể truy ngược lại được. Hồ sơ sổ sách phải được lưu giữ cho đến ít nhất một năm sau khi thành phẩm liên quan hết hạn.

- 4.9. Số liệu có thể được ghi lại bằng hệ thống xử lý số liệu điện tử hoặc cách ghi hình hoặc các phương tiện đáng tin cậy khác. Cần phải có quy trình chi tiết liên quan đến hệ thống sử dụng và phải kiểm tra độ chính xác của số liệu ghi chép. Nếu hồ sơ tài liệu được xử lý bằng phương pháp xử lý số liệu điện tử, chỉ có người được uỷ quyền mới được phép nhập hoặc thay đổi số liệu trong máy tính, và luôn phải có một hồ sơ ghi lại các thay đổi hay xoá bỏ đó. Phải hạn chế truy cập bằng cách sử dụng mật khẩu hoặc các biện pháp khác và việc nhập các số liệu quan trọng cần được kiểm tra một cách độc lập. Hồ sơ lô được lưu trên máy tính phải được bảo vệ bằng cách sao lại sang băng từ, vi phim, in ra giấy, hoặc các biện pháp khác. Điều đặc biệt quan trọng là trong thời gian lưu giữ, số liệu phải luôn sẵn sàng khi cần truy cập.

Những hồ sơ tài liệu cần thiết

Tiêu chuẩn

- 4.10. Cần có các tiêu chuẩn được phê duyệt phù hợp và ghi ngày tháng đối với nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói và thành phẩm; nếu được cần có tiêu chuẩn cho cả sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.

Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói

- 4.11. Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu, bao bì sơ cấp và bao bì có in ấn bao gồm, nếu thích hợp:
- a. mô tả đối với nguyên vật liệu, trong đó có:
 - tên được đặt và mã số nội bộ;
 - tham chiếu đến chuyên luận của dược điển, nếu có
 - nhà cung cấp được phê chuẩn và nếu có thể nhà sản xuất gốc của sản phẩm;
 - một mẫu bao bì có in ấn;
 - b. hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;
 - c. các yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép.
 - d. điều kiện bảo quản và các thận trọng;
 - e. thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm nghiệm lại.

Tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

- 4.12. Cần có tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm. Nếu sản phẩm đó được mua hay gửi đi, hoặc nếu số liệu thu được từ sản phẩm trung gian được dùng để đánh giá thành phẩm. Các tiêu chuẩn phải tương

tự như tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm, nếu phù hợp.

Tiêu chuẩn thành phẩm

4.13. Tiêu chuẩn thành phẩm cần có:

- tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có;
- công thức hoặc tham chiếu công thức;
- mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói;
- hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;
- yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép;
- điều kiện bảo quản và các thận trọng đặc biệt trong xử lý nếu có;
- tuổi thọ.

Công thức sản xuất và hướng dẫn chế biến

4.14. Cần có công thức nhà sản xuất và hướng dẫn quá trình được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm và mỗi cỡ lô sản xuất; Chúng được kết hợp trong một hồ sơ.

Công thức nhà sản xuất cần có:

- a. tên sản phẩm, có mã tham khảo của sản phẩm liên quan đến tiêu chuẩn của nó;
- b. mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và cỡ lô;
- c. danh mục các nguyên liệu ban đầu được sử dụng, lượng của mỗi chất, được mô tả bằng tên và ký hiệu tham khảo thống nhất cho loại nguyên liệu đó; cần nêu rõ chất nào sẽ bị mất đi trong quá trình chế biến;
- d. công bố sản lượng thành phẩm dự kiến và giới hạn cho phép, và sản lượng sản phẩm trung gian, nếu có.

4.15. Hướng dẫn quá trình cần có:

- a) nêu địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu;
- b) các phương pháp, hoặc tham chiếu phương pháp, được sử dụng để chuẩn bị và vận hành các máy móc thiết bị quan trọng (ví dụ như làm vệ sinh, lắp đặt, hiệu chuẩn, vô trùng);
- c) hướng dẫn chế biến chi tiết lần lượt từng bước (ví dụ: kiểm tra nguyên vật liệu, xử lý sơ bộ, trình tự thêm các nguyên vật liệu, thời gian trộn, nhiệt độ);
- d) hướng dẫn đối với các kiểm tra trong quá trình sản xuất và các giới hạn tương ứng;

- e) nếu cần, quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn và các điều kiện bảo quản đặc biệt;
- f) những điều cần đặc biệt thận trọng.

Hướng dẫn đóng gói

4.16. Cần có các hướng dẫn đóng gói chính thức được phê duyệt cho mỗi sản phẩm, quy cách đóng gói và dạng đóng gói. Các hướng dẫn thường bao gồm, hoặc có tham chiếu, những nội dung sau:

- a) tên sản phẩm;
- b) mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và đường sử dụng nếu có;
- c) quy cách đóng gói được nêu bằng số lượng, trọng lượng, hoặc thể tích sản phẩm trong bao bì ngoài cùng;
- d) danh mục đầy đủ tất cả các nguyên vật liệu bao gói cần cho một cỡ lô chuẩn, bao gồm số lượng, cỡ, và dạng, có mã hoặc số tham khảo liên quan đến tiêu chuẩn cho mỗi loại nguyên vật liệu bao gói;
- e) nếu phù hợp, có ví dụ hoặc bản sao của nguyên vật liệu có in ấn có liên quan và mẫu của chúng, trên đó chỉ rõ chỗ nào ghi số lô và ngày hết hạn;
- f) các thận trọng đặc biệt cần được thực hiện, kể cả phải kiểm tra kỹ khu vực và thiết bị đóng gói nhằm đảm bảo đã dọn quang đây chuyên trước và sau khi thực hiện hoạt động đóng gói;
- g) mô tả thao tác đóng gói, bao gồm cả những thao tác phụ trợ quan trọng, và máy móc thiết bị sử dụng;
- h) chi tiết những lần kiểm tra trong quá trình đóng gói, có hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn cho phép.

Hồ sơ chế biến lô

4.17. Cần lưu giữ hồ sơ chế biến lô cho mỗi một lô sản xuất. Hồ sơ cần dựa trên những phần liên quan trong công thức nhà sản xuất và quy trình hướng dẫn đã được duyệt hiện sử dụng. Phương pháp chuẩn bị hồ sơ cần được thiết kế sao cho tránh được những sai sót trong sao chép. Hồ sơ cần có số của lô đang được sản xuất.

Trước khi bắt đầu chế biến, cần kiểm tra để đảm bảo máy móc thiết bị và nơi sản xuất không còn những sản phẩm, hồ sơ tài liệu hoặc nguyên vật liệu từ lô trước không cần thiết cho quy trình chế biến hiện tại, và máy móc thiết bị đã sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng.

Trong khi pha chế, cần ghi lại những thông tin sau vào thời điểm tiến hành mỗi thao tác, và sau khi hoàn thành hồ sơ ghi chép phải được đề ngày tháng và do người chịu trách nhiệm pha chế ký tên:

- a. tên sản phẩm;

- b. ngày và giờ bắt đầu, ngày giờ thực hiện các công đoạn trung gian chính, và ngày giờ hoàn thành việc sản xuất;
- c. tên người chịu trách nhiệm ở mỗi công đoạn sản xuất;
- d. chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở mỗi bước sản xuất chính và, nếu phù hợp, của người kiểm tra mỗi thao tác (ví dụ khi cân);
- e. số lô và/hoặc số kiểm soát phân tích và khối lượng thực tế của mỗi nguyên liệu ban đầu (kể cả số lô và khối lượng của nguyên liệu phục hồi hoặc tái chế cho thêm vào);
- f. bất kỳ thao tác chế biến liên quan nào, và những máy móc thiết bị chính được sử dụng;
- g. bản ghi các kiểm tra trong quá trình sản xuất đã thực hiện, chữ ký tắt của người thực hiện, và kết quả;
- h. lượng sản phẩm có được ở mỗi công đoạn sản xuất trọng tâm
- i. ghi chú về những sự cố đặc biệt, nêu rõ chi tiết, có chữ ký duyệt những sai lệch so với công thức sản xuất và quá trình hướng dẫn.

Hồ sơ đóng gói lô

4.18. Cần lưu giữ hồ sơ đóng gói lô cho mỗi lô hoặc một phần của lô đã chế biến. Hồ sơ này cần dựa trên các phần liên quan của hướng dẫn đóng gói, và cần có phương pháp chuẩn bị các hồ sơ này để tránh những sai sót trong sao chép. Các bản ghi nên kèm theo số lô, lượng bán thành phẩm chờ đóng gói cũng như số lô và lượng thành phẩm dự kiến sẽ thu được.

Trước khi bắt đầu bất kỳ thao tác đóng gói nào, cần kiểm tra để đảm bảo máy móc thiết bị và nơi đóng gói không còn sản phẩm đóng gói trước đó, tài liệu, hoặc nguyên vật liệu không cần thiết cho thao tác đóng gói hiện tại, và máy móc thiết bị đã sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng.

Cần ghi chép lại những thông tin sau đây vào thời điểm thực hiện mỗi thao tác, cần ghi rõ ngày và chữ ký của người chịu trách nhiệm với thao tác đóng gói:

- a. tên sản phẩm
- b. ngày và giờ thực hiện thao tác đóng gói;
- c. tên người chịu trách nhiệm tiến hành các thao tác đóng gói;
- d. chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở các bước chính;
- e. các bản ghi kiểm tra nhận dạng và kiểm tra việc tuân thủ theo hướng dẫn đóng gói, kể cả các kết quả kiểm tra trong quá trình đóng gói;
- f. chi tiết các thao tác đóng gói đã thực hiện, có nêu cả máy móc thiết bị và dây chuyền đóng gói đã sử dụng;
- g. bất cứ khi nào có thể, lưu lại mẫu bao bì in sẵn, kể cả mẫu được duyệt để đem in đối với số lô, ngày hết hạn và bất kỳ thông tin in thêm nào;

- h. ghi chú về bất kỳ sự cố đặc biệt nào, bao gồm chi tiết những sai lệch so với hướng dẫn đóng gói, có văn bản phê duyệt của người có thẩm quyền;
- i. số lượng và số tham khảo hay nhận dạng của tất cả bao bì in sẵn và bán thành phẩm đã xuất ra đóng gói, đã đóng gói, đã huỷ hoặc đã trả về kho, và số lượng sản phẩm có được để có thể đối chiếu đầy đủ.

Quy trình và hồ sơ ghi chép

Tiếp nhận

- 4.19. Cần có quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ về việc tiếp nhận từng chuyển hàng nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói sơ cấp hoặc bao bì có in ấn.
- 4.20. Hồ sơ nhận hàng cần có:
 - a. tên nguyên vật liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;
 - b. tên nội bộ và/hoặc mã nguyên vật liệu (nếu khác so với tên ở mục a);
 - c. ngày nhận;
 - d. tên nhà cung cấp, và nếu có thể, tên nhà sản xuất;
 - e. số lô hoặc số tham khảo của nhà sản xuất;
 - f. tổng khối lượng, và số thùng hàng đã nhận;
 - g. số lô quy định sau khi nhận;
 - h. bất kỳ nhận xét có liên quan nào khác (ví dụ tình trạng thùng hàng, v.v.)
- 4.21. Cần có các quy trình bằng văn bản cho việc dán nhãn, biệt trữ, và bảo quản nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói và các nguyên vật liệu khác, nếu phù hợp.

Lấy mẫu

- 4.22. Cần có quy trình bằng văn bản cho việc lấy mẫu, trong đó chỉ rõ người được uỷ quyền lấy mẫu, phương pháp và thiết bị lấy mẫu, số lượng mẫu lấy và các thận trọng cần tuân thủ để tránh tạp nhiễm cho nguyên vật liệu hoặc làm mất phẩm chất nguyên vật liệu (xem chương 6, mục 13)

Thử nghiệm

- 4.23. Cần có quy trình bằng văn bản cho việc kiểm nghiệm nguyên vật liệu và sản phẩm ở mỗi công đoạn khác nhau trong quá trình sản xuất, trong đó mô tả phương pháp và thiết bị sử dụng. Phải ghi lại cả các thử nghiệm đã tiến hành (xem chương 6, mục 17)

Khác

- 4.24. Các quy trình bằng văn bản về việc cho xuất xưởng hoặc loại bỏ cần có đối với các nguyên liệu và sản phẩm, đặc biệt trường hợp xuất xưởng

thành phẩm để bán thì phải có chữ ký của người được uỷ quyền được chỉ định làm việc này.

- 4.25. Nếu cần thiết hồ sơ phân phối lô sản phẩm được lưu giữ để dễ dàng thu hồi lô (xem chương 8)
- 4.26. Cần có quy trình bằng văn bản và hồ sơ ghi chép lại mỗi hoạt động đã tiến hành hoặc, các kết luận đã có đối với:
 - Thẩm định;
 - Việc lắp đặt và hiệu chuẩn máy móc thiết bị;
 - Việc bảo dưỡng, làm vệ sinh và khử trùng;
 - Những vấn đề nhân sự bao gồm đào tạo, trang phục và vệ sinh;
 - Việc theo dõi môi trường;
 - Việc kiểm soát côn trùng;
 - Khiếu nại;
 - Thu hồi;
 - Những trường hợp bị trả lại.
- 4.27. Quy trình thao tác rõ ràng cần có cho các phần/công đoạn sản xuất chính và thiết bị thử nghiệm.
- 4.28. Cần lưu giữ sổ sách có ghi chép về việc thẩm định, hiệu chuẩn, bảo dưỡng, làm vệ sinh, hoặc sửa chữa các máy móc thiết bị chính và quan trọng, nếu phù hợp có ghi ngày tháng và tên người thực hiện những công việc đó.
- 4.29. Cần lưu giữ sổ sách ghi chép theo thứ tự thời gian việc sử dụng các máy móc thiết bị chính và quan trọng cũng như khu vực đã tiến hành chế biến sản phẩm.

CHƯƠNG 5:

SẢN XUẤT

Nguyên Tắc

Các thao tác sản xuất phải được thực hiện theo quy trình đã định rõ ràng; Chúng phải đáp ứng với các nguyên tắc “Thực hành tốt sản xuất thuốc” nhằm thu được những sản phẩm có chất lượng yêu cầu và phù hợp với giấy phép sản xuất và lưu hành

Quy định chung

- 5.1. Sản xuất phải được thực hiện và giám sát bởi người có thẩm quyền.
- 5.2. Tất cả các thao tác xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm, như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói, và phân phối đều phải thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và được ghi chép lại nếu cần thiết.
- 5.3. Tất cả nguyên liệu đầu vào phải được kiểm tra để đảm bảo chuyển hàng phù hợp với đơn đặt hàng. Bao bì phải được làm sạch, nếu cần, và được dán nhãn với các dữ liệu đã được qui định.
- 5.4. Bao bì hỏng và bất kỳ vấn đề nào có ảnh hưởng đến chất lượng nguyên liệu phải được điều tra, ghi chép và báo cáo với phòng kiểm tra chất lượng.
- 5.5. Ngay sau khi tiếp nhận hoặc chế biến, nguyên liệu đầu vào và thành phẩm phải được biệt trữ bằng các biện pháp vật lý hoặc biện pháp hành chính, cho đến khi chúng được xuất để sử dụng hoặc phân phối.
- 5.6. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm được mua phải được xử lý tại nơi tiếp nhận như xử lý nguyên liệu ban đầu .
- 5.7. Tất cả nguyên liệu và sản phẩm phải được bảo quản theo điều kiện thích hợp do nhà sản xuất qui định và theo trật tự để có thể phân tách lô và quay vòng hàng bảo quản trong kho.
- 5.8. Phải tiến hành kiểm tra về sản lượng và cân đối số lượng, khi cần, để đảm bảo không có sự khác biệt nằm ngoài giới hạn cho phép.
- 5.9. Không được tiến hành đồng thời hoặc liên tục các thao tác trên các sản phẩm khác nhau trong cùng phòng, trừ khi không có nguy cơ lẫn lộn hoặc nhiễm chéo.
- 5.10. ở tất cả các giai đoạn sản xuất, phải bảo vệ sản phẩm và nguyên liệu khỏi nguy cơ nhiễm khuẩn và các ô nhiễm khác.
- 5.11. Khi làm việc với nguyên liệu và sản phẩm khan, phải đặc biệt thận trọng để tránh phát sinh và phân tán bụi. Những biện pháp này phải đặc biệt được áp dụng khi xử lý các nguyên liệu có hoạt tính cao và dễ gây dị ứng.
- 5.12. Trong suốt thời gian chế biến, tất cả nguyên vật liệu, bao bì đựng bán thành phẩm, những máy móc thiết bị chính, và nếu được cả các phòng

được sử dụng, đều phải được dán nhãn hoặc nếu không phải có ký hiệu nhận dạng ghi tên sản phẩm hoặc nguyên vật liệu đang được chế biến, nồng độ (nếu thích hợp), và số lô. Nếu được nên nêu cả công đoạn sản xuất.

- 5.13. Nhãn được dán trên bao bì, thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng, không khó hiểu, và theo mẫu qui định của công ty. Sẽ rất hữu ích khi trên nhãn, có sử dụng các từ có màu sắc để thể hiện tình trạng của bao bì, thiết bị hoặc nhà xưởng (ví dụ: tình trạng biệt trữ, chấp nhận, bị loại, sạch, ...)
- 5.14. Phải tiến hành kiểm tra để đảm bảo rằng các đường ống và các bộ phận khác của máy móc thiết bị sử dụng để chuyển sản phẩm từ khu vực này sang khu vực khác được tiếp nối đúng cách.
- 5.15. Phải tránh bất kỳ sai khác nào so với hướng dẫn hoặc qui trình. Nếu có sự sai lệch, nó phải được chấp thuận bằng văn bản của người có thẩm quyền, với sự tham gia ý kiến của phòng kiểm tra chất lượng, khi thích hợp.
- 5.16. Việc ra vào nhà xưởng sản xuất cần hạn chế, chỉ cho người có trách nhiệm mới được ra vào.
- 5.17. Thông thường, những sản phẩm không phải là thuốc không được sản xuất ở cùng khu vực hoặc trên cùng máy móc thiết bị dùng để sản xuất được phẩm.

Đề phòng nhiễm chéo và nhiễm khuẩn trong sản xuất

- 5.18. Cần tránh để một nguyên liệu ban đầu hoặc một sản phẩm bị nhiễm do một nguyên liệu hay sản phẩm khác. Nguy cơ nhiễm chéo vô tình này có thể xảy ra do thiếu kiểm soát sự phân tán bụi, khí, hơi, bụi nước, hoặc vi sinh vật từ các nguyên vật liệu và sản phẩm trong quá trình sản xuất, từ dư chất bám lại trên máy móc thiết bị, từ trang phục và da của nhân viên vận hành, v.v. Mức độ nghiêm trọng của nguy cơ này thay đổi tùy thuộc vào loại yếu tố gây nhiễm và loại sản phẩm bị nhiễm. Trong số những yếu tố gây nhiễm nguy hiểm nhất có các nguyên liệu gây dị ứng, các chế phẩm sinh học có chứa các vi sinh vật sống, một số loại hóa môn, các chất độc tế bào, và các nguyên vật liệu có hoạt tính cao khác. Những sản phẩm khi bị tạp nhiễm dễ gây nguy hiểm nhất là những sản phẩm dùng đường tiêu truyền và những sản phẩm dùng với liều lớn và/hoặc lâu dài.
- 5.19. Cần tránh nhiễm chéo bằng các biện pháp kỹ thuật và tổ chức phù hợp, ví dụ:
 - a) Sản xuất ở các khu vực riêng biệt (yêu cầu cho những sản phẩm như penicillin, vaccine sống, các chế phẩm vi khuẩn sống và một số sinh phẩm khác), hoặc tiến hành sản xuất theo đợt (tách biệt bằng thời gian) sau đó được làm vệ sinh thích đáng;
 - b) Cung cấp các chốt gió, hệ thống thải không khí phù hợp;
 - c) Hạn chế tối đa nguy cơ tạp nhiễm gây ra do sự tái tuần hoàn hoặc tái lưu của không khí không qua xử lý hoặc xử lý chưa đảm bảo;

- d) Giữ trang phục bảo hộ ở trong khu vực chế biến các sản phẩm có nguy cơ nhiễm chéo đặc biệt cao;
 - e) Sử dụng các quy trình vệ sinh và khử nhiễm đã được đánh giá về hiệu quả, vì làm vệ sinh máy móc không sạch sẽ là nguồn gây nhiễm chéo phổ biến;
 - f) Sử dụng “hệ thống khép kín” trong sản xuất;
 - g) Kiểm tra dư chất và sử dụng nhãn ghi tình trạng vệ sinh trên máy móc.
- 5.20. Cần kiểm tra định kỳ các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của chúng theo các quy trình thao tác đã thiết lập.

Thẩm định

- 5.21. Các nghiên cứu thẩm định sẽ bổ sung cho thực hành tốt sản xuất thuốc và phải được tiến hành theo qui trình xác định. Kết quả và kết luận phải được ghi lại.
- 5.22. Khi bất kỳ một công thức sản xuất hoặc phương pháp chế biến mới được chấp nhận, phải tiến hành các bước để chứng minh tính phù hợp của chúng trong (cho) sản xuất thường quy. Một qui trình xác định, có sử dụng nguyên liệu và thiết bị cụ thể, sẽ sản xuất ra những sản phẩm có chất lượng ổn định theo yêu cầu.
- 5.23. Bất kỳ sự thay đổi có ý nghĩa đối với quá trình sản xuất, bao gồm cả bất kỳ thay đổi về thiết bị hoặc nguyên liệu có ảnh hưởng đến chất lượng và/hoặc độ lặp lại của quy trình đều phải được thẩm định.
- 5.24. Các quy trình và thủ tục cần định kỳ đánh giá lại để đảm bảo chúng vẫn có khả năng đạt được kết quả mong muốn.

Nguyên liệu ban đầu

- 5.25. Việc mua nguyên liệu ban đầu là một hoạt động quan trọng cần có sự tham gia của những nhân viên có hiểu biết sâu và toàn diện về sản phẩm của các nhà cung cấp.
- 5.26. Chỉ nên mua nguyên liệu ban đầu của những nhà cung cấp đã được duyệt, có tên trong tiêu chuẩn tương ứng, và nếu có thể, mua trực tiếp của hãng sản xuất. Khuyến nghị rằng các tiêu chuẩn do nhà sản xuất thiết lập cho nguyên liệu ban đầu nên được thảo luận với nhà cung cấp. Sẽ có lợi nếu tất cả những khía cạnh quan trọng trong sản xuất và kiểm tra chất lượng nguyên liệu ban đầu, kể cả các yêu cầu về xử lý, dán nhãn, và đóng gói, cũng như quy trình khiếu nại và loại bỏ, đều được thảo luận với nhà sản xuất và nhà cung cấp.
- 5.27. Với mỗi chuyển hàng, các thùng hàng ít nhất phải được kiểm tra về tính toàn vẹn của bao bì và niêm phong, và sự tương ứng giữa phiếu giao hàng và nhãn của nhà cung cấp.

- 5.28. Nếu một đợt giao hàng nguyên liệu bao gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được xem xét một cách riêng rẽ để lấy mẫu, kiểm nghiệm và xuất cho sử dụng.
- 5.29. Nguyên liệu ban đầu ở khu vực bảo quản phải được dán nhãn phù hợp (xem phần 5, mục 13). Nhãn ít nhất phải có những thông tin sau:
- tên sản phẩm và mã nội bộ khi cần, nếu áp dụng;
 - số lô được đặt lúc tiếp nhận;
 - nếu thích hợp, tình trạng của hàng hoá (ví dụ: đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, bị loại);
 - nếu thích hợp, ngày hết hạn hoặc ngày cần phải tiến hành kiểm nghiệm lại.
- Khi sử dụng hệ thống bảo quản hoàn toàn bằng máy tính, không nhất thiết phải có tất cả các thông tin này ghi rõ ràng trên nhãn.
- 5.30. Phải có các quy trình hoặc biện pháp phù hợp để đảm bảo nhận dạng được nguyên liệu đựng bên trong mỗi thùng nguyên liệu ban đầu. Cần phân biệt rõ các thùng nguyên liệu đã được lấy mẫu.(xem phần 6, mục 13)
- 5.31. Chỉ được sử dụng những nguyên liệu ban đầu đã được bộ phận kiểm tra chất lượng duyệt cho xuất để sử dụng và vẫn còn trong hạn dùng.
- 5.32. Chỉ người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên liệu ban đầu theo một quy trình bằng văn bản, để đảm bảo đúng loại nguyên liệu được cân hoặc đo lường chính xác vào các thùng đựng sạch có dán nhãn đúng.
- 5.33. Mỗi nguyên liệu đã được cấp phát, trọng lượng hay thể tích của chúng phải được kiểm tra lại một cách độc lập. Việc kiểm tra này phải được ghi chép lại.
- 5.34. Nguyên liệu cấp phát để sản xuất mỗi lô thành phẩm phải được giữ cùng với nhau và dán nhãn rõ ràng để nhận biết điều đó.

Thao tác chế biến - Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

- 5.35. Trước khi bắt đầu bất kỳ thao tác chế biến nào, phải tiến hành các bước để đảm bảo là khu vực làm việc và máy móc thiết bị là sạch và không có bất kỳ nguyên liệu ban đầu, sản phẩm, dư phẩm hoặc các tài liệu không cần thiết cho thao tác sắp diễn ra.
- 5.36. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp.
- 5.37. Quy trình sản xuất phải được thẩm định (xem phần “thẩm định” trong chương này).
- 5.38. Phải tiến hành và ghi lại tất cả các kiểm tra trong quá trình và kiểm tra môi trường.

- 5.39. Phải ghi chép lại và điều tra bất kỳ sai lệch đáng kể nào đối với sản lượng dự kiến.

Nguyên liệu bao gói

- 5.40. Việc mua, quản lý, kiểm tra các nguyên liệu bao gói trực tiếp và bao bì in sẵn đều phải thực hiện như đối với nguyên liệu ban đầu.
- 5.41. Phải đặc biệt chú ý đến bao bì in sẵn. Bao bì in sẵn phải được bảo quản trong điều kiện an toàn để loại trừ khả năng bị tiếp cận trái phép. Các loại nhãn cắt rời và bao bì đã in sẵn khác phải được bảo quản và vận chuyển trong các thùng riêng đóng kín để tránh lẫn lộn. Chỉ có người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên liệu bao gói theo một quy trình bằng văn bản đã được duyệt.
- 5.42. Mỗi lần giao hàng hoặc mỗi lô bao bì in sẵn hoặc bao bì trực tiếp phải được cấp một mã số đặc biệt hoặc một ký hiệu nhận dạng riêng.
- 5.43. Bao bì đóng gói trực tiếp hoặc bao bì in sẵn hết hạn hoặc không còn dùng được phải đem huỷ và việc huỷ bỏ này phải được lưu hồ sơ.

Hướng dẫn đóng gói

- 5.44. Khi xây dựng một chương trình đóng gói, phải có các chú ý đặc biệt nhằm giảm đến mức tối thiểu nguy cơ nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc bị tráo đổi. Không được đóng gói các sản phẩm khác nhau trong các khu vực gần nhau, trừ khi có sự phân cách vật lý.
- 5.45. Trước khi bắt đầu thao tác đóng gói, phải thực hiện các bước kiểm tra để đảm bảo khu vực làm việc, dây chuyền đóng gói, máy in và máy móc thiết bị khác đã sạch và không còn bất kỳ sản phẩm, nguyên vật liệu hoặc tài liệu sử dụng trước đó, nếu những sản phẩm, nguyên vật liệu hoặc tài liệu đó không cần cho thao tác đóng gói hiện tại. Việc dọn quang dây chuyền phải được thực hiện theo đúng danh mục kiểm tra thích hợp.
- 5.46. Tên và số lô của sản phẩm đang được đóng gói phải được treo trong mỗi điểm đóng gói hoặc mỗi dây chuyền đóng gói.
- 5.47. Khi cấp phát cho bộ phận đóng gói, tất cả sản phẩm và bao bì đóng gói sử dụng phải được kiểm tra về số lượng, nhận dạng và sự phù hợp với Hướng dẫn đóng gói.
- 5.48. Bao bì để đóng thuốc phải sạch trước khi đóng thuốc. Cần phải chú ý để tránh và loại bỏ bất kỳ các tác nhân ô nhiễm nào, như mảnh vỡ thủy tinh hoặc mảnh kim loại.
- 5.49. Thông thường, việc dán nhãn phải được thực hiện càng nhanh càng tốt tiếp ngay sau việc đóng gói và niêm phong. Nếu chưa dán nhãn ngay được, phải thực hiện qui trình phù hợp để đảm bảo không xảy ra lẫn lộn hoặc dán nhầm nhãn.

- 5.50. Phải kiểm tra và ghi lại tính chính xác của bất kỳ hoạt động in ấn nào (vd: mã số, hạn dùng) được thực hiện riêng rẽ hoặc trong quá trình đóng gói. Phải chú ý việc in bằng tay, và phải định kỳ kiểm tra lại.
- 5.51. Phải quan tâm đặc biệt khi sử dụng nhãn đã cắt rời và khi thực hiện in đè ở ngoài dây chuyền. Thông thường, nên sử dụng nhãn cuộn để cắt thành nhãn rời nhằm tránh lẫn lộn.
- 5.52. Phải tiến hành kiểm tra để đảm bảo rằng bất kỳ máy đọc mã, máy đếm nhãn điện tử hoặc các thiết bị tương tự khác hoạt động một cách chính xác.
- 5.53. Những thông tin đã được in và dập trên bao bì đóng gói phải rõ ràng và khó phai hoặc khó tẩy xóa.
- 5.54. Kiểm tra sản phẩm trong quá trình đóng gói cần phải bao gồm ít nhất những nội dung sau:
- a) Hình thức chung của bao gói;
 - b) Việc đóng gói có hoàn thiện không ;
 - c) Việc có dùng đúng sản phẩm và bao bì đóng gói không;
 - d) Việc in đè có chính xác không ;
 - e) Máy giám sát trên dây chuyền có hoạt động đúng chức năng không;
- Mẫu lấy ra khỏi băng tải đóng gói không được để trở lại;
- 5.55. Những sản phẩm có liên quan đến một sự cố bất thường trong đóng gói chỉ được đưa trở lại quá trình đóng gói sau khi đã qua thanh tra, điều tra đặc biệt và được người có thẩm quyền cho phép. Phải lưu hồ sơ chi tiết về hoạt động này.
- 5.56. Bất kỳ khác biệt có ý nghĩa hoặc bất thường trong việc đối chiếu số lượng sản phẩm chờ đóng gói và bao bì đóng gói đã in sẵn, với số lượng đơn vị thành phẩm cần phải được điều tra, cân nhắc thoả đáng trước khi xuất xưởng.
- 5.57. Khi hoàn thành thao tác đóng gói, bất kỳ bao bì đóng gói đã in số lô mà không sử dụng, phải được huỷ và việc huỷ bỏ phải được ghi trong hồ sơ. Nếu bao bì in sẵn chưa có số lô được trả về kho, thì phải tuân thủ theo quy trình bằng văn bản.

Thành phẩm

- 5.58. Thành phẩm phải được biệt trữ cho tới khi được phép xuất xưởng trong những điều kiện do nhà sản xuất thiết lập.
- 5.59. Việc đánh giá thành phẩm và hồ sơ tài liệu trước khi xuất xưởng sản phẩm ra thị trường là cần thiết và được mô tả trong chương 6: Kiểm tra chất lượng.

- 5.60. Sau khi xuất xưởng, thành phẩm phải được bảo quản như hàng hoá sử dụng được, trong những điều kiện do nhà sản xuất quy định.

Nguyên vật liệu bị loại, phục hồi và nguyên liệu bị trả về

- 5.61. Nguyên vật liệu và sản phẩm bị loại phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và được bảo quản riêng trong khu vực hạn chế ra vào. Chúng có thể được trả lại cho nhà cung cấp hoặc được tái chế hoặc huỷ bỏ, tùy trường hợp. Bất cứ biện pháp nào được tiến hành, cũng phải được chấp nhận của người được uỷ quyền và phải được ghi trong hồ sơ.
- 5.62. Việc tái chế sản phẩm bị loại chỉ được phép trong trường hợp ngoại lệ. Việc này chỉ được chấp nhận nếu chất lượng của thành phẩm không bị ảnh hưởng, nếu các chỉ tiêu chất lượng vẫn đạt, và nếu được thực hiện theo đúng các quy trình xác định đã được phê duyệt, sau khi đã đánh giá những nguy cơ có thể xảy ra. Cần lập hồ sơ theo dõi việc tái chế.
- 5.63. Việc phục hồi một phần hoặc toàn bộ những lô trước đó đã đạt chất lượng yêu cầu bằng cách đưa vào một lô của cùng sản phẩm ở một công đoạn sản xuất nhất định đều phải được phê duyệt trước. Việc phục hồi này phải được thực hiện theo đúng quy trình đã định sau khi đã đánh giá những nguy cơ có thể xảy ra, kể cả ảnh hưởng có thể có đối với tuổi thọ sản phẩm. Việc phục hồi phải được ghi vào hồ sơ.
- 5.64. Bộ phận kiểm tra chất lượng cần cân nhắc sự cần thiết phải tiến hành các phép thử bổ sung đối với bất kỳ thành phẩm nào đã được tái chế hoặc có sử dụng sản phẩm phục hồi từ lô trước.
- 5.65. Những sản phẩm bị trả về từ thị trường và không nằm trong sự kiểm soát của nhà sản xuất phải được huỷ, trừ khi chắc chắn được là chất lượng của chúng vẫn đạt yêu cầu; chúng có thể được cân nhắc cho bán lại, dán nhãn lại, hoặc phục hồi trong lô sau chỉ sau khi được bộ phận kiểm tra chất lượng đánh giá một cách nghiêm ngặt theo một quy trình bằng văn bản. Cần đánh giá tất cả các yếu tố như tính chất của sản phẩm, điều kiện bảo quản đặc biệt nếu có yêu cầu, điều kiện và lịch sử của sản phẩm, và khoảng thời gian đã trôi qua kể từ khi sản phẩm được bán ra. Khi có bất kỳ nghi ngờ nào về chất lượng sản phẩm, không được cân nhắc cho xuất bán lại hoặc sử dụng lại mặc dù có thể tái chế hoá chất cơ bản để phục hồi hoạt chất. Bất kỳ biện pháp đã áp dụng nào cũng phải được ghi vào hồ sơ.

CHƯƠNG 6:

KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Nguyên tắc

Kiểm tra chất lượng liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và thử nghiệm, cũng đồng thời liên quan đến vấn đề tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình duyệt xuất để đảm bảo đã tiến hành các phép thử phù hợp và cần thiết, và nguyên vật liệu không được xuất cho sử dụng hoặc sản phẩm không được xuất đem bán hay cung cấp, nếu như chúng chưa được đánh giá là đạt chất lượng. Kiểm tra chất lượng không chỉ bó hẹp trong các hoạt động của phòng thí nghiệm, mà bao gồm mọi quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm tính độc lập của bộ phận kiểm tra chất lượng so với bộ phận sản xuất được coi là yêu cầu cơ bản đối với hoạt động hiệu quả của bộ phận kiểm tra chất lượng. Tính độc lập của bộ phận kiểm tra chất lượng so với bộ phận sản xuất được coi là yêu cầu cơ bản đối với hoạt động hiệu quả của bộ phận kiểm tra chất lượng (xem chương 1).

Quy định chung

- 6.1. Mỗi chủ sở hữu giấy phép sản xuất đều phải có phòng kiểm tra chất lượng. Phòng kiểm tra chất lượng cần phải độc lập với các phòng khác và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ và kinh nghiệm phù hợp, người này có thể điều hành một hoặc nhiều phòng thí nghiệm. Cần có đủ nguồn lực để đảm bảo rằng mọi biện pháp về kiểm tra chất lượng đều được thực hiện có hiệu quả và đáng tin cậy.
- 6.2. Nhiệm vụ chính của trưởng phòng kiểm tra chất lượng được tóm tắt ở chương 2. Phòng kiểm tra chất lượng nói chung cũng còn có những nhiệm vụ khác, ví dụ như xây dựng, thẩm định và thực hiện tất cả các quy trình kiểm tra chất lượng, giữ mẫu đối chứng của nguyên liệu và sản phẩm, đảm bảo việc ghi nhãn chính xác cho bao bì chứa nguyên vật liệu và sản phẩm, đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của hoạt chất và sản phẩm, tham gia điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng sản phẩm vv.. Tất cả các hoạt động này đều cần phải được thực hiện theo các quy trình bằng văn bản và ghi vào hồ sơ nếu cần thiết.
- 6.3. Việc đánh giá thành phẩm phải tính đến mọi yếu tố có liên quan, kể cả điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, xem xét hồ sơ sản xuất (kể cả hồ sơ đóng gói), việc tuân thủ các tiêu chuẩn của thành phẩm, và việc kiểm tra thành phẩm sau cùng.
- 6.4. Nhân viên bộ phận kiểm tra chất lượng phải tiếp cận được khu vực sản xuất để lấy mẫu và điều tra, nếu cần.

Thực hành tốt phòng kiểm tra chất lượng

- 6.5. Nhà xưởng và thiết bị của phòng kiểm tra chất lượng phải đạt những yêu cầu chung và yêu cầu riêng cho khu vực kiểm tra chất lượng được đề cập trong chương 3.

- 6.6. Nhân sự, nhà xưởng, và thiết bị trong phòng thí nghiệm cần phải phù hợp với nhiệm vụ được giao tùy theo bản chất và qui mô hoạt động sản xuất. Vì các lý do đặc biệt, có thể chấp nhận sử dụng phòng thí nghiệm bên ngoài, theo đúng chi tiết nguyên tắc đề cập trong chương 7. Phân tích theo hợp đồng, nhưng điều này phải được thể hiện trong hồ sơ kiểm tra chất lượng.

Hồ sơ tài liệu

- 6.7. Hồ sơ tài liệu phòng thí nghiệm cần phải tuân thủ theo nguyên tắc nêu trong chương 4. Một phần quan trọng của hồ sơ tài liệu này liên quan đến kiểm tra chất lượng và các chi tiết sau đây phải có sẵn sàng cho phòng kiểm tra chất lượng :
- Tiêu chuẩn chất lượng;
 - Quy trình lấy mẫu;
 - Quá trình thử nghiệm và ghi chép (bao gồm hồ sơ phân tích và/hoặc sổ ghi chép của kiểm nghiệm viên)
 - Báo cáo phân tích và/hoặc phiếu phân tích;
 - Số liệu giám sát môi trường, nếu yêu cầu;
 - Ghi chép thẩm định phương pháp phân tích, nếu phù hợp;
 - Quy trình và hồ sơ ghi chép hiệu chuẩn của thiết bị đo và bảo trì thiết bị máy móc.
- 6.8. Bất kỳ hồ sơ tài liệu kiểm tra chất lượng liên quan đến hồ sơ lô sản xuất phải được lưu giữ 01 năm sau ngày hết hạn của lô.
- 6.9. Đối với một vài loại dữ liệu (kết quả thí nghiệm phân tích, sản lượng, kiểm tra môi trường ...) cần lưu giữ các hồ sơ tài liệu để có thể đánh giá được xu hướng.
- 6.10. Ngoài những thông tin được đưa vào hồ sơ lô, các dữ liệu gốc như sổ tay ghi chép của kiểm nghiệm viên và/hoặc hồ sơ lưu của phòng thí nghiệm cần được lưu giữ và luôn sẵn sàng để sử dụng.

Lấy mẫu

- 6.11. Lấy mẫu phải được tiến hành theo qui trình bằng văn bản đã duyệt với các chi tiết sau:
- Phương pháp lấy mẫu;
 - Dụng cụ dùng để lấy mẫu;
 - Lượng mẫu được lấy;
 - Hướng dẫn cho việc chia mẫu được yêu cầu;
 - Loại và điều kiện của bao bì đựng mẫu lấy sẽ sử dụng;
 - Đánh dấu bao bì đã lấy mẫu;

- Những chú ý đặc biệt khi lấy mẫu, đặc biệt đối với việc lấy mẫu nguyên liệu vô trùng hoặc nguyên liệu có độc tính;
 - Điều kiện bảo quản;
 - Hướng dẫn vệ sinh và bảo quản dụng cụ lấy mẫu.
- 6.12. Mẫu đối chứng phải đại diện cho lô của nguyên liệu hoặc sản phẩm mà nó được lấy ra từ đó. Những mẫu khác cũng có thể được lấy để giám sát những thời điểm quan trọng nhất của quá trình sản xuất (như: lúc bắt đầu và kết thúc của quá trình)
- 6.13. Mỗi bao bì đựng mẫu phải có dán nhãn với các thông tin về: Số lượng, số lô sản xuất, ngày lấy mẫu và những thùng mà mẫu được lấy ra.
- 6.14. Mẫu đối chứng từ lô của thành phẩm cần lưu giữ một năm nữa sau khi hết hạn dùng. Thành phẩm nên giữ trong bao gói cuối cùng và bảo quản ở điều kiện được khuyến cáo. Mẫu nguyên liệu ban đầu (không phải là dung môi, khí, nước) cần lưu giữ ít nhất 02 năm sau khi xuất xưởng sản phẩm nếu độ ổn định cho phép. Thời gian này có thể rút ngắn hơn nếu độ ổn định của nguyên liệu ngắn được đề cập trong tiêu chuẩn liên quan. Mẫu đối chứng của nguyên liệu và sản phẩm được lấy vừa đủ, tối thiểu là cho phép tiến hành tái kiểm tra với đầy đủ các bước.

Thử nghiệm

- 6.15. Phải thẩm định các phương pháp phân tích. Tất cả các thao tác thử nghiệm được mô tả trong giấy phép lưu hành phải được tiến hành theo đúng các phương pháp đã được phê duyệt.
- 6.16. Kết quả thu được phải được ghi chép và kiểm tra để đảm bảo rằng chúng phù hợp với các kết quả khác. Các tính toán phải được kiểm tra theo tiêu chuẩn chặt chẽ.
- 6.17. Các phép thử đã thực hiện phải được ghi chép lại và những hồ sơ đó bao gồm ít nhất những dữ liệu sau:
- a) Tên của nguyên liệu hoặc sản phẩm, và nếu phù hợp, dạng bào chế;
 - b) Số lô sản xuất và nếu phù hợp, tên của nhà sản xuất và/hoặc nhà cung cấp;
 - c) Tham chiếu đến tiêu chuẩn và qui trình thử nghiệm liên quan;
 - d) Kết quả thử nghiệm bao gồm cả những quan sát được và tính toán, và tham chiếu đến các phiếu phân tích.
 - e) Ngày thử nghiệm;
 - f) Chữ ký những người thực hiện thử nghiệm ;
 - g) Chữ ký của những người xác nhận thử nghiệm và tính toán, nếu phù hợp.

h) Kết luận rõ ràng cho xuất hay từ chối (hoặc những quyết định khác) và chữ ký kèm theo ngày tháng của người có trách nhiệm được chỉ định.

- 6.18. Tất cả kiểm tra trong quá trình, bao gồm cả những kiểm tra của người sản xuất trong khu vực sản xuất, phải thực hiện theo phương pháp đã phê chuẩn của phòng kiểm tra chất lượng và kết quả phải được ghi vào hồ sơ.
- 6.19. Phải lưu ý đặc biệt đối với chất lượng thuốc thử, bình đo thể tích và các dung dịch, các chất chuẩn và môi trường nuôi cấy. Chúng phải được chuẩn bị theo qui trình bằng văn bản
- 6.20. Thuốc thử phòng thí nghiệm dự kiến sử dụng kéo dài phải được ghi trên nhãn ngày pha chế, và có chữ ký của người pha chế. Ngày hết hạn của những thuốc thử không bền vững và môi trường nuôi cấy phải chỉ rõ trên nhãn cùng với điều kiện bảo quản riêng. Ngoài ra, đối với dung dịch chuẩn độ thể tích, ngày chuẩn độ cuối cùng và chỉ số F hiện tại cũng phải chỉ rõ.
- 6.21. Nếu cần thiết, ngày tiếp nhận hoá chất cho quá trình thử nghiệm (ví dụ: thuốc thử, chất chuẩn) phải được chỉ rõ trên bao bì đựng. Các hướng dẫn sử dụng và bảo quản phải được tuân thủ. Trong một số trường hợp, có thể là cần thiết tiến hành thử định tính và/hoặc phép thử khác của nguyên liệu thuốc thử trước khi tiếp nhận hoặc sử dụng.
- 6.22. Động vật sử dụng cho thử nghiệm các thành phần, nguyên liệu hoặc sản phẩm nếu thích hợp nên biết trừ trước khi dùng. Chúng phải được giữ và kiểm tra để đảm bảo tính phù hợp với mục đích sử dụng, Chúng cần được đánh dấu, có đầy đủ hồ sơ lưu giữ để cho biết lịch sử sử dụng của chúng.

Chương trình nghiên cứu độ ổn định

- 6.23. Sau khi đưa ra thị trường, độ ổn định của sản phẩm thuốc phải được theo dõi theo một chương trình liên tục thích hợp có thể cho phép phát hiện bất kỳ sự thay đổi về độ ổn định (mức thay đổi về tạp chất, hoặc khả năng hoà tan hoạt chất) liên quan đến công thức của sản phẩm trong dạng đóng gói đem bán.
- 6.24. Mục đích của chương trình theo dõi độ ổn định thường xuyên là để theo dõi sản phẩm cho tới khi hết hạn dùng và để xác định rằng sản phẩm đang duy trì, và có thể được dự kiến vẫn duy trì trong tiêu chuẩn cho phép ở điều kiện bảo quản ghi trên nhãn.
- 6.25. Chương trình theo dõi độ ổn định này áp dụng chủ yếu đối với sản phẩm thuốc đựng trong đồ bao gói mà nó được bán, nhưng cần xem xét việc đưa bán thành phẩm vào chương trình theo dõi. Ví dụ, khi bán thành phẩm được giữ trong thời gian dài trước khi được đóng gói và/hoặc được vận chuyển từ nhà máy sản xuất đến nhà máy đóng gói, sự tác động đến độ ổn định của sản phẩm đã đóng gói phải được nghiên cứu đánh giá dưới điều

kiện môi trường xung quanh. Ngoài ra cần xem xét đến sản phẩm trung gian được bảo quản và sử dụng trong thời gian dài. Nghiên cứu độ ổn định của các sản phẩm tái tổ hợp được thực hiện trong quá trình nghiên cứu phát triển sản phẩm và không cần phải theo dõi thường xuyên. Tuy nhiên khi cần thiết độ ổn định sản phẩm tái tổ hợp cũng cần phải theo dõi.

- 6.26. Chương trình nghiên cứu độ ổn định thường xuyên phải được mô tả trong văn bản đề cương theo các qui định chung trong chương 4 và có báo cáo kết quả. Thiết bị sử dụng cho chương trình nghiên cứu độ ổn định thường xuyên (buồng theo dõi độ ổn định) phải được thẩm định và bảo trì theo qui định chung trong chương 3 và phụ lục 15.
- 6.27. Đề cương cho chương trình nghiên cứu độ ổn định thường xuyên phải được kéo dài đến hết hạn dùng và phải bao gồm, nhưng không giới hạn trong những thông số sau:
- Số lượng lô cho mỗi hàm lượng và cỡ lô khác nhau, nếu thích hợp
 - Các phương pháp thử vật lý, hoá học, vi sinh học và sinh học liên quan
 - Các chỉ tiêu chấp nhận
 - Tham chiếu đến phương pháp thử
 - Mô tả hệ thống nắp lọ chứa
 - Khoảng cách thời gian thử nghiệm (các điểm mốc thời gian)
 - Mô tả điều kiện bảo quản (sử dụng các điều kiện bảo quản chuẩn hoá của ICH đối với thử nghiệm dài hạn, nhất quán với điều kiện ghi trên nhãn)
 - Các thông số khác dành riêng cho sản phẩm thuốc.
- 6.28. Đề cương cho chương trình nghiên cứu độ ổn định thường xuyên có thể khác so với đề cương cho nghiên cứu độ ổn định dài hạn ban đầu được đề trình trong hồ sơ tài liệu đăng ký thuốc với điều kiện sự khác biệt đó được giải trình và ghi chép trong quy trình (ví dụ tần số thử hoặc khi cập nhật theo hướng dẫn của ICH)
- 6.29. Số lượng lô và tần số thử nghiệm phải đảm bảo cung cấp đủ số lượng dữ liệu để cho phép phân tích xu hướng. Trừ khi có lý do chính đáng nào khác, ít nhất một lô/một năm của mỗi sản phẩm được sản xuất ở mỗi các hàm lượng và mỗi loại bao bì đóng gói sơ cấp, nếu phù hợp, phải được đưa vào chương trình nghiên cứu độ ổn định (trừ khi không có lô sản phẩm nào được sản xuất trong năm đó). Đối với những sản phẩm cần theo dõi độ ổn định thường xuyên có yêu cầu thử nghiệm dùng động vật và không có kỹ thuật thay thế phù hợp đã được thẩm định nào khác thì tần suất thử có thể tính đến phương pháp tiên cận đánh giá nguy cơ - hiệu quả. Trong đề cương, nguyên tắc thiết kế về đặt dấu và ma trận có thể được áp dụng nếu được đánh giá là đảm bảo tính khoa học.

- 6.30. Trong vài trường hợp, cần bổ sung thêm các lô vào chương trình nghiên cứu độ ổn định thường xuyên. Ví dụ, một nghiên cứu độ ổn định thường xuyên cần được tiến hành sau bất kỳ một thay đổi đáng kể nào hoặc sai lệch đáng kể nào đối với quy trình sản xuất hoặc đóng gói. Bất kỳ hoạt động sản xuất lại, tái chế hoặc phục hồi cũng phải được xem xét để đưa vào đánh giá độ ổn định.
- 6.31. Kết quả của chương trình nghiên cứu độ ổn định thường xuyên cần được cung cấp cho người có trách nhiệm và đặc biệt là người được uỷ quyền. Khi nghiên cứu độ ổn định thường xuyên được tiến hành ở nơi khác với nơi sản xuất bán thành phẩm hoặc thành phẩm, thì cần có một thoả thuận bằng văn bản giữa các bên có liên quan. Kết quả của các nghiên cứu độ ổn định thường xuyên cần phải có sẵn ở nơi sản xuất để cơ quan có thẩm quyền xem xét.
- 6.32. Các trường hợp không đạt tiêu chuẩn hoặc có xu hướng bất thường đáng kể phải được điều tra. Bất kỳ kết quả không đạt nào được khẳng định hoặc có khuynh hướng không đạt phải được báo cáo cho cơ quan có thẩm quyền liên quan. Những ảnh hưởng có thể có đối với các lô lưu hành trên thị trường cần được xem xét phù hợp với các quy định tại chương 8 của hướng dẫn GMP và tham khảo với cơ quan có thẩm quyền liên quan.
- 6.33. Một tóm tắt dữ liệu chung, bao gồm cả bất cứ kết luận tạm thời nào về chương trình phải được ghi lại và lưu giữ. Bản tóm tắt cần được xem xét định kỳ.

CHƯƠNG 7: SẢN XUẤT VÀ KIỂM NGHIỆM THEO HỢP ĐỒNG

Nguyên tắc

Việc sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng phải được xác định rõ ràng, được thống nhất và có kiểm soát nhằm tránh những hiểu lầm có thể dẫn tới việc sản phẩm hoặc công việc không đạt chất lượng mong muốn. Phải có hợp đồng bằng văn bản giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng, trong đó quy định rõ ràng nhiệm vụ của mỗi bên. Hợp đồng phải chỉ rõ cách thức mà người có thẩm quyền xuất xưởng từng lô sản phẩm ra thị trường thực hiện trách nhiệm đầy đủ của họ

Ghi chú: Chương này đề cập trách nhiệm của nhà sản xuất đối với các cơ quan có thẩm quyền của các nước thành viên về việc cấp giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất. Dù thế nào, không gây ảnh hưởng tới trách nhiệm riêng của bên nhận hợp đồng và bên hợp đồng đối với khách hàng.

Quy định chung

- 7.1. Phải có hợp đồng bằng văn bản quy định các vấn đề về sản xuất và/hoặc kiểm nghiệm đã được thoả thuận và bất kỳ thoả thuận kỹ thuật nào khác có liên quan.
- 7.2. Tất cả các thoả thuận về sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, bao gồm cả những thay đổi được dự kiến trong các thoả thuận kỹ thuật hoặc thoả thuận khác phải phù hợp với giấy phép lưu hành của sản phẩm có liên quan.

Bên hợp đồng

- 7.3. Bên hợp đồng phải chịu trách nhiệm đánh giá năng lực của bên nhận hợp đồng về khả năng thực hiện thành công các công việc theo yêu cầu và để đảm bảo thông qua hợp đồng rằng các nguyên tắc và hướng dẫn GMP như được giải thích trong hướng dẫn này, đã được tuân thủ.
- 7.4. Bên hợp đồng phải cung cấp cho bên nhận hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết để tiến hành các hoạt động theo hợp đồng một cách chính xác theo đúng giấy phép lưu hành và các quy định luật pháp khác. Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng bên nhận hợp đồng nhận thức đầy đủ về mọi vấn đề liên quan đến sản phẩm hay công việc có thể gây hại cho nhà xưởng, máy móc thiết bị, nhân viên, các nguyên vật liệu hoặc các sản phẩm khác của họ.
- 7.5. Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng mọi sản phẩm và nguyên vật liệu đã chế biến do bên nhận hợp đồng giao lại đều đạt tiêu chuẩn, hoặc sản phẩm đã được người có thẩm quyền ra quyết định xuất xưởng.

Bên nhận hợp đồng

- 7.6. Bên nhận hợp đồng phải có đủ nhà xưởng, máy móc thiết bị, kiến thức và kinh nghiệm cũng như nhân viên đủ năng lực để thực hiện thoả đáng công

việc do bên hợp đồng đặt ra. Chỉ những cơ sở có giấy phép sản xuất mới được thực hiện sản xuất theo hợp đồng.

- 7.7. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo tất cả sản phẩm hoặc nguyên liệu được giao cho họ phải thích hợp cho mục đích đã dự kiến của chúng.
- 7.8. Bên nhận hợp đồng không được chuyển cho bên thứ ba công việc đã được giao cho mình theo hợp đồng đã ký khi chưa được bên hợp đồng đánh giá và chấp nhận thoả thuận đó. Các thoả thuận đặt ra giữa bên nhận hợp đồng và bên thứ ba phải đảm bảo sao cho các thông tin về sản xuất và kiểm nghiệm cung cấp cho bên thứ ba tương tự như đã thực hiện giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng.
- 7.9. Bên nhận hợp đồng phải tránh những hoạt động có thể có ảnh hưởng xấu đến chất lượng của sản phẩm được sản xuất và/hoặc kiểm nghiệm cho bên hợp đồng.

Bản hợp đồng

- 7.10. Cần xây dựng bản hợp đồng giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng trong đó nêu rõ trách nhiệm của mỗi bên về sản xuất và kiểm tra sản phẩm. Những khía cạnh kỹ thuật của hợp đồng phải do những người có thẩm quyền với đủ kiến thức phù hợp về công nghệ được, kiểm nghiệm được phẩm và về GMP soạn thảo. Tất cả các thoả thuận về sản xuất và kiểm nghiệm phải theo đúng giấy phép lưu hành sản phẩm và được thống nhất giữa hai bên.
- 7.11. Bản hợp đồng phải nêu rõ cách người được uỷ quyền xuất xưởng lô thành phẩm ra thị trường đảm bảo rằng mỗi lô được sản xuất và kiểm tra đạt theo các yêu cầu của giấy phép lưu hành.
- 7.12. Bản hợp đồng phải chỉ rõ ai là người chịu trách nhiệm mua, kiểm nghiệm và xuất nguyên vật liệu, tiến hành việc sản xuất và kiểm tra chất lượng, kể cả kiểm tra trong quá trình sản xuất, và ai có trách nhiệm lấy mẫu và phân tích. Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, bản hợp đồng phải nêu rõ việc bên nhận hợp đồng có lấy mẫu tại cơ sở của nhà sản xuất hay không.
- 7.13. Hồ sơ sản xuất, kiểm nghiệm, phân phối và mẫu đối chiếu phải được lưu trữ bởi hoặc phải có sẵn đối với bên hợp đồng. Bất cứ hồ sơ nào có liên quan tới việc đánh giá chất lượng của một sản phẩm bị khiếu nại hoặc nghi ngờ có sai hỏng phải được truy cập và đề cập đến trong quy trình xử lý sai hỏng/thu hồi của bên hợp đồng.
- 7.14. Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng được kiểm tra cơ sở của bên nhận hợp đồng.
- 7.15. Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, bên nhận hợp đồng phải hiểu rằng họ chịu sự thanh tra của các cơ quan có thẩm quyền.

CHƯƠNG 8:

KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM

Nguyên tắc

Tất cả các khiếu nại và các thông tin khác liên quan đến sản phẩm có khả năng bị sai hỏng đều phải được xem xét cẩn thận theo các quy trình bằng văn bản. Phải xây dựng một hệ thống để thu hồi, nếu cần thiết, các sản phẩm được biết hoặc nghi ngờ là có hư hỏng từ thị trường một cách nhanh chóng và hiệu quả.

Khiếu nại

- 8.1. Cần cử một người chịu trách nhiệm xử lý các khiếu nại và quyết định biện pháp xử lý, bên cạnh đó phải có đủ nhân viên hỗ trợ người này. Nếu người này không phải là người được uỷ quyền, thì người được uỷ quyền phải được thông báo về bất kỳ khiếu nại, điều tra hay thu hồi nào.
- 8.2. Cần có một quy trình bằng văn bản mô tả biện pháp tiến hành, kể cả việc cần cân nhắc đến biện pháp thu hồi, trong trường hợp khiếu nại liên quan đến một sản phẩm sai hỏng .
- 8.3. Bất kỳ khiếu nại nào liên quan đến sản phẩm bị sai hỏng phải được lập thành hồ sơ với đầy đủ các chi tiết và giấy tờ gốc, và phải được điều tra thấu đáo. Người chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng thường sẽ phải tham gia vào việc điều tra các vấn đề này.
- 8.4. Nếu sản phẩm bị sai hỏng được phát hiện hoặc nghi ngờ ở một lô, cần tính đến việc kiểm tra các lô khác nhằm xác định xem chúng có bị sai hỏng tương tự không. Đặc biệt phải kiểm tra các lô có sử dụng sản phẩm tái chế từ lô có sai sót.
- 8.5. Tất cả các quyết định và biện pháp thực hiện liên quan đến khiếu nại đều phải được ghi vào hồ sơ và tham chiếu tới hồ sơ lô tương ứng.
- 8.6. Hồ sơ về khiếu nại cần được rà soát một cách thường xuyên để tìm ra dấu hiệu của những vấn đề đặc biệt hoặc việc lặp lại các sai sót có thể dẫn đến việc thu hồi những sản phẩm đã lưu hành.
- 8.7. Cần thông báo cho cơ quan có thẩm quyền trong trường hợp nhà sản xuất đang tính đến biện pháp xử lý các trường hợp có thể do lỗi của sản xuất, sản phẩm mất phẩm chất, hoặc bất kỳ vấn đề chất lượng nghiêm trọng nào của một sản phẩm.

Thu hồi sản phẩm

- 8.8. Phải chỉ định một người chịu trách nhiệm thực hiện và phối hợp việc thu hồi và cần phải có đủ nhân viên hỗ trợ để xử lý tất cả các khía cạnh trong thu hồi ở mức độ khẩn cấp thích hợp. Người chịu trách nhiệm thu hồi thường độc lập khỏi bộ phận tiếp thị và bán hàng. Nếu người này không phải là người được uỷ quyền, thì người được uỷ quyền phải được thông báo về bất kỳ việc thu hồi nào.

- 8.9. Cần có các quy trình bằng văn bản được kiểm tra và cập nhật thường xuyên, khi cần thiết, nhằm giúp cho việc tổ chức các hoạt động thu hồi.
- 8.9. Các hoạt động thu hồi phải có khả năng triển khai nhanh chóng tại bất kỳ thời gian nào.
- 8.10. Tất cả các cơ quan có thẩm quyền của tất cả các nước nơi sản phẩm có thể đã được phân phối, phải được thông báo ngay lập tức về sản phẩm dự kiến được thu hồi vì nó bị sai hỏng hoặc nghi ngờ là có sai hỏng.
- 8.11. Hồ sơ phân phối phải đảm bảo sẵn sàng cho người có trách nhiệm thu hồi, và phải có đầy đủ thông tin về những đại lý bán buôn và những khách hàng được cung cấp trực tiếp (địa chỉ, điện thoại và/hoặc fax trong và ngoài giờ làm việc, lô và số lượng đã phân phối) kể cả những mẫu cho xuất khẩu và mẫu cho y tế.
- 8.12. Các sản phẩm thu hồi về cần được xác định và bảo quản riêng rẽ tại một khu vực an toàn trong khi chờ quyết định xử lý.
- 8.13. Phải ghi lại vào hồ sơ diễn tiến của quá trình thu hồi và phải có một bản báo cáo cuối cùng, bao gồm có số liệu đối chiếu giữa lượng sản phẩm đã phân phối và lượng sản phẩm thu hồi về.
- 8.14. Cần thường xuyên kiểm tra và đánh giá hiệu quả của kế hoạch thu hồi.

CHƯƠNG 9:

TỰ THANH TRA

Nguyên tắc

Tự thanh tra được tiến hành nhằm theo dõi việc áp dụng và tuân thủ các nguyên tắc thực hành tốt sản xuất và đề xuất các biện pháp khắc phục cần thiết.

- 9.1. Vấn đề nhân sự, nhà xưởng, thiết bị, tài liệu, sản xuất, kiểm tra chất lượng, phân phối các sản phẩm thuốc, thu xếp giải quyết về khiếu nại và thu hồi, tự thanh tra, phải được định kỳ kiểm tra theo một chương trình được chuẩn bị trước nhằm kiểm tra sự phù hợp của chúng với các nguyên tắc đảm bảo chất lượng.
- 9.2. Tự thanh tra phải được tiến hành một cách độc lập và chi tiết bởi người có thẩm quyền được công ty chỉ định. Thanh tra độc lập của chuyên gia bên ngoài cũng có thể rất hữu ích.
- 9.3. Tất cả các hoạt động tự thanh tra phải được ghi chép lại. Báo cáo thanh tra cần bao gồm tất cả những quan sát được thực hiện trong quá trình thanh tra, và nếu thích hợp, có những đề xuất về biện pháp khắc phục. Những tuyên bố về các hành động được thực hiện tiếp theo cũng phải được ghi chép lại.

PHỤ LỤC 1

SẢN XUẤT CÁC DƯỢC PHẨM VÔ TRÙNG

Nguyên tắc:

Sản xuất các dược phẩm vô trùng tuân theo những yêu cầu đặc biệt nhằm làm giảm đến mức tối thiểu nguy cơ bị nhiễm vi sinh vật, nhiễm các tiểu phân và chí nhiệt tố. Các điều đó phụ thuộc đáng kể vào kỹ năng, sự đào tạo và quan điểm của những người liên quan. Đảm bảo chất lượng có tầm quan trọng đặc biệt và việc sản xuất sản phẩm này phải tuân thủ nghiêm ngặt theo những phương pháp pha chế và quy trình đã được thiết lập và thẩm định cẩn thận. Không được đặt sự tin cậy đơn thuần đối với sự vô trùng và các khía cạnh khác của chất lượng vào bất cứ quá trình xử lý cuối cùng nào hoặc thử nghiệm trên thành phẩm.

Chú ý: Hướng dẫn này không đưa ra những phương pháp chi tiết xác định độ sạch về mặt vi sinh vật và tiểu phân của không khí, bề mặt, v. v... Cần tham khảo ở các tài liệu khác như: Các bộ tiêu chuẩn EN / ISO

Những quy định chung:

1. Quá trình sản xuất các sản phẩm vô trùng phải được tiến hành trong khu vực sạch, mà người và /hoặc thiết bị máy móc, và nguyên liệu ra vào khu vực đó phải đi qua các chốt gió (*airlock*). Khu vực sạch phải được duy trì ở một tiêu chuẩn thích hợp về độ sạch, và được cung cấp không khí đã được lọc qua màng lọc có hiệu năng lọc thích hợp.
2. Các thao tác khác nhau trong chuẩn bị nguyên vật liệu, pha chế, đóng lọ phải được tiến hành ở các phòng riêng biệt nằm trong khu sạch. Các hoạt động sản xuất được chia thành 2 loại; loại 1, các sản phẩm được tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng, và loại 2 các sản phẩm được sản xuất trong điều kiện vô trùng ở một vài hoặc tất cả các công đoạn sản xuất.
3. Khu vực sạch để sản xuất sản phẩm vô trùng được phân loại theo các yêu cầu đặc trưng về môi trường. ở trạng thái hoạt động, mỗi thao tác sản xuất đòi hỏi một môi trường có mức độ sạch thích hợp nhằm hạn chế tối đa nguy cơ nhiễm tiểu phân hoặc nhiễm vi sinh vật vào sản phẩm hoặc nguyên liệu đang được chế biến.

Để đáp ứng các điều kiện trong “trạng thái hoạt động”, những khu vực sạch này phải được thiết kế sao cho không khí đạt được mức độ sạch nhất định ở “trạng thái nghỉ”. “Trạng thái nghỉ” là điều kiện khi nhà xưởng đã hoàn thành việc xây dựng, lắp đặt, các thiết bị sản xuất đã được lắp đặt và đang hoạt động, nhưng không có mặt nhân viên vận hành. “Trạng thái hoạt động” là điều kiện khi máy móc đang được vận hành theo phương thức hoạt động xác định và với sự có mặt của một số lượng nhân viên xác định.

“Trạng thái hoạt động” và “Trạng thái nghỉ” phải được xác định cho từng phòng sạch hoặc dãy các phòng sạch.

Đối với việc sản xuất các chế phẩm vô trùng, có 4 cấp độ được phân biệt như sau:

Cấp độ A: Khu vực cục bộ cho các thao tác có nguy cơ cao, như đóng thuốc, đẩy nút, ống thuốc và các lọ hở, và làm kín vô trùng. Thông thường, những điều kiện này được tạo ra bởi các laminar. Các laminar phải cung cấp không khí đồng nhất với tốc độ khoảng 0,36 – 0,54m/s (giá trị hướng dẫn) tại vị trí làm việc của các laminar sử dụng trong phòng sạch mở.

Việc duy trì đặc tính của laminar phải được chứng minh và được thẩm định.

Dòng không khí một chiều và tốc độ nhỏ hơn có thể được sử dụng trong những thiết bị cô lập kín và những hộp chuyên dụng có sẵn găng tay để giảm tiếp xúc với các chất được xử lý (*glove box*)

Cấp độ B: Đối với việc pha chế và đóng lọ vô trùng, cấp độ này là môi trường phụ cận cho khu vực có cấp độ A.

Cấp độ C và D: Khu vực sạch để thực hiện các công đoạn ít quan trọng hơn trong quá trình sản xuất sản phẩm vô trùng.

Phân loại mức độ số lượng tiểu phân trong không khí đối với các cấp độ sạch trên được trình bày trong bảng sau đây.

	Trạng thái nghỉ ^(b)		Trạng thái hoạt động ^(b)	
Cấp sạch	Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m ³ tương đương hoặc lớn hơn ^(a)			
	0,5 μm ^(d)	5,0 μm	0,5 μm ^(d)	5,0 μm
A	3500	1 ^(e)	3500	1 ^(e)
B ^(c)	3500	1 ^(e)	350 000	2000
C ^(c)	350 000	2000	3 500 000	20 000
D ^(c)	3 500 000	20 000	Không qui định ^(f)	Không qui định ^(f)

Chú ý:

^(a) Đo đếm tiểu phân dựa trên việc dùng một thiết bị đếm tiểu phân không khí riêng biệt để đo được số lượng các tiểu phân có các kích thước đã định tương đương với hoặc trên ngưỡng đã được tuyên bố. Cần sử dụng một hệ thống đo liên tục để theo dõi số lượng các tiểu phân ở vùng sạch cấp A và được khuyến cáo cho vùng phụ cận có cấp sạch B. Để kiểm tra theo

thường quy, tổng thể tích mẫu không được nhỏ hơn 1 m³ cho khu vực sạch cấp độ A và B và tốt nhất cũng được áp dụng cho khu vực sạch cấp độ C.

(b) Các yêu cầu về tiểu phân nêu trong bảng đối với “trạng thái nghỉ” phải đạt được sau một thời gian “làm sạch” ngắn khoảng 15-20 phút (giá trị này mang tính hướng dẫn) ở tình trạng không vận hành sau khi kết thúc thao tác sản xuất. Các yêu cầu về tiểu phân đối với khu vực sạch cấp độ A trong “trạng thái hoạt động” được nêu trong bảng cần được duy trì tại khu vực chứa sản phẩm bất cứ khi nào sản phẩm hoặc bao bì chứa sản phẩm để mở tiếp xúc trực tiếp với môi trường. Có thể chấp nhận được là không phải lúc nào cũng có thể chứng minh việc đạt yêu cầu về tiểu phân tại vị trí đóng lọ khi quá trình đóng lọ đang được thực hiện, do sự tạo ra các tiểu phân hoặc hạt nhỏ từ bản thân sản phẩm.

(c) Để đạt được không khí sạch cấp độ B, C và D, số lần trao đổi không khí cần phù hợp với kích thước phòng, với thiết bị và số nhân viên có mặt tại đó. Hệ thống không khí phải được lắp đặt lọc cuối thích hợp chẳng hạn như lọc HEPA cho cấp sạch A, B và C.

(d) Giá trị hướng dẫn đưa ra đối với số lượng tối đa các tiểu phân cho phép ở “trạng thái nghỉ” và “trạng thái hoạt động” tương ứng với cấp sạch trong EN/ISO14644 -1 với kích thước tiểu phân 0,5 µm

(e) Những khu vực này được dự kiến là hoàn toàn không có các tiểu phân có kích thước lớn hơn 5 µm. Bởi vì không thể chứng minh được sự không có các tiểu phân cùng với bất kỳ ý nghĩa thống kê nào, nên giới hạn được đặt ra là 1 tiểu phân/m³. Trong quá trình đánh giá-thẩm định phòng sạch, phải chứng minh rằng khu vực đó vẫn duy trì trong các giới hạn đã được xác định

(f) Những yêu cầu và giới hạn sẽ phụ thuộc nhiều vào tính chất của các hoạt động được thực hiện.

Những ví dụ của các hoạt động được thực hiện trong các cấp sạch khác nhau được đưa ra trong bảng dưới đây (cần tham khảo các mục 11 và 12):

Cấp sạch	Ví dụ các hoạt động cho những sản phẩm tiệt trùng cuối cùng (xem mục 11)
A	Đóng sản phẩm, khi có những rủi ro bất thường
C	Pha chế dung dịch, khi có những rủi ro bất thường. Đóng sản phẩm
D	Pha chế dung dịch và các thành phần cho việc đóng sản phẩm tiếp theo sau

Cấp sạch	Ví dụ các hoạt động cho sản xuất thuốc trong điều kiện vô trùng (xem mục 12)
----------	--

A	Pha chế và đóng sản phẩm trong điều kiện vô trùng
C	Pha chế dung dịch được lọc vô trùng khi đóng ống.
D	Xử lý các thành phần bao bì sau khi rửa

- Các khu vực phải được theo dõi trong quá trình thao tác để kiểm soát mức độ sạch về tiểu phân của các cấp sạch khác nhau.
- Tại các khu vực đang tiến hành thao tác vô trùng phải tiến hành giám sát thường xuyên bằng cách sử dụng các phương pháp như đặt đĩa thạch, lấy mẫu không khí và lấy mẫu bề mặt (ví dụ phương pháp lau bằng bông - swabs và đĩa thạch tiếp xúc). Phương pháp lấy mẫu trong quá trình thao tác không được gây ảnh hưởng cho việc bảo vệ khu vực. Các kết quả kiểm tra phải được xem xét khi đánh giá hồ sơ lô để cho phép xuất xưởng thành phẩm. Các bề mặt và nhân viên đều phải được theo dõi sau các thao tác quan trọng.

Việc theo dõi thêm độ nhiễm vi sinh vật cũng được yêu cầu ngoài hoạt động sản xuất, ví dụ sau khi thẩm định hệ thống, thẩm định vệ sinh và làm vệ sinh.

Các giới hạn khuyến cáo trong việc theo dõi mức độ nhiễm vi sinh vật tại khu vực sạch trong quá trình thao tác:

Các giới hạn khuyến cáo mức độ ô nhiễm vi sinh vật ^(a)				
Cấp sạch	Lấy mẫu không khí (CFU/m ³)	Đặt đĩa thạch (đường kính 90mm) (CFU/4h) ^(b)	Đĩa thạch tiếp xúc (đường kính 55mm) (CFU/đĩa)	In găng tay (5 ngón tay) (CFU/găng)
A	< 1	<1	<1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Chú ý : ^(a) Giá trị trung bình.

^(b) Đặt riêng biệt từng đĩa thạch có thể trong thời gian ngắn hơn 4h

- Phải đặt ra các giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động thích hợp đối với các kết quả theo dõi tiểu phân và vi sinh vật. Nếu vượt quá các giới hạn này, các qui trình thao tác cần phải mô tả các hành động khắc phục

Công nghệ cô lập (Isolater Technology)

- Sử dụng công nghệ cô lập nhằm giảm tối đa những sự can thiệp của con người trong khu vực chế biến có thể dẫn đến sự giảm đáng kể về nguy cơ nhiễm vi sinh vật từ môi trường đối với những sản phẩm được sản xuất vô trùng. Có nhiều kiểu thiết kế cho thiết bị cô lập và thiết bị chuyển. Thiết bị cô lập và môi trường xung quanh cần phải được thiết kế sao cho những vùng tương ứng có chất lượng không khí đạt yêu cầu. Các thiết bị cô lập được chế tạo bằng các vật liệu khác nhau, ít nhiều có thể xảy ra lỗi thùng và khe, kẽ hở. Các thiết bị chuyển có thể thay đổi từ thiết kế một cửa

sang thiết kế hai cửa để đảm bảo hệ thống kín hoàn toàn, kết hợp với cơ chế tiệt trùng.

Việc chuyển vật liệu đi vào và ra khỏi hệ thống là một trong những nguồn tiềm năng ô nhiễm lớn nhất. Nhìn chung, khu vực bên trong thiết bị cô lập là khu vực cục bộ cho những thao tác rủi ro cao, dù phải công nhận rằng dòng không khí laminar có thể không tồn tại trong khu vực làm việc của những thiết bị đó. Phân loại không khí được yêu cầu cho môi trường xung quanh phụ thuộc vào thiết kế của thiết bị cô lập và sự ứng dụng của thiết bị. Thiết bị phải được kiểm tra, và đối với quá trình chế biến vô trùng ít nhất phải đặt ở cấp sạch D.

8. Những thiết bị cách ly chỉ được sử dụng sau khi đã tiến hành thẩm định thích hợp. Việc thẩm định phải tính đến các yếu tố quan trọng của công nghệ cô lập, ví dụ như chất lượng của không khí bên trong và bên ngoài (môi trường xung quanh) của thiết bị cô lập, vệ sinh môi trường của thiết bị cô lập, quá trình chuyển và tính toàn vẹn của thiết bị.
9. Việc kiểm tra phải được thực hiện định kỳ và bao gồm thường xuyên thử độ kín của thiết bị cô lập và hệ thống gắn tay/ ống nối

Công nghệ thổi/đóng thuốc/hàn kín

Các bộ phận thổi/đóng thuốc/hàn kín được thiết kế đối với các máy móc chuyên dụng mà ở đó với một thao tác liên tục, các bao bì được tạo thành từ hạt nhựa dẻo nóng, đóng thuốc và hàn kín, tất cả được thực hiện bởi một máy tự động. Thiết bị thổi/đóng thuốc/hàn kín sử dụng trong pha chế vô trùng mà được gắn với một buồng thổi khí (air shower) có cấp sạch A, phải được lắp đặt ở môi trường ít nhất là cấp sạch C, với việc sử dụng quần áo ở cấp sạch A/B. Môi trường phải đáp ứng yêu cầu về giới hạn đối với vi sinh vật sống lại được và giới hạn tiểu phân khi ở “điều kiện nghỉ” và chỉ cần giới hạn đối với vi sinh vật sống lại được khi ở “điều kiện hoạt động”. Thiết bị thổi/đóng thuốc/hàn kín sử dụng trong sản xuất các sản phẩm tiệt trùng lần cuối phải được lắp đặt ở môi trường ít nhất là cấp sạch D.

Do đây là một công nghệ đặc biệt nên cần phải đặc biệt chú ý ít nhất tới các yếu tố sau: thiết kế và đánh giá thiết bị, thẩm định và khả năng lặp lại của quy trình vệ sinh tại chỗ (Cleaning-in-place) và tiệt trùng tại chỗ (Sterilisation-in-place), môi trường phòng sạch bao quanh mà ở đó thiết bị được lắp đặt, việc đào tạo và trang phục cho người vận hành và sự can thiệp vào khu vực quan trọng của thiết bị bao gồm bất kỳ sự lắp ráp vô trùng trước khi bắt đầu đóng thuốc.

Các sản phẩm tiệt trùng ở công đoạn cuối:

11. Việc pha chế các thành phần và phần lớn các sản phẩm phải được pha chế trong điều kiện ít nhất là môi trường cấp độ sạch D nhằm giảm thiểu rủi ro nhiễm vi sinh vật và tiểu phân, để thích hợp cho việc lọc và tiệt trùng. Khi sản phẩm có nguy cơ bất thường về nhiễm vi sinh vật, ví dụ: do sản

phẩm có đặc tính tạo thuận lợi cho sự phát triển của vi sinh vật, hoặc sản phẩm được giữ trong một thời gian dài trước khi tiệt trùng, hoặc không được chế biến trong các bình kín, pha chế phải được trong môi trường sạch cấp độ C.

Quá trình đóng lọ những sản phẩm được tiệt trùng ở công đoạn cuối thường phải được thực hiện ở môi trường sạch cấp độ C trở lên

Khi sản phẩm có nguy cơ bất thường về ô nhiễm từ môi trường, ví dụ: vì quá trình đóng thuốc chậm hoặc bao bì có miệng rộng, hoặc cần thiết phải để hở trong vài giây trước khi đóng nút, quá trình đóng thuốc phải được thực hiện trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh phải là cấp độ C trở lên. Việc pha chế và đóng thuốc mỡ, kem, hỗn dịch và nhũ dịch phải được tiến hành ở môi trường sạch cấp độ C trước khi sản phẩm được tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng.

Pha chế vô trùng:

12. Các thành phần bao bì sau khi rửa phải được xử lý ở môi trường sạch cấp độ D trở lên. Quá trình xử lý nguyên liệu ban đầu vô trùng và các thành phần khác phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B, trừ khi sau đó các thành phần này sẽ được tiệt trùng hoặc được lọc qua màng lọc có khả năng giữ lại vi sinh vật.

Việc pha chế các dung dịch cần lọc tiệt trùng trong quá trình sản xuất, phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ C. Nếu không được lọc tiệt trùng, quá trình pha chế nguyên liệu và sản phẩm phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A, với môi trường xung quanh là cấp độ B.

Quá trình xử lý và đóng lọ các sản phẩm được pha chế vô trùng phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B.

Trước khi quá trình đóng nút hoàn thành, việc di chuyển các sản phẩm còn để hở, như trong chế biến bột đông khô, phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B hoặc trong các khay kín trong môi trường sạch cấp độ B.

Quá trình pha chế và đóng lọ các thuốc mỡ, kem, hỗn dịch và nhũ dịch vô trùng phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B khi sản phẩm còn để hở và không được lọc sau đó.

Nhân sự

13. Chỉ một số lượng tối thiểu nhân viên được có mặt trong khu vực sạch; điều này đặc biệt quan trọng khi đang tiến hành các thao tác vô trùng. Nếu được, việc thanh tra, và kiểm soát phải được tiến hành từ bên ngoài các khu vực này.
14. Tất cả nhân viên (kể cả những người làm vệ sinh và bảo dưỡng máy móc) làm việc trong khu vực sạch phải được đào tạo thường xuyên về các qui

định liên quan đến việc sản xuất đúng đắn các sản phẩm vô trùng, bao gồm cả tiêu chuẩn vệ sinh và các kiến thức cơ bản về vi sinh vật. Các nhân viên bên ngoài chưa được đào tạo như vậy (vd: những nhân viên hợp đồng về xây dựng, bảo dưỡng) nếu cần phải vào các khu vực sạch, phải được hướng dẫn và giám sát một cách đặc biệt.

15. Các nhân viên vừa tham gia vào quá trình sản xuất các nguyên liệu có nguồn gốc động vật hoặc nuôi cấy các vi sinh vật khác với các nguyên liệu, vi sinh vật được sử dụng trong quá trình sản xuất hiện hành không được phép đi vào khu vực sản xuất sản phẩm vô trùng, trừ khi đã trải qua quá trình ra vào rất nghiêm ngặt và được xác định rõ ràng.
16. Các tiêu chuẩn cao về vệ sinh cá nhân và cấp độ sạch là thiết yếu. Các nhân viên tham gia quá trình sản xuất sản phẩm vô trùng phải được hướng dẫn để báo cáo về bất cứ điều kiện sức khỏe nào, có thể dẫn đến việc thải ra một số lượng hoặc chủng loại bất thường các chất gây nhiễm; phải định kỳ tiến hành kiểm tra sức khỏe để phát hiện các bệnh này. Các biện pháp đối với những người có thể đưa các vi sinh vật nguy hiểm vào sản phẩm phải do người có thẩm quyền quyết định.
17. Việc thay trang phục và tắm rửa phải theo một qui trình bằng văn bản được thiết kế nhằm hạn chế tối đa sự nhiễm của quần áo mặc trong khu vực sạch, hoặc việc mang các chất gây nhiễm vào khu vực sạch.
18. Không được mang đồng hồ đeo tay, đồ trang điểm, đồ trang sức trong khu vực sạch.
19. Trang phục và chất lượng trang phục phải phù hợp với quá trình sản xuất và cấp độ sạch của khu vực làm việc. Trang phục phải được mặc theo cách thức nhằm bảo vệ sản phẩm khỏi sự ô nhiễm.

Việc mô tả yêu cầu về quần áo đối với mỗi cấp độ sạch như sau:

- Cấp độ D: Tóc và, nếu thích hợp, râu phải được che kín. Phải mặc quần áo bảo hộ và giày hoặc bao giày thích hợp. Phải có các biện pháp thích hợp để tránh bất kỳ sự gây nhiễm nào từ bên ngoài vào khu vực sạch.
- Cấp độ C: Tóc và, nếu thích hợp, râu, ria phải được che kín. Nhân viên phải mang trang phục liền hay quần áo rời, khít ở cổ tay và cổ áo cao, và giày hoặc bao giày thích hợp. Quần áo phải thực sự không thải ra các sợi hoặc tiểu phân.
- Cấp độ A/B: Mũ trùm đầu phải che kín toàn bộ tóc và nếu có thể cả râu và ria; mũ trùm đầu phải được lồng vào trong cổ áo; phải mang khẩu trang để tránh thải, nhả ra các hạt. Phải mang găng tay bằng cao su hoặc nhựa thích hợp, không có bột, được tiệt trùng và ủng đã tiệt trùng hoặc sát trùng. Ống quần phải được lồng vào trong ủng và cổ tay áo lồng vào trong găng tay. Quần áo bảo hộ phải thực sự không được

thải, nhả ra sợi hoặc tiểu phân và phải giữ lại các tiểu phân nhả ra từ cơ thể.

20. Quần áo mặc ngoài trời không được đưa vào phòng thay đồ dẫn tới khu vực sạch cấp độ B và C. Đối với tất cả các công nhân làm việc trong khu vực sạch cấp độ A/B, trang phục bảo hộ sạch (đã tiệt trùng hoặc được vệ sinh đầy đủ) phải có sẵn trong mỗi buổi làm việc. Găng tay phải được khử trùng thường xuyên trong quá trình thao tác. Găng tay và khẩu trang phải được thay đổi ít nhất là mỗi buổi làm việc.
21. Quần áo mặc trong khu vực sạch phải được làm sạch và được xử lý sao cho quá trình này không đưa thêm vào quần áo các chất gây nhiễm có thể sẽ được nhả ra sau đó. Các thao tác này cần phải tuân theo những quy trình đã được soạn thảo. Cần có các phương tiện giặt ủi riêng cho các quần áo loại này. Trang phục được xử lý không đúng đắn sẽ làm hỏng các sợi vải và có thể làm tăng nguy cơ thải, nhả ra các tiểu phân.

Nhà xưởng:

22. Trong khu vực sạch, các bề mặt tiếp xúc đều phải trơn, nhẵn, không thấm và không bị rạn nứt nhằm giảm tối đa sự nhả hay tích tụ bụi bặm hoặc vi sinh vật, và cho phép sử dụng lặp đi lặp lại các chất tẩy rửa và sát trùng.
23. Để giảm sự tích tụ bụi bặm và dễ vệ sinh, không được có các hốc không làm vệ sinh được và giảm tối đa các gờ, giá, tủ, trang thiết bị. Cửa phải được thiết kế cẩn thận để tránh có các khe kẽ không vệ sinh được, vì lý do này, không nên sử dụng cửa trượt.
24. Trần giả phải được hàn kín để tránh sự nhiễm bẩn từ khoảng không phía trên.
25. Các đường ống và các trang bị khác phải được lắp đặt sao cho không tạo ra các hốc, khe, kẽ hở và các bề mặt khó làm vệ sinh.
26. Không được đặt bồn rửa và cống thoát nước trong khu vực sạch cấp độ A/B sử dụng trong sản xuất/pha chế vô trùng. Ở các khu vực khác, các nút chống gió trào ngược phải được gắn giữa máy móc hoặc chậu rửa và cống thoát nước. Cống thoát nước sàn ở phòng có cấp sạch thấp hơn phải gắn ống si phong hoặc làm kín bằng nước để ngăn trào ngược.
27. Phòng thay trang phục phải được thiết kế như một chốt gió, và được sử dụng để tách riêng về mặt vật lý các giai đoạn khác nhau của quá trình thay đồ nhằm giảm tối đa sự nhiễm tiểu phân và vi sinh vật vào quần áo bảo hộ. Phòng thay đồ phải được cung cấp không khí đã qua lọc. Phòng sử dụng để thay trang phục cuối cùng, ở “tình trạng nghỉ”, phải có cùng cấp sạch với khu vực mà nó dẫn đến. Việc sử dụng các phòng thay trang phục riêng biệt khi đi vào và đi ra khỏi khu vực sạch đôi khi là cần thiết. Nhìn chung các phương tiện rửa tay chỉ được trang bị ở giai đoạn đầu tiên của phòng thay trang phục.

28. Các cửa của chốt gió phải không được mở đồng thời. Phải lắp đặt hệ thống khoá liên hoàn và hệ thống cảnh báo bằng âm thanh và/hoặc ánh sáng để tránh việc cùng lúc mở nhiều cửa của chốt gió.
29. Phải cung cấp không khí đã được lọc để duy trì áp suất dương và bảo đảm luồng không khí luôn hướng ra khu vực phụ cận có cấp độ sạch thấp hơn trong tất cả các điều kiện thao tác; khu vực phải được thổi gió hữu hiệu. Các phòng liền kề có cấp độ sạch khác nhau phải có sự chênh lệch áp suất khoảng 10-15 pascal (giá trị hướng dẫn). Phải đặc biệt chú ý bảo vệ các khu vực có nguy cơ cao nhất tức là môi trường tiếp xúc trực tiếp với các sản phẩm hở và các thành phần sạch. Những khuyến nghị khác nhau liên quan đến khí cấp, và chênh lệch áp suất có thể được thay đổi khi cần thiết để ngăn sự phát tán của các nguyên liệu như tác nhân gây bệnh, có độc tính cao, chất phóng xạ hoặc vi rút sống hoặc vi sinh vật. Việc khử nhiễm các trang thiết bị và xử lý không khí thải ra từ khu vực sạch là cần thiết đối với một số thao tác.
30. Phải chứng minh rằng cách thức không khí luân chuyển không có nguy cơ gây nhiễm cho sản phẩm; ví dụ, phải thận trọng để đảm bảo rằng luồng không khí không phát tán các tiểu phân nhỏ ra từ người, từ thao tác hoặc từ máy móc vào khu vực có nguy cơ cao đối với sản phẩm.
31. Phải có hệ thống báo động để chỉ ra tình trạng hư hỏng của hệ thống cung cấp khí. Cần gắn một chỉ thị thể hiện chênh lệch áp suất giữa các khu vực sạch khác nhau tại đó việc duy trì chênh lệch áp suất là quan trọng. Sự chênh lệch áp suất này phải được thường xuyên ghi lại hoặc bằng cách chứng minh khác.

Thiết bị máy móc:

32. Băng chuyền không được đi qua tường ngăn cách khu vực sạch cấp độ A hoặc B và một khu vực chế biến khác có cấp độ sạch thấp hơn trừ phi bản thân băng chuyền cũng được tiệt trùng liên tục (ví dụ trong đường ống tiệt trùng).
33. Nếu có thể thực hiện được, thiết bị, các bộ phận phụ hoặc phụ tùng của thiết bị, phải được thiết kế, và lắp đặt sao cho các thao tác sử dụng, bảo dưỡng và sửa chữa được thực hiện bên ngoài khu vực sạch. Nếu việc tiệt trùng được yêu cầu thì phải tiến hành tiệt trùng lại sau khi đã hoàn chỉnh việc tái lắp đặt.
34. Khi việc bảo dưỡng thiết bị đã và đang được tiến hành trong khu vực sạch, khu vực sạch phải được làm vệ sinh, tẩy trùng lại, nếu thích hợp, trước khi quá trình sản xuất bắt đầu, nếu những tiêu chuẩn đòi hỏi về độ sạch và/hoặc sự vô trùng không được duy trì trong thời gian tiến hành công việc.
35. Thiết bị xử lý và hệ thống phân phối nước phải được thiết kế, xây dựng và bảo dưỡng để đảm bảo nguồn nước đáng tin cậy và có chất lượng phù hợp. Hệ thống không được hoạt động vượt quá công suất thiết kế. Nước

dùng pha tiêm phải được sản xuất, bảo quản và phân phối sao cho tránh được sự phát triển của vi sinh vật, thí dụ bằng cách cho lưu thông liên tục ở nhiệt độ trên 70 độ C.

36. Tất cả các thiết bị, bao gồm cả các thiết bị tiệt trùng, hệ thống xử lý và lọc không khí, lỗ thông gió và các bộ phận lọc khí, hệ thống xử lý nước, sự phát điện, kho và hệ thống phân phối đều phải được thẩm định, bảo dưỡng theo kế hoạch; việc đưa chúng vào sử dụng phải được thông qua.

Vệ sinh

37. Việc làm vệ sinh trong khu vực sạch là đặc biệt quan trọng. Khu vực sạch phải được vệ sinh thường xuyên và kỹ lưỡng theo một chương trình bằng văn bản đã được duyệt. Khi sử dụng các chất khử trùng, thì phải sử dụng nhiều loại. Việc theo dõi phải được tiến hành đều đặn nhằm phát hiện sự xuất hiện các chủng vi sinh vật đề kháng.
38. Chất khử trùng và chất tẩy rửa phải được kiểm tra về độ nhiễm vi sinh vật ; các dung dịch pha loãng phải được bảo quản trong bao bì sạch và chỉ được lưu trữ trong một khoảng thời gian xác định trừ khi đã được tiệt trùng. Các chất khử trùng và chất tẩy rửa dùng trong các khu vực sạch cấp độ A và B phải được tiệt trùng trước khi sử dụng.
39. Việc xông khói khu vực sạch là có lợi cho việc giảm nhiễm vi sinh vật ở những chỗ không tiếp cận được.

Chế biến

40. Cần thận trọng để giảm đến mức tối thiểu việc gây nhiễm cho sản phẩm trong tất cả các công đoạn sản xuất, kể cả các công đoạn trước khi tiệt trùng.
41. Không được sản xuất hoặc đóng lọ các chế phẩm có nguồn gốc vi sinh vật trong cùng khu vực dùng để chế biến các dược phẩm khác; tuy nhiên, vắc xin có chứa vi vi sinh vật chết hoặc dịch chiết vi vi sinh vật có thể được đóng lọ trong cùng nhà xưởng với các sản phẩm vô trùng khác, sau khi đã thực hiện các quy trình bất hoạt.
42. Việc thẩm định quy trình sản xuất vô trùng phải bao gồm cả thử nghiệm mô phỏng quy trình sản xuất bằng cách sử dụng môi trường dinh dưỡng (media fill). Việc lựa chọn môi trường dinh dưỡng phải dựa trên dạng bào chế của sản phẩm và độ chọn lọc, độ trong, hàm lượng và sự thích hợp đối với sự tiệt trùng của môi trường dinh dưỡng . Các thử nghiệm mô phỏng quy trình phải càng giống càng tốt so với quy trình sản xuất vô trùng thường quy và phải bao gồm tất cả các công đoạn sản xuất quan trọng. Cần phải tính đến sự xen vào khác nhau đã biết là xảy ra trong khi sản xuất bình thường cũng như ở những tình huống xấu nhất. Các thử nghiệm mô phỏng quy trình phải được thực hiện khi thẩm định ban đầu cùng với 3 thử nghiệm mô phỏng thành công liên tiếp trong một ca và phải được lặp lại ở những khoảng thời gian xác định và sau bất kỳ một thay đổi đáng

kể nào đối với hệ thống HVAC, thiết bị máy móc, quy trình và số lượng ca sản xuất. Các thử nghiệm mô phỏng quy trình thông thường phải được nhắc lại hai lần trong một năm cho mỗi ca và cho mỗi quy trình. Phải sử dụng đủ số lượng các bao bì cho đóng môi trường để đảm bảo các đánh giá là có giá trị. Đối với các lô nhỏ, số lượng bao bì để đóng môi trường phải tối thiểu bằng kích cỡ của lô sản phẩm. Mục tiêu phải là không có sự phát triển nhưng tỷ lệ nhiễm vi sinh vật nhỏ hơn 0,1% cùng với giới hạn tin cậy 95% là chấp nhận được. Nhà sản xuất phải thiết lập những giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động. Sự điều tra phải được thực hiện khi có bất kỳ sự nhiễm vi sinh vật nào⁽²⁾

43. Phải chú ý đảm bảo rằng bất cứ hoạt động thăm định nào cũng không được ảnh hưởng bất lợi đến quá trình sản xuất.
44. Nguồn nước, thiết bị xử lý nước và nước đã xử lý phải được theo dõi thường xuyên về mặt ô nhiễm chất hoá học, vi sinh và, nếu thích hợp cả nội độc tố. Phải lưu hồ sơ các kết quả theo dõi và các biện pháp khắc phục đã được thực hiện.
45. Cần hạn chế đến mức tối đa các hoạt động trong khu vực sạch, đặc biệt khi đang thực hiện các thao tác vô trùng, và việc di chuyển của nhân viên vận hành phải được kiểm tra và theo một nguyên tắc nhất định để tránh việc thải ra quá mức các tiểu phân và các sinh vật do thao tác quá mạnh. Nhiệt độ và độ ẩm tại khu vực sạch không nên quá cao sẽ gây khó chịu cho nhân viên do tính chất của trang phục bảo hộ.
46. Phải giảm đến mức tối thiểu sự nhiễm vi sinh vật của các nguyên liệu ban đầu. Tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu phải có các yêu cầu về chất lượng vi sinh vật, nếu quá trình theo dõi cho thấy điều này là cần thiết.
47. Phải giảm đến mức tối thiểu các bao bì và nguyên liệu có thể tạo ra sợi trong khu vực sạch.
48. Nếu phù hợp, phải thực hiện các biện pháp để hạn chế tối thiểu nhiễm tiểu phân vào sản phẩm cuối cùng.

² Chi tiết hơn về việc thăm định pha chế vô trùng, đề nghị tham khảo khuyến cáo của PIC/S về thăm định pha chế vô trùng (PI 007).

49. Sau khi đã được làm vệ sinh, các thành phần, bao bì chứa bán thành phẩm, và thiết bị phải được xử lý sao cho tránh được sự tái nhiễm.
50. Khoảng thời gian giữa giai đoạn rửa, sấy khô và tiệt trùng các thành phần, bao bì chứa bán thành phẩm và thiết bị, cũng như thời gian giữa việc tiệt trùng và sử dụng chúng phải càng ngắn càng tốt và theo một giới hạn thời gian thích hợp với các điều kiện bảo quản đã được thăm định.
51. Khoảng thời gian giữa thời điểm bắt đầu pha chế dung dịch và thời điểm tiệt trùng hoặc lọc qua màng lọc giữ vi sinh vật phải càng ngắn càng tốt.

Phải qui định khoảng thời gian tối đa cho phép đối với từng sản phẩm, có tính đến thành phần của thuốc và phương pháp bảo quản được qui định.

52. Phải theo dõi mức độ nhiễm vi sinh vật của sản phẩm trước khi tiệt trùng. Phải có giới hạn về mức độ tạp nhiễm của sản phẩm ngay trước khi tiệt trùng, vì giới hạn này có liên quan đến hiệu quả của phương pháp tiệt trùng. ở những nơi thích hợp sự không có mặt của chỉ nhiệt tố phải được kiểm tra. Tất cả các dung dịch, đặc biệt là dung dịch tiêm truyền có dung tích lớn, phải được lọc qua màng lọc giữ lại vi sinh vật, nếu có thể thì ngay trước khi đóng lọ.
53. Các thành phần, bao bì chứa bán thành phẩm, thiết bị và bất kỳ các vật dụng cần thiết nào khác trong khu vực sạch, nơi các thao tác vô trùng đang được thực hiện, đều phải được tiệt trùng và nếu có thể, phải được đưa vào khu vực sạch qua thiết bị tiệt trùng hai cửa gắn trong tường hoặc tuân theo một quy trình mà quy trình đó đã đạt được cùng mục tiêu là không đưa vào sự tạp nhiễm. Khí không bắt lửa đều phải qua lọc có khả năng giữ lại vi sinh vật.
54. Cần phải thẩm định hiệu quả của bất kỳ một qui trình mới nào và việc thẩm định được đánh giá theo lịch cụ thể dựa trên lịch sử thực hiện hoặc khi có bất kỳ sự thay đổi đáng kể nào về qui trình hoặc máy móc thiết bị.

Tiệt trùng

55. Tất cả các quy trình tiệt trùng đều phải được thẩm định. Cần đặc biệt chú ý khi phương pháp tiệt trùng được sử dụng không theo được điển Châu Âu hiện hành hoặc khi được sử dụng để tiệt trùng chế phẩm không phải là dung dịch nước hoặc dung dịch dầu đơn giản. Nếu có thể được nên chọn phương pháp tiệt trùng bằng nhiệt. Trong bất kỳ trường hợp nào, quá trình tiệt trùng phải tuân theo giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất
56. Trước khi đưa vào sử dụng bất cứ quy trình tiệt trùng nào, cần chứng minh sự phù hợp của quy trình đối với sản phẩm, và tính hiệu quả của quy trình để đạt được các điều kiện tiệt trùng mong muốn tại tất cả các vị trí trong buồng hấp, sử dụng các phép đo vật lý hoặc chỉ thị sinh học, nếu thích hợp. Hiệu lực của phương pháp phải được đánh giá lại theo một lịch cụ thể, ít nhất là hàng năm, và bất cứ khi nào có những thay đổi đáng kể về máy móc thiết bị. Kết quả của việc đánh giá phải được lưu hồ sơ.
57. Để quá trình tiệt trùng có hiệu quả, toàn bộ các nguyên vật liệu phải được xử lý theo yêu cầu; và để đảm bảo được điều này, phương pháp xử lý phải được xây dựng thích hợp.
58. Các kiểu xếp thuốc để thẩm định phải được xây dựng cho tất cả các quy trình tiệt trùng
59. Các chỉ thị sinh học chỉ nên được xem là phương pháp bổ sung để theo dõi quá trình tiệt trùng. Chỉ thị sinh học phải được bảo quản và sử dụng

theo hướng dẫn của nhà sản xuất, chất lượng của chúng phải được kiểm tra bằng các kiểm soát dương tính.

Nếu sử dụng chỉ thị sinh học, phải hết sức thận trọng để tránh sự nhiễm vi sinh vật lây lan từ các chỉ thị này vào sản phẩm.

60. Cần có các biện pháp rõ ràng để phân biệt các sản phẩm chưa được tiệt trùng với các sản phẩm đã được tiệt trùng. Mỗi thùng, khay, hoặc đồ đựng sản phẩm, hoặc thành phần của sản phẩm, phải được dán nhãn rõ ràng với tên, số lô, và các dấu hiệu chỉ ra đã tiệt trùng hay chưa tiệt trùng. Các chỉ thị như băng nổi hấp (autoclave tape) có thể được sử dụng khi thích hợp để chỉ ra lô sản phẩm (hoặc mẻ) đã trải qua giai đoạn tiệt trùng hay chưa, tuy nhiên các chỉ thị này không đưa ra được bằng chứng đáng tin cậy rằng lô sản phẩm, thực tế đã vô trùng.
61. Phải có hồ sơ ghi chép cho mỗi lần tiệt trùng. Hồ sơ này phải được thông qua khi thực hiện quy trình xem xét cho xuất xưởng lô sản phẩm.

Tiệt trùng bằng nhiệt

62. Mỗi chu kỳ tiệt trùng bằng nhiệt phải được ghi chép trên biểu đồ thời gian/nhiệt độ với thang chia có độ rộng thích hợp hoặc bằng các phương tiện khác có độ đúng và độ chính xác thích hợp. Vị trí của đầu dò nhiệt độ được sử dụng để kiểm tra hoặc ghi lại nhiệt độ, phải được xác định trong quá trình thẩm định quy trình tiệt trùng, và nếu có thể, phải được so sánh với một đầu dò nhiệt thứ hai được đặt tại cùng một vị trí.
63. Các chỉ thị hoá học hoặc sinh học cũng có thể được sử dụng, nhưng không thay thế được cách kiểm tra vật lý.
64. Phải có một khoảng thời gian đủ dài để toàn bộ khối sản phẩm trong thiết bị tiệt trùng đạt tới nhiệt độ yêu cầu trước khi thời gian tiệt trùng bắt đầu được tính. Khoảng thời gian này phải được xác định cho mỗi loại sản phẩm cần tiệt trùng.
65. Sau mỗi pha có nhiệt độ cao của chu kỳ tiệt trùng bằng nhiệt, cần thận trọng tránh việc sản phẩm đã được tiệt trùng bị tái nhiễm trong quá trình làm nguội. Bất kỳ dung dịch hoặc khí làm nguội nào có tiếp xúc với sản phẩm đều phải được tiệt trùng, trừ khi có thể chứng minh được rằng bất kỳ bao bì đựng nào bị xì ngấm cũng không được chấp nhận đưa vào sử dụng.

Tiệt trùng bằng nhiệt ẩm

66. Cả nhiệt độ và áp suất đều được sử dụng để theo dõi quá trình tiệt trùng. Dụng cụ kiểm tra thường phải độc lập với thiết bị theo dõi và ghi biểu đồ trong suốt thời gian tiệt trùng. Khi các hệ thống theo dõi và kiểm tra tự động được dùng để thực hiện những việc trên, chúng phải được thẩm định để bảo đảm rằng những yêu cầu của quá trình quan trọng đều đáp ứng. Những sai sót của hệ thống và chu trình phải được ghi nhận lại bằng hệ thống và có sự chứng kiến của người vận hành. Nhiệt độ đọc từ chỉ thị

hiệt độ độc lập phải được thường xuyên đối chiếu với thiết bị ghi biểu đồ trong suốt thời gian tiệt trùng. Đối với các thiết bị tiệt trùng có một ống thoát nước ở đáy của buồng tiệt trùng, cũng cần thiết phải ghi lại nhiệt độ ở vị trí này trong suốt thời gian tiệt trùng. Phải tiến hành phép thử độ kín của buồng tiệt trùng một cách thường xuyên, nếu pha chân không là một phần của chu kỳ tiệt trùng.

67. Ngoại trừ các sản phẩm được đóng vào chai, lọ hàn kín, các vật phẩm cần tiệt trùng phải được bao gói trong một loại vật liệu cho phép không khí thoát ra và hơi nước thấm vào nhưng ngăn ngừa được sự tái nhiễm sau khi tiệt trùng. Tất cả các phần của khối sản phẩm phải tiếp xúc với tác nhân tiệt trùng ở nhiệt độ yêu cầu trong một khoảng thời gian quy định.
68. Cần cẩn thận để đảm bảo rằng hơi nước được sử dụng để tiệt trùng có chất lượng thích hợp và không chứa các chất phụ gia ở mức có thể gây ô nhiễm cho sản phẩm hoặc thiết bị.

Tiệt trùng bằng nhiệt khô

69. Quy trình tiệt trùng được sử dụng phải đảm bảo sự lưu chuyển của không khí trong buồng tiệt trùng và áp suất dương được duy trì để ngăn không khí không vô trùng đi vào. Bất kỳ không khí nếu được cung cấp, cần được lọc qua màng lọc màng lọc HEPA. Nếu dự định sử dụng quy trình tiệt trùng bằng nhiệt khô để loại bỏ cả chỉ nhiệt tổ thì khi thẩm định quy trình phải thực hiện thêm các thử nghiệm thách thức có sử dụng nội độc tố.

Tiệt trùng bằng bức xạ

70. Tiệt trùng bằng bức xạ được sử dụng chủ yếu để tiệt trùng các sản phẩm, nguyên liệu nhạy cảm với nhiệt. Nhiều dược phẩm và một số vật liệu bao bì nhạy cảm với bức xạ, do đó, phương pháp này chỉ được phép sử dụng khi thực nghiệm đã khẳng định là bức xạ không có tác động phá hủy sản phẩm. Bức xạ tia cực tím không được chấp nhận là phương pháp để tiệt trùng.
71. Trong quá trình tiệt trùng, phải đo liều bức xạ. Để làm được điều này, những chỉ thị đo liều bức xạ phải độc lập đối với tỷ lệ liều bức xạ và phải đưa ra một phép đo định lượng liều bức xạ được tiếp nhận bởi chính sản phẩm đó. Thiết bị đo bức xạ phải được đưa vào trong buồng tiệt trùng với số lượng đủ, và đặt gần nhau để đảm bảo rằng luôn luôn có một thiết bị đo bức xạ trong buồng tiệt trùng. Nếu sử dụng thiết bị đo bức xạ bằng nhựa chỉ được sử dụng trong một thời gian giới hạn trước khi cần hiệu chuẩn lại. Độ hấp thụ bằng thiết bị đo bức xạ phải được đọc ngay sau khi được chiếu xạ.
72. Các chỉ thị sinh học chỉ nên được sử dụng như một kiểm tra bổ sung.
73. Quá trình thẩm định phải đảm bảo rằng đã xem xét đến ảnh hưởng của sự thay đổi về tỷ trọng của bao bì.

74. Quá trình xử lý vật liệu phải tránh việc xác định nhầm giữa vật liệu đã được chiếu xạ và chưa chiếu xạ. Các đĩa màu nhạy cảm với bức xạ được sử dụng trên mỗi bao gói để phân biệt giữa các bao bì đã được chiếu xạ và bao bì chưa được chiếu xạ
75. Phải xác định rõ tổng liều bức xạ cần sử dụng trong một khoảng thời gian xác định trước.

Tiệt trùng bằng Ethylene Oxide

76. Phương pháp tiệt trùng này chỉ được sử dụng khi mà không có phương pháp nào khác khả thi hơn. Trong khi thẩm định quy trình, cần phải chứng minh rằng, không có ảnh hưởng nào làm hỏng sản phẩm, những điều kiện và thời gian cho phép để loại bỏ khí có thể làm giảm các khí cặn và sản phẩm phản ứng đến giới hạn chấp nhận được đối với loại sản phẩm và vật liệu được tiệt trùng.
77. Sự tiếp xúc trực tiếp giữa khí và vi sinh vật là đặc biệt cần thiết; vì thế cần thận trọng tránh sự hiện diện của sinh vật bị bao kín trong các sản phẩm như các tinh thể hoặc protein khô. Tính chất và số lượng của bao bì đóng gói có thể ảnh hưởng đáng kể đến quá trình tiệt trùng.
78. Trước khi tiếp xúc với khí, vật liệu phải được để cân bằng về độ ẩm và nhiệt độ yêu cầu của quy trình. Thời gian yêu cầu này phải được cân đối với nhu cầu đối lập thu ngắn thời gian chờ trước khi tiệt trùng.
79. Mỗi chu kỳ tiệt trùng phải được theo dõi bằng chỉ thị sinh học thích hợp, bằng cách sử dụng một số lượng thích hợp các đĩa thử phân bố khắp buồng tiệt trùng. Những thông tin thu được phải được đưa vào hồ sơ lô.
80. Đối với mỗi chu kỳ tiệt trùng, phải có hồ sơ ghi lại thời gian cần thiết để hoàn thành chu kỳ, áp suất, nhiệt độ, và độ ẩm trong buồng tiệt trùng trong suốt quá trình tiệt trùng và nồng độ của khí và tổng lượng khí đã sử dụng. áp suất và nhiệt độ phải được ghi thành biểu đồ trong suốt chu kỳ tiệt trùng. Các biểu đồ này phải kèm với hồ sơ lô.
81. Sau khi tiệt trùng, khối sản phẩm đã tiệt trùng phải được bảo quản trong điều kiện thông thoáng một cách có kiểm soát để cho phép khí cặn và các sản phẩm phản ứng giảm đến mức đã được xác định. Quá trình này phải được thẩm định.

Lọc những sản phẩm mà không tiệt trùng được trong bao gói cuối cùng

82. Khi có thể tiến hành tiệt trùng trong bao gói cuối cùng thì việc chỉ tiến hành lọc không thôi được coi là chưa đầy đủ. Trong các phương pháp tiệt trùng có thể dùng được hiện nay, phương pháp tiệt trùng bằng hơi được coi là tốt nhất. Nếu như sản phẩm không thể tiệt trùng được trong bao gói cuối cùng, một số dung dịch và chất lỏng có thể được lọc qua lọc vô trùng với kích thước lỗ lọc là 0,22 micromet (hoặc nhỏ hơn), hoặc bằng lọc tối thiểu có khả năng giữ lại vi sinh vật tương đương vào bao bì đã được tiệt trùng từ trước. Các loại lọc này có thể loại bỏ được vi sinh vật và nấm,

nhưng không loại bỏ được tất cả các vi rút và mycoplasma. Cần xem xét việc phối hợp qui trình lọc với xử lý bằng nhiệt ở mức độ thích hợp.

83. Do nguy cơ tiềm ẩn của phương pháp lọc khi so sánh với các qui trình tiệt trùng khác, tốt nhất nên sử dụng lọc lần hai qua lọc có khả năng giữ lại vi sinh vật ngay trước khi đóng lọ. Lọc tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng phải được tiến hành càng gần thời điểm đóng lọ càng tốt.
84. Cần làm giảm đến mức tối thiểu tính chất nhả sợi của màng lọc.
85. Tính toàn vẹn của màng lọc phải được kiểm tra trước khi sử dụng và phải được khẳng định ngay sau khi sử dụng lọc bằng phương pháp thích hợp như điểm sủi bọt, dòng khuếch tán hoặc đo chênh lệch áp suất (cũng có thể là có ích khi kiểm tra lọc theo cách này trước khi sử dụng). Thời gian cần thiết để lọc một thể tích đã biết của dung dịch bán thành phẩm và chênh lệch áp suất trước và sau màng lọc phải được xác định trong quá trình thẩm định qui trình, bất cứ sự sai lệch đáng kể nào trong quá trình sản xuất thông thường so với giá trị đó đều phải được ghi lại và điều tra nguyên nhân. Các kết quả kiểm tra phải được ghi lại vào hồ sơ lô. Sự nguyên vẹn của màng lọc khí và lọc không khí cần được khẳng định sau khi sử dụng. Sự toàn vẹn của các màng lọc khác phải được khẳng định sau các khoảng thời gian sử dụng thích hợp.
86. Không sử dụng cùng một lọc trong thời gian kéo dài hơn 1 ngày làm việc trừ phi việc sử dụng như vậy đã được thẩm định.
87. Màng lọc không được làm hỏng sản phẩm do lấy đi hoạt chất hoặc do thải các chất lạ vào sản phẩm.

Hoàn thành sản phẩm vô trùng

88. Các bao bì phải được hàn kín theo các phương pháp đã được thẩm định phù hợp. Các bao bì được hàn kín bằng cách nấu chảy ra ví dụ các ống thuốc tiêm bằng thủy tinh hoặc bằng chất dẻo phải kiểm tra 100% tính nguyên vẹn. Các mẫu thử của các loại bao bì khác phải được kiểm tra về tính nguyên vẹn theo các qui trình thích hợp.
89. Các bao bì được hàn kín trong chân không phải được thử nghiệm để đảm bảo vẫn duy trì được chân không sau một khoảng thời gian thích hợp được xác định trước
90. Các bao bì đã được đóng các sản phẩm thuốc tiêm truyền phải được kiểm tra từng đơn vị một để kiểm tra sự ô nhiễm từ bên ngoài hoặc các thiếu sót khác. Khi việc kiểm tra được thực hiện bằng mắt, cần được tiến hành trong điều kiện thích hợp, có kiểm soát về ánh sáng, và nền. Người thực hiện việc kiểm tra phải trải qua các kỳ kiểm tra thường xuyên về thị lực, với cả kính, nếu có đeo, và được phép nghỉ giải lao thường xuyên trong quá trình làm việc. Nếu các phương pháp kiểm tra khác được sử dụng, qui trình kiểm tra phải được thẩm định và hiệu năng của các thiết bị phải được kiểm tra định kỳ. Các kết quả kiểm tra phải được ghi lại.

Kiểm tra chất lượng

91. Phép thử độ vô trùng mà áp dụng cho thành phẩm cũng chỉ được xem như là phép thử cuối cùng trong một dãy các biện pháp kiểm tra mà nhờ chúng, độ vô trùng được bảo đảm. Phép thử phải được thẩm định đối với các sản phẩm liên quan
92. Trong các trường hợp khi mà việc xuất xưởng theo thông số sản xuất đã được cho phép, thì phải đặc biệt chú ý tới việc thẩm định và giám sát toàn bộ quá trình sản xuất.
93. Các mẫu được lấy để thử độ vô trùng phải có tính đại diện cho toàn bộ lô sản xuất, nhưng cũng phải bao gồm các mẫu được lấy tại những phần có nguy cơ bị nhiễm cao nhất của lô sản xuất, ví dụ:
 - a- Đối với các sản phẩm được đóng gói vô trùng, mẫu thử phải bao gồm những mẫu được đóng gói ở giai đoạn đầu, và giai đoạn cuối của lô sản xuất cũng như sau khi có sự gián đoạn đáng kể của việc sản xuất.
 - b- Đối với các sản phẩm đã được tiệt trùng bằng nhiệt trong bao bì cuối cùng, phải xem xét việc lấy mẫu ở những vị trí có khả năng có nhiệt độ thấp nhất của buồng hấp.

PHỤ LỤC 2 SẢN XUẤT CÁC CHẾ PHẨM SINH HỌC SỬ DỤNG CHO CON NGƯỜI

Phạm vi

Phương pháp sử dụng trong sản xuất các sản phẩm sinh học là yếu tố quan trọng trong hình thành việc kiểm soát thích hợp của cơ quan quản lý. Do vậy, các sản phẩm sinh học có thể được định rõ phần lớn bằng việc so sánh đối chiếu với phương pháp sản xuất. Phụ lục này áp dụng cho các sản phẩm sinh học được sản xuất bằng một trong các phương pháp sau đây:

- a) Nuôi cấy vi sinh vật, trừ các phương pháp sử dụng kỹ thuật r-DNA
- b) Nuôi cấy tế bào và vi sinh vật, bao gồm cả các phương pháp sử dụng kỹ thuật lai tạo hoặc tái tổ hợp DNA
- c) Chiết xuất các chất từ mô sinh học
- d) Nhân giống các nhân tố sống trong phôi hoặc động vật.

(Không nhất thiết phải áp dụng tất cả các nguyên tắc trong hướng dẫn này cho các sản phẩm ở mục a).

Ghi chú:

- Trong quá trình biên soạn bản hướng dẫn này những yêu cầu chung về nhà xưởng sản xuất và phòng kiểm nghiệm đã được xem xét thấu đáo dựa theo đề xuất của WHO.
- Hướng dẫn này không đề ra các yêu cầu chi tiết đối với các loại sản phẩm sinh học cụ thể.

Nguyên tắc

Việc sản xuất các sản phẩm sinh học đòi hỏi một số xem xét chuyên biệt, dựa vào bản chất của sản phẩm và của quy trình chế biến. Do cách thức sản xuất, kiểm tra chất lượng, và sử dụng các sản phẩm sinh học mang tính đặc thù, nên cần thiết phải có một số thận trọng đặc biệt.

Không giống các dược phẩm truyền thống thường được sản xuất bằng các kỹ thuật hoá học, vật lý có độ ổn định cao, việc sản xuất các sản phẩm sinh học liên quan đến các quá trình và nguyên liệu sinh học, như nuôi cấy tế bào, hoặc chiết xuất các chất từ cơ thể sống. Những quá trình sinh học này biểu hiện tính biến thiên vốn có, do vậy, chủng loại và tính chất của các sản phẩm phụ cũng thay đổi. Hơn nữa, các nguyên liệu sử dụng trong quá trình nuôi cấy này lại là các cơ chất tốt cho sự phát triển các vi sinh vật ô nhiễm.

Việc kiểm tra chất lượng các sản phẩm sinh học luôn gắn với các kỹ thuật phân tích sinh học có sai số lớn hơn nhiều so với các phương pháp hoá lý. Do đó việc kiểm soát trong quá trình sản xuất đóng vai trò rất quan trọng trong sản xuất các sản phẩm sinh học.

Do các sản phẩm sinh học có các đặc tính riêng biệt nên cần xem xét cẩn thận các quy định của GMP và việc xây dựng nên phụ lục này cũng bao hàm các quy định đó.

Nhân sự

1. Tất cả nhân viên (bao gồm cả nhân viên vệ sinh, bảo dưỡng và kiểm tra chất lượng) làm việc trong khu vực sản xuất các sản phẩm sinh học phải qua các đợt đào tạo bổ sung, chuyên biệt về các sản phẩm được sản xuất và về công việc của họ. Các nhân viên cần được cung cấp các thông tin có liên quan và được đào tạo về vệ sinh và vi sinh học.
2. Nhân viên chịu trách nhiệm sản xuất và kiểm tra chất lượng phải có đủ trình độ về các môn khoa học có liên quan như: vi khuẩn học, sinh trắc học, hoá sinh, hoá học, y học, dược học, dược lý, vi rút học, miễn dịch học và thuốc thú y, và có đủ kinh nghiệm thực tế cho phép họ thực hiện chức năng quản lý đối với các quá trình mà họ phụ trách.
3. Vì an toàn của sản phẩm, phải tính đến tình trạng miễn dịch của các nhân viên. Tất cả nhân viên tham gia vào sản xuất, bảo dưỡng, kiểm nghiệm và chăm sóc súc vật (và cả thanh tra viên) phải được tiêm phòng, khi cần thiết, với các vắc xin đặc hiệu thích hợp, và phải thường xuyên được kiểm tra sức khoẻ. Ngoại trừ các vấn đề hiển nhiên về việc tiếp xúc của nhân viên với các tác nhân nhiễm trùng, các độc tố mạnh, hoặc các dị nguyên, cần phải tránh nguy cơ ô nhiễm của lô sản phẩm bởi các tác nhân nhiễm trùng. Khách tham quan nên ở ngoài khu vực sản xuất.
4. Nhân viên có bất kỳ sự thay đổi về tình trạng miễn dịch có thể ảnh hưởng xấu tới chất lượng sản phẩm phải được đưa ra khỏi khu vực sản xuất.
Việc sản xuất vắc xin BCG và các chế phẩm tuberculin phải được giới hạn cho những nhân viên được theo dõi cẩn thận về tình trạng sức khoẻ bằng cách kiểm tra đều đặn về tình trạng miễn dịch hoặc chụp X-quang phổi.
5. Trong suốt ca làm việc, nhân viên không được đi từ khu vực có thể phơi nhiễm bởi các vi sinh vật sống hoặc động vật, vào khu vực đang xử lý các sản phẩm khác hoặc các loại sinh vật khác.
Nếu việc qua lại như vậy là không thể tránh được, thì nhân viên tham gia vào bất kỳ quá trình sản xuất này cũng phải tuân thủ các biện pháp loại nhiễm đã được xác định rõ ràng, bao gồm cả việc thay quần áo, và giày, và nếu cần thiết, phải tắm rửa.

Nhà xưởng và thiết bị máy móc

6. Mức độ kiểm soát môi trường của nhà xưởng sản xuất về mặt tiêu phân và mức độ nhiễm khuẩn phải phù hợp đối với sản phẩm và các bước của quá trình sản xuất, tính đến cả mức độ nhiễm của nguyên liệu ban đầu và nguy cơ đối với thành phẩm.

7. Những nguy cơ nhiễm chéo giữa các sản phẩm sinh học, đặc biệt là trong các công đoạn sản xuất có sử dụng các sinh vật sống, đòi hỏi các biện pháp dự phòng bổ sung đối với nhà xưởng và thiết bị máy móc, như sử dụng nhà xưởng và thiết bị máy móc dành riêng, sản xuất theo đợt (campaign) và sử dụng hệ thống kín. Mức độ cách ly cần thiết để tránh nhiễm chéo phụ thuộc vào bản chất của sản phẩm cũng như các thiết bị được dùng.
8. Về nguyên tắc, nên sử dụng các thiết bị dành riêng cho việc sản xuất vắc xin BCG và cho việc xử lý các sinh vật sống được sử dụng trong sản xuất các sản phẩm phòng chống lao.
9. Nên sử dụng các thiết bị dành riêng cho việc xử lý *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* và *Clostridium tetani* cho đến khi quá trình khử hoạt tính được hoàn thành.
10. Có thể chấp nhận việc sản xuất theo chiến dịch đối với các sinh vật tạo bào tử khác, miễn là các thiết bị được dành riêng cho nhóm sản phẩm này và chỉ một sản phẩm được chế biến tại một thời điểm.
11. Khi sử dụng các hệ thống sản xuất khép kín của thiết bị lên men sinh học, có thể chấp nhận việc sản xuất đồng thời tại cùng một khu vực đối với các sản phẩm như kháng thể đơn dòng và các sản phẩm được sản xuất theo kỹ thuật r-DNA.
12. Các bước chế biến sau khi thu hoạch có thể được tiến hành đồng thời tại cùng một khu vực sản xuất, miễn là phải thực hiện các biện pháp dự phòng đầy đủ để tránh việc nhiễm chéo. Đối với các vắc xin vi sinh vật đã chết và các độc tố, các quá trình chế biến song song như vậy chỉ được thực hiện sau khi bất hoạt môi trường nuôi cấy hoặc sau khi đã khử độc tính.
13. Quá trình sản xuất sản phẩm vô trùng phải được thực hiện trong khu vực có áp suất dương, tuy nhiên, có thể chấp nhận áp suất âm tại một số khu vực nhất định có các tác nhân gây bệnh hờ ra với mục đích khu trú sự phát tán của tác nhân gây bệnh.
Khi chế biến vô trùng các tác nhân gây bệnh tại khu vực có áp suất âm hoặc tử an toàn, các khu vực này phải được bao quanh bởi khu vực có áp suất dương.
14. Phải có bộ xử lý không khí dành riêng cho khu vực chế biến và không được tái tuần hoàn không khí từ các khu vực xử lý các sinh vật sống gây bệnh.
15. Bố trí mặt bằng và thiết kế các khu vực sản xuất và thiết bị máy móc phải cho phép vệ sinh và khử nhiễm hữu hiệu (như xông khói). Sự phù hợp của các quy trình vệ sinh và loại nhiễm phải được thẩm định

16. Thiết bị sử dụng trong xử lý các sinh vật sống phải được thiết kế nhằm duy trì việc nuôi cấy ở trạng thái thuần khiết và không bị ô nhiễm bởi tác nhân bên ngoài trong quá trình chế biến.
17. Hệ thống đường ống, van và các lọc gió phải được thiết kế phù hợp tạo điều kiện thuận lợi cho việc vệ sinh và tiệt trùng. Nên khuyến khích sử dụng “hệ thống làm sạch tại chỗ” và “hệ thống tiệt trùng tại chỗ”. Các van của bồn lên men phải được tiệt trùng hoàn toàn bằng bằng hơi nước. Van lọc không khí phải là loại kỵ nước và phải được thẩm định về thời gian thay thế định kỳ.
18. Các thiết bị kín sơ cấp phải được thiết kế và thử nghiệm để chứng minh không có nguy cơ rò rỉ.
19. Các chất thải có chứa các vi sinh vật gây bệnh phải được khử nhiễm có hiệu quả.
20. Do tính biến động của các sản phẩm sinh học hay quá trình chế biến, một số chất phụ gia hoặc các thành phần phải được cân hoặc đóng trong quá trình sản xuất (như chất đệm). Trong trường hợp này, một số lượng nhỏ các chất này có thể được lưu giữ trong khu vực sản xuất.

Khu vực nuôi súc vật và việc nuôi súc vật

21. Súc vật được sử dụng để sản xuất nhiều sản phẩm sinh học như: vắc xin chống bại liệt (khí), huyết thanh kháng nọc rắn (ngựa và dê), vắc xin bại liệt (thỏ, chuột nhắt, chuột kiểng), huyết thanh gonadotropin (ngựa). Thêm vào đó, động vật cũng có thể được dùng trong kiểm tra chất lượng của hầu hết các loại vắc xin và huyết thanh như: ho gà (chuột nhắt), chất gây sốt (thỏ), vắc xin BCG (chuột lang).
22. Khu vực nuôi súc vật dùng trong sản xuất và kiểm tra các sản phẩm sinh học phải được tách riêng khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Phải theo dõi và ghi lại tình trạng sức khỏe của các súc vật dùng để điều chế các nguyên liệu ban đầu, hoặc dùng để kiểm nghiệm và thử nghiệm độ an toàn. Các nhân viên làm việc tại khu nuôi súc vật phải được trang bị trang phục đặc biệt và khu vực thay đồ. Nếu sử dụng khỉ trong sản xuất, hoặc kiểm tra chất lượng các sản phẩm sinh học, cần phải đặc biệt xem xét đến những yêu cầu được nêu trong tài liệu hiện hành của Tổ chức Y tế Thế giới (Yêu cầu đối với các chất sinh học số 7).

Hồ sơ tài liệu

23. Tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu sinh học ban đầu phải bao gồm những tài liệu bổ sung về nguồn cung cấp, nguồn gốc nguyên liệu, phương pháp sản xuất và phương pháp kiểm tra chất lượng được áp dụng, đặc biệt là việc kiểm tra về vi sinh vật.
24. Phải có tiêu chuẩn chất lượng thường quy cho các sản phẩm trung gian và sản phẩm chờ đóng gói.

Sản xuất

Nguyên liệu ban đầu

25. Phải xác định rõ nguồn cung cấp, nguồn gốc và tính phù hợp của nguyên liệu ban đầu. Khi các phép thử phải thực hiện trong thời gian dài thì có thể cho phép tiến hành chế biến nguyên liệu ban đầu trước khi có kết quả của phép thử. Trong các trường hợp này, việc xuất xưởng thành phẩm phụ thuộc vào các kết quả đạt của các phép thử này.
26. Khi cần phải tiệt trùng nguyên liệu ban đầu, thì nếu có thể, phải tiệt trùng bằng nhiệt. Khi cần thiết, cũng có thể sử dụng các phương pháp thích hợp khác để khử hoạt tính của nguyên liệu sinh học (vd: sử dụng bức xạ)

Hệ thống mẽ chủng và ngân hàng tế bào

27. Để tránh những đặc tính sai lệch không mong muốn có thể phát sinh từ nuôi cấy cấp hai lặp đi lặp lại hoặc đa thế hệ, việc sản xuất các sản phẩm sinh học bằng phương pháp nuôi cấy vi khuẩn, nuôi cấy tế bào trong phôi và trên động vật cần phải dựa trên một hệ thống các mẽ chủng gốc và mẽ chủng làm việc và/hoặc các ngân hàng tế bào gốc.
28. Số lượng các thế hệ (sự nhân đôi, chuyển tiếp) giữa mẽ giống hoặc ngân hàng tế bào và thành phẩm thuốc phải nhất quán như trong hồ sơ cho phép lưu hành trên thị trường. Việc mở rộng quy mô của quá trình sản xuất không được thay đổi mối tương quan cơ bản này.
29. Các mẽ giống và ngân hàng tế bào phải được mô tả đầy đủ và được thử về các chất gây nhiễm. Hơn nữa, sự thích hợp của chúng với việc sử dụng cần được chứng minh bởi sự ổn định của các đặc tính và chất lượng của các lô sản phẩm liên tiếp. Các mẽ giống và ngân hàng tế bào phải được thành lập, bảo quản và sử dụng theo cách giảm thiểu tối đa những nguy cơ bị ô nhiễm hoặc bị biến đổi.
30. Việc thiết lập mẽ giống và ngân hàng tế bào cần được tiến hành trong môi trường được kiểm soát hợp lý để bảo vệ mẽ giống và ngân hàng tế bào, và nếu có thể, cả nhân viên xử lý chúng. Trong quá trình thiết lập mẽ giống và ngân hàng tế bào, không được đồng thời xử lý bất kỳ một nguyên liệu sống hoặc nhiễm khuẩn nào khác (như vi rút, dây tế bào) tại cùng một khu vực hoặc bởi cùng một số người.
31. Những bằng chứng về độ ổn định và khả năng hồi phục của các mẽ giống và các ngân hàng phải được ghi lại. Các thùng bảo quản phải được hàn kín, ghi nhãn rõ ràng và được bảo quản ở nhiệt độ thích hợp. Việc kiểm kê phải được tiến hành tỉ mỉ, kỹ càng. Nhiệt độ bảo quản phải được ghi lại liên tục đối với các tủ đông lạnh và phải được theo dõi chặt chẽ khi sử dụng nitro hoá lỏng. Bất kỳ thay đổi nào nằm ngoài giới hạn cho phép và bất kỳ một hoạt động sửa chữa nào cũng phải được ghi lại.
32. Chỉ những người có thẩm quyền mới được phép xử lý các nguyên liệu và việc xử lý này phải được thực hiện dưới sự giám sát của một người có trách nhiệm. Việc tiếp cận nguyên liệu bảo quản phải được kiểm soát. Các

mẻ giống và các ngân hàng tế bào khác nhau phải được bảo quản sao cho có thể tránh lẫn lộn hoặc nhiễm chéo. Các mẻ giống và ngân hàng tế bào nên được chia ra nhiều phần và bảo quản các phần này tại nhiều vị trí khác nhau để giảm thiểu nguy cơ bị mất hoàn toàn.

33. Tất cả các bao bì chứa ngân hàng tế bào và các mẻ giống gốc hoặc ngân hàng và mẻ giống làm việc nên được xử lý như nhau trong suốt quá trình bảo quản. Một khi được di chuyển ra khỏi khu vực bảo quản, thì các bao bì này không được đưa quay trở lại kho.

Các nguyên tắc hoạt động

34. Phải chứng minh các đặc tính hỗ trợ sinh trưởng của môi trường nuôi cấy.
35. Việc bổ sung các nguyên liệu hay môi trường vào các bình lên men và các bình khác và việc lấy mẫu phải được tiến hành trong điều kiện có kiểm soát chặt chẽ để đảm bảo rằng tình trạng không bị ô nhiễm luôn được duy trì. Phải thận trọng để đảm bảo rằng các bồn được tiếp nối một cách đúng đắn khi bổ sung hoặc khi lấy mẫu.
36. Việc ly tâm hay pha trộn sản phẩm có thể dẫn tới hình thành dạng bọt khí, và cần thiết phải sử dụng các thiết bị kín cho các hoạt động như trên để phòng ngừa sự di chuyển của các vi sinh vật sống.
37. Nếu có thể, môi trường nuôi cấy phải được tiệt trùng tại chỗ. Nếu có thể, cần sử dụng các lọc tiệt trùng gắn sẵn trên đường ống để bổ sung thường ngày các khí, môi trường, các chất acid hoặc kiềm, các tác nhân loại bọt vào bình lên men.
38. Phải chú trọng trong việc thẩm định bất kỳ việc loại bỏ hoặc bất hoạt vi rút nào được thực hiện.
39. Trong các trường hợp, khi mà quá trình khử hoạt tính hay loại bỏ vi rút được thực hiện trong quá trình sản xuất, thì phải thực hiện các biện pháp phòng tránh nguy cơ tái nhiễm của các sản phẩm đã được xử lý bởi các sản phẩm chưa xử lý.
40. Có nhiều loại thiết bị được sử dụng cho quá trình tách các chất bằng phương pháp sắc ký, và nói chung những thiết bị này cần phải được dành riêng để tinh chế một sản phẩm và phải được tiệt trùng hoặc làm vệ sinh giữa các lô sản xuất. Không khuyến khích việc sử dụng cùng một thiết bị cho các giai đoạn khác nhau của quy trình sản xuất. Phải xác định rõ các chỉ tiêu cho phép, tuổi thọ và phương pháp vệ sinh hay tiệt trùng các cột sắc ký.

Kiểm tra chất lượng

41. Việc kiểm tra chất lượng trong quá trình sản xuất đóng một vai trò đặc biệt quan trọng để đảm bảo sự ổn định về chất lượng của sản phẩm sinh học. Việc kiểm tra này thì rất quan trọng đối với chất lượng sản phẩm (như việc loại bỏ vi rút) nhưng chúng không thể được tiến hành trên thành

phẩm, mà phải được thực hiện ở một giai đoạn thích hợp của quá trình sản xuất.

42. Phải lưu mẫu các sản phẩm trung gian với đủ số lượng và trong điều kiện bảo quản thích hợp để cho phép lặp lại hoặc xác nhận việc kiểm tra chất lượng của một lô.
43. Việc theo dõi liên tục một số quá trình sản xuất, ví dụ như quá trình lên men là điều cần thiết. Những dữ liệu này là một phần của hồ sơ lô.
44. Khi việc nuôi cấy là liên tục, thì phải đặc biệt chú trọng đến các yêu cầu kiểm tra chất lượng nảy sinh từ phương pháp sản xuất này.

PHỤ LỤC 3.

SẢN XUẤT THUỐC PHÒNG XẠ

Nguyên tắc

Sản xuất và xử lý thuốc phóng xạ luôn tiềm ẩn những mối nguy. Các loại tia xạ phát ra và thời gian bán huỷ của các loại đồng vị phóng xạ là các thông số đánh giá mức độ nguy hiểm. Cần tiến hành chú ý đặc biệt trong việc phòng tránh nhiễm chéo, trong việc chặn nhiễm phóng xạ và trong việc loại bỏ rác thải. Cần có những kiểm soát đặc biệt với những lô nhỏ của nhiều loại thuốc phóng xạ được sản xuất thường xuyên. Do thời gian bán huỷ ngắn, một số loại thuốc phóng xạ được xuất xưởng trước khi hoàn thành các thử nghiệm kiểm tra chất lượng. Trong trường hợp này, đánh giá liên tục hiệu quả của hệ thống đảm bảo chất lượng trở nên vô cùng quan trọng.

Ghi chú: Sản xuất thuốc phóng xạ phải được bảo đảm tuân theo những quy định về GMP trong hướng dẫn này cũng như trong những hướng dẫn bổ sung phù hợp khác như sản xuất các sản phẩm vô trùng. Tuy nhiên có một số điểm cụ thể dành cho xử lý các sản phẩm phóng xạ được sửa đổi hoặc chi tiết hoá trong những hướng dẫn bổ xung này. Việc sản xuất này phải tuân thủ các quy định của hướng dẫn EURATOM dựa trên các tiêu chuẩn cơ bản về bảo vệ sức khoẻ cộng đồng và công nhân trước những nguy hiểm của các ion phóng xạ cũng như các quy định của quốc gia có liên quan.

Nhân viên

1. Tất cả nhân viên (bao gồm cả nhân viên vệ sinh và bảo dưỡng) làm việc trong những khu vực sản xuất các sản phẩm phóng xạ phải được đào tạo thêm về các loại sản phẩm này. Đặc biệt, các nhân viên phải được cung cấp các thông tin chi tiết và các đào tạo phù hợp về phòng chống phóng xạ.

Nhà xưởng và thiết bị

2. Các sản phẩm phóng xạ phải được bảo quản, chế biến, bao gói và kiểm soát trong các phương tiện tự bao gói và chuyên dụng. Các thiết bị dùng cho quá trình sản xuất phải được dành riêng cho các thuốc phóng xạ.
3. Để ngăn chặn tính phóng xạ, cần hạ thấp áp suất không khí hơn so với khu vực xung quanh khi sản phẩm để hở. Tuy nhiên vẫn cần phải bảo vệ sản phẩm để tránh ô nhiễm từ môi trường.
4. Đối với các sản phẩm vô trùng, khu vực làm việc nơi có sản phẩm hay bao bì chứa sản phẩm phơi bày phải tuân thủ các quy định về môi trường được quy định trong bổ sung về các sản phẩm vô trùng. Việc này có thể thực hiện bằng cách cung cấp dòng laminar khí lọc HEPA và lắp các chốt gió ở các cửa vào cho khu vực làm việc. Toàn bộ nơi làm việc kín cần đáp ứng các yêu cầu này để có một môi trường phù hợp ít nhất với cấp độ D

5. Không khí đã được thải từ các khu vực xử lý các sản phẩm phóng xạ không được tái hồi; những nơi thoát khí phải được thiết kế để tránh những khả năng gây ô nhiễm môi trường của khí hay hạt phóng xạ.
Cần có hệ thống phòng ngừa không khí thâm nhập vào khu vực sạch thông qua ống khí thải khi quạt đẩy khí thải không hoạt động.

Sản xuất

6. Cần tránh sản xuất các sản phẩm phóng xạ khác nhau trong cùng một môi trường làm việc tại cùng một thời điểm để giảm thiểu tối đa nguy cơ nhiễm chéo hay lẫn lộn.
7. Thẩm định quy trình, kiểm soát trong quá trình, giám sát các thông số quy trình và môi trường mang ý nghĩa đặc biệt quan trọng trong những trường hợp phải quyết định xuất xưởng hay loại bỏ một lô sản phẩm trước khi hoàn thành toàn bộ các thử nghiệm.

Kiểm tra chất lượng

8. Khi sản phẩm phải xuất xưởng trước khi hoàn thành toàn bộ các phép thử, điều này không làm giảm đi sự cần thiết phải ghi lại quyết định chính thức của cá nhân có thẩm quyền về sự phù hợp của lô hàng. Trong trường hợp này phải có một quy trình bằng văn bản ghi lại chi tiết tất cả các dữ liệu về quá trình sản xuất và kiểm tra chất lượng mà phải được xem xét trước khi xuất xưởng lô hàng. Quy trình phải mô tả được những biện pháp sẽ được tiến hành bởi cá nhân có thẩm quyền nếu các kết quả thử nghiệm thu được không thoả mãn sau khi đã xuất xưởng lô hàng.
9. Trừ khi có những quy định khác nêu cụ thể trong giấy phép lưu hành, phải lưu mẫu đối chiếu của tất cả các lô.

Phân phối và thu hồi

10. Phải lưu giữ các báo cáo chi tiết của quá trình phân phối và phải có các quy trình mô tả các biện pháp sẽ được thực hiện để có thể dừng việc sử dụng các thuốc phóng xạ có nguy cơ kém chất lượng. Các hoạt động thu hồi phải được đưa ra để có thể thi hành được trong thời gian ngắn nhất.

1. Nguyên tắc

Phụ lục này đề cập tới sản xuất nghiệp các khí y học, một quá trình công nghệ đặc biệt thường không được thực hiện bởi các công ty dược. Phụ lục này không bao trùm các hoạt động sản xuất và xử lý khí y học trong các bệnh viện phải tuân thủ các quy định của pháp luật từng quốc gia. Tuy nhiên, các phần có liên quan của phụ lục này có thể được sử dụng làm cơ sở cho các hoạt động như vậy.

Sản xuất khí y học thường được tiến hành trong thiết bị khép kín, do đó, việc ô nhiễm từ môi trường vào sản phẩm là tối thiểu. Tuy nhiên lại có nguy cơ nhiễm chéo với các chất khí khác.

Sản xuất khí y học phải tuân thủ các yêu cầu cơ bản của GMP, với các phụ lục tương ứng, các tiêu chuẩn được điền và các hướng dẫn chi tiết dưới đây.

2. Nhân sự

- 2.1. Người có thẩm quyền chịu trách nhiệm về việc xuất xưởng các chất khí y học phải có kiến thức sâu về việc sản xuất và kiểm tra chất lượng khí y học.
- 2.2. Tất cả nhân viên có liên quan tới sản xuất khí y học phải hiểu các quy định của GMP có liên quan tới chất khí y học và phải nắm rõ về những khía cạnh đặc biệt quan trọng và những mối nguy tiềm tàng cho người bệnh từ các sản phẩm ở dạng khí y học.

3. Nhà xưởng và thiết bị**3.1. Nhà xưởng**

- 3.1.1. Các chất khí y học phải được nạp ở khu vực riêng tách biệt khỏi các khí không dùng trong y tế và không được có sự trao đổi bình chứa giữa các khu vực này. Trong những trường hợp ngoại lệ, có thể chấp nhận nguyên tắc nạp bình khí theo chiến dịch tại cùng một khu vực, với điều kiện là các biện pháp dự phòng đặc biệt được thực hiện và quá trình thẩm định cần thiết được hoàn thành.
- 3.1.2. Nhà xưởng phải có đủ không gian cho các thao tác sản xuất, thử nghiệm và bảo quản nhằm tránh nguy cơ lẫn lộn. Nhà xưởng phải sạch sẽ, gọn gàng nhằm khuyến khích làm việc có trật tự và bảo quản thích hợp.
- 3.1.3. Khu vực nạp bình phải có đủ kích thước và có bố trí mặt bằng một cách ngăn nắp nhằm cung cấp:
 - a) Các khu vực phân tách rõ ràng dành cho các loại khí khác nhau.
 - b) Xác định và cách ly rõ ràng các xy-lanh rỗng và các xy-lanh ở những công đoạn khác nhau của quá trình nạp khí (như: chờ nạp khí, đã nạp, biệt trữ, chấp thuận hay loại bỏ).

Phương pháp được dùng để đạt các mức cách ly khác nhau này phụ thuộc vào bản chất, quy mô và độ phức tạp của toàn bộ hoạt động, nhưng những khu vực được đánh dấu giới hạn trên sàn nhà, vách ngăn, rào chắn và biển hiệu hoặc các biện pháp thích hợp khác đều có thể được sử dụng.

3.2. Thiết bị

- 3.2.1. Tất cả thiết bị dùng trong sản xuất và phân tích phải được đánh giá và hiệu chuẩn một cách đều đặn, thích hợp.
- 3.2.2. Cần phải đảm bảo chất khí được nạp vào đúng bình. Trừ các quy trình nạp khí tự động đã được thẩm định, không được có sự kết nối giữa các đường ống dẫn các khí khác nhau. Các ống phân phối phải được trang bị với các đầu nạp khí chỉ phù hợp chỉ với loại van của riêng chất khí hoặc hỗn hợp các khí đó sao cho chỉ đúng các bình đó mới có thể được gắn vào các ống phân phối. (Việc dùng ống phân phối và van nối với bình chứa có thể tuân thủ theo tiêu chuẩn quốc gia hoặc quốc tế).
- 3.2.3. Các hoạt động sửa chữa và bảo dưỡng không được ảnh hưởng tới chất lượng của các khí y học.
- 3.2.4. Phải tránh không nạp khí các loại khí không phải khí y học trong khu vực và với thiết bị được dành cho sản xuất khí y học. Có thể cho phép trường hợp ngoại lệ nếu chất lượng của khí được dùng cho mục đích khác (không phải y tế) ít nhất là tương đương với chất lượng của khí y học và các tiêu chuẩn GMP được duy trì. Phải có phương pháp đã được thẩm định để ngăn ngừa hiện tượng trào ngược trong đường ống cung cấp khí nạp cho sản phẩm không phải khí y học để tránh ô nhiễm sang khí y học.
- 3.2.5. Bể chứa và bể phân phối lưu động phải được dành riêng cho một loại khí và chất lượng bể phải được xác nhận phù hợp với loại khí đó. Tuy nhiên các khí y học hoá lỏng có thể được bảo quản hay vận chuyển trong cùng loại bể chứa với khí không phải khí y học, với điều kiện chất lượng của khí không phải khí y học này ít nhất phải tương đương với chất lượng của khí y học.

4. Hồ sơ tài liệu

- 4.1. Dữ liệu trong các bản ghi chép của từng lô xy-lanh đã nạp khí phải đảm bảo rằng có thể truy soát lại từng xy-lanh đã nạp khí về các dữ liệu quan trọng của các thao tác nạp khí liên quan. Nếu phù hợp, nên đưa vào các dữ liệu sau:
 - Tên sản phẩm
 - Ngày và thời gian của quá trình nạp khí
 - Bảng tham chiếu đến trạm nạp khí đã sử dụng
 - Thiết bị đã sử dụng
 - Tên và tham chiếu tiêu chuẩn chất lượng của loại khí hoặc từng loại khí trong hỗn hợp

- Các hoạt động đã tiến hành trước khi nạp khí (xem điểm 5.3.5)
- Số lượng và kích cỡ các xy-lanh trước và sau khi nạp khí
- Tên nhân viên tiến hành thao tác nạp khí
- Chữ ký của người vận hành đối với từng bước quan trọng (dọn sạch dây chuyền, tiếp nhận xy-lanh, làm rỗng xy-lanh,...)
- Các thông số chính cần thiết nhằm đảm bảo nạp khí đúng ở điều kiện tiêu chuẩn
- Kết quả các phép thử kiểm tra chất lượng và khi thiết bị thử nghiệm được hiệu chuẩn trước từng phép thử, so sánh các tiêu chuẩn chất lượng của khí và kết quả kiểm tra hiệu chuẩn.
- Kết quả các kiểm tra thích hợp nhằm đảm bảo các bình đã được nạp khí
- Mẫu nhãn của lô
- Chi tiết các vấn đề hay sự kiện bất thường, và chữ ký chấp nhận của người có thẩm quyền đối với những sai lệch so với các hướng dẫn nạp khí.
- Để chứng tỏ sự đồng ý, ngày và chữ ký của người giám sát chịu trách nhiệm về quá trình nạp khí

5. Sản xuất

5.1. Tất cả các bước quan trọng trong các quy trình sản xuất khác nhau đều phải được thẩm định.

5.2. Bán thành phẩm

5.2.1 Khí bán thành phẩm dùng cho y tế có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp hoá học hoặc thu được từ các nguồn tự nhiên được trải qua các bước tinh chế nếu cần (ví dụ như trong cơ sở phân tách khí). Những khí này có thể được coi là dược chất (API) hay thuốc bán thành phẩm tùy thuộc vào quy định của cơ quan nhà nước có thẩm quyền.

5.2.2 Phải có sẵn các tài liệu chỉ rõ độ tinh khiết, các thành phần khác và tạp chất có thể có mặt trong khí nguồn và ở các bước tinh chế. Phải luôn có sẵn sơ đồ (flow chart) của từng quy trình khác nhau.

5.2.3 Tất cả các bước phân tách và tinh chế phải được thiết kế nhằm vận hành đạt hiệu quả tối ưu. Ví dụ các tạp chất có thể ảnh hưởng xấu giai đoạn tinh chế phải được loại bỏ trước khi bước này được thực hiện.

5.2.4 Các bước phân tách và tinh chế phải được thẩm định về hiệu quả và được theo dõi phù hợp với kế quả thẩm định. Khi cần thiết, việc kiểm tra trong quá trình sản xuất phải bao gồm cả các phân tích liên tục để theo dõi quy trình. Bảo dưỡng và thay thế các thành phần thiết bị tiêu hao như lọc tinh chế, phải dựa trên các kết quả theo dõi và thẩm định.

- 5.2.5 Nếu có thể, phải ghi lại các giới hạn nhiệt độ của quy trình và giám sát trong quy trình phải bao gồm cả đo nhiệt độ.
- 5.2.6 Các hệ thống máy tính sử dụng trong kiểm tra và theo dõi quy trình phải được thẩm định.
- 5.2.7 Đối với các quy trình sản xuất liên tục, việc định nghĩa lô sản phẩm phải được ghi vào hồ sơ và gắn liền với phân tích khí bán thành phẩm.
- 5.2.8 Quá trình sản xuất khí phải được theo dõi liên tục về chất lượng và tạp chất.
- 5.2.9 Nước dùng để làm lạnh trong quá trình nén không khí phải được theo dõi về chất lượng vi sinh vật khi có tiếp xúc với khí y học.
- 5.2.10 Tất cả các hoạt động vận chuyển, bao gồm cả kiểm tra trước khi vận chuyển, của khí hoá lỏng từ nơi bảo quản đầu tiên cần phải tuân theo các quy trình đã được thiết kế nhằm tránh ô nhiễm. Đường ống vận chuyển phải được trang bị van 1 chiều hay các thiết bị thay thế phù hợp khác. Phải có sự chú ý đặc biệt để làm sạch các đầu nối linh hoạt và để kết nối các ống với đầu nối.
- 5.2.11 Khí tạo ra có thể được thêm vào bể bán thành phẩm chứa khí cùng loại từ lần tạo ra trước. Các kết quả kiểm tra mẫu phải cho thấy chất lượng của khí tạo ra chấp nhận được. Mẫu này phải được lấy từ:
- Khí cũ trước khi thêm khí mới; hoặc
 - Bể bán thành phẩm sau khi đã thêm vào và trộn lẫn.
- 5.2.12 Khí bán thành phẩm dùng cho y tế phải được xác định theo lô, được kiểm tra theo các chuyên luận được điển có liên quan và được xuất xưởng đưa vào quá trình nạp bình.

5.3 Đóng lọ và ghi nhãn

- 5.3.1 Phải định rõ lô khi nạp khí y học vào bình
- 5.3.2 Bình chứa khí y học phải đạt các tiêu chuẩn chất lượng thích hợp. Các van xìt phải được gắn niêm phong sau khi nạp khí. Tốt nhất là các xy-lanh phải có van duy trì áp suất tối thiểu nhằm thu được sự bảo vệ đầy đủ chống ô nhiễm.
- 5.3.3 Các ống phân phối nạp khí y học cũng như các xy-lanh phải được dành riêng cho từng loại khí y học đơn lẻ hoặc cho một hỗn hợp khí y học (xem thêm 3.2.2). Phải có một hệ thống tại chỗ nhằm đảm bảo khả năng truy soát lại các xy-lanh và van.
- 5.3.4 Làm vệ sinh và làm sạch các thiết bị và đường ống nạp khí phải được tiến hành theo soát theo các văn bản quy trình. Điều này đặc biệt quan trọng sau khi bảo dưỡng hoặc có vi phạm sự toàn vẹn của hệ thống. Phải tiến hành kiểm tra sự không có mặt của tạp nhiễm trước khi đường ống được đưa vào sử dụng. Phải lưu giữ các bản ghi chép.

5.3.5 Xy-lanh phải được kiểm tra bên trong bằng mắt khi:

- Chúng mới tinh
- Khi nối với bất kỳ phép thử áp lực thủy tĩnh hay phép thử tương tự nào.
Sau khi lắp ráp van, van phải được giữ ở vị trí đóng để tránh sự ô nhiễm từ lõi vào xy-lanh.

5.3.6 Các bước kiểm tra được tiến hành trước khi nạp khí bao gồm:

- Kiểm tra xác định áp suất dư (từ 3 đến 5 bar) nhằm đảm bảo là xy-lanh không rỗng.
- Xy-lanh không có áp suất dư phải được loại ra ngoài để tiến hành thêm các biện pháp khác nhằm đảm bảo chúng không bị nhiễm nước hay các chất ô nhiễm khác. Các biện pháp này có thể bao gồm làm vệ sinh với các phương pháp đã được thẩm định hoặc kiểm tra bằng mắt nếu được đánh giá là hợp lý.
- Đảm bảo tất cả nhãn lô hay nhãn khác nếu bị hư hỏng đều phải loại bỏ.
- Kiểm tra bằng mắt bên ngoài từng van và bình chứa xem có lỗi, lõm, mảnh vỡ, các hư hại hay ô nhiễm dầu hoặc mỡ nào khác; các xy-lanh phải được làm sạch, thử nghiệm và bảo dưỡng theo cách thức phù hợp.
- Kiểm tra từng xy-lanh hoặc việc nối van thùng đông lạnh để xác định xem chúng có phù hợp với loại khí y học sẽ được dùng không.
- Kiểm tra ngày mã thử nghiệm của xy-lanh để xác định rằng phép thử áp lực thủy tĩnh hay phép thử tương đương khác đã được tiến hành và vẫn còn hiệu lực theo yêu cầu của các hướng dẫn quốc gia hay quốc tế.
- Kiểm tra xác định xem từng vỏ chứa có được mã hoá màu theo các tiêu chuẩn liên quan.

5.3.7. Các xy-lanh được đưa vào nạp khí lại phải được chuẩn bị rất cẩn thận nhằm hạn chế tối đa nguy cơ ô nhiễm. Với các khí nén, phải giữ mức tạp chất tối đa lý thuyết là 500 ppm (v/v) ở áp suất nạp khí 200 bar (và tương tự cho các áp suất nạp khí khác).

Các xy-lanh phải được chuẩn bị như sau:

- Mọi khí còn trong xy-lanh phải được loại bỏ bằng việc loại khí vỏ chứa (ít nhất áp suất tuyệt đối còn lại phải đạt 150 milibar). Hoặc
- Bằng cách hạ áp từng vỏ chứa, sau đó thanh lọc bằng các phương pháp đã được thẩm định (áp suất riêng phần ít nhất là 7 bar và sau đó hạ áp).

Với các xy-lanh được thiết kế với các van áp suất dư (dương), tiến hành loại khí trong chân không ở 150 milibar là cần thiết nếu áp suất là dương. Một cách khác là tiến hành phân tích toàn phần khí còn lại trong từng vỏ chứa riêng biệt.

- 5.3.8. Phải có những kiểm tra phù hợp nhằm đảm bảo các vỏ chứa đã được nạp khí. Một chỉ thị cho thấy việc nạp khí đã được thực hiện đúng cách có thể là đảm bảo rằng sờ vào mặt ngoài của xy-lanh thấy luôn ấm trong suốt quá trình nạp khí.
- 5.3.9. Mỗi xy-lanh phải được dán nhãn và mã hoá màu. Số lô và/hoặc ngày nạp khí và hạn dùng có thể ở một nhãn riêng.

6. Kiểm tra chất lượng

- 6.1. Nước được dùng cho phép thử áp suất thuỷ tĩnh ít nhất phải đạt chất lượng nước uống và phải được giám sát ô nhiễm vi sinh vật thường xuyên.
- 6.2. Mỗi khí y học phải được kiểm tra và đưa vào sử dụng dựa trên các tiêu chuẩn chất lượng của nó. Thêm vào đó, mỗi khí y học phải được kiểm tra định kỳ toàn diện theo các quy định của dược điển có liên quan nhằm luôn đảm bảo đúng quy định.
- 6.3. Khí y học bán thành phẩm phải được cho phép đưa vào nạp khí.
- 6.4. Trong trường hợp một khí y học đơn được nạp khí bằng ống phân phối nhiều xy-lanh thì ít nhất một xy-lanh sản phẩm từ mỗi ống phân phối nạp khí phải được thử định tính, định lượng và lượng nước nếu cần mỗi lần xy-lanh được thay đổi từ ống phân phối.
- 6.5. Trong trường hợp một khí y học đơn được nạp khí vào xy-lanh từng cái một bởi quá trình nạp khí riêng, ít nhất một xy-lanh của mỗi chu trình nạp khí không gián đoạn phải được thử định tính và định lượng. Một ví dụ về chu trình nạp khí không gián đoạn là sản phẩm của một ca sản xuất bởi cùng nhân viên, thiết bị và lô khí bán thành phẩm.
- 6.6. Trong trường hợp khí y học được sản xuất từ hỗn hợp hai hay nhiều khí đơn đóng vào một xy-lanh từ cùng một ống phân phối, ít nhất một xy-lanh từ mỗi chu trình nạp khí ống phân phối phải được thử định tính, định lượng và lượng nước nếu cần của tất cả các khí thành phần và định tính khí cân bằng (balancegas) trong hỗn hợp. Khi các xy-lanh được nạp khí riêng rẽ, mọi xy-lanh phải được thử định tính và định lượng tất cả các khí thành phần và ít nhất một xy-lanh trong mỗi chu trình nạp khí không gián đoạn phải được thử định tính khí cân bằng (balancegas) trong hỗn hợp.
- 6.7. Khi các khí được trộn trong đường ống trước khi nạp khí (như hỗn hợp thuốc gây mê/oxy) yêu cầu phải tiến hành phân tích liên tục hỗn hợp đang nạp khí.
- 6.8. Khi một xy-lanh được nạp khí với nhiều hơn một khí, quá trình nạp khí phải đảm bảo rằng các khí được trộn chính xác trong mọi xy-lanh và hoàn toàn đồng nhất.
- 6.9. Mỗi xy-lanh đã nạp khí phải được thử độ rò bằng phương pháp thích hợp, trước khi niêm phong. Khi tiến hành lấy mẫu và kiểm tra, việc thử độ rò phải được tiến hành sau khi kiểm tra.

- 6.10. Trong trường hợp khí đông lạnh đã được đóng vào bình đông lạnh để cung cấp cho người sử dụng, mỗi lọ này phải được thử định tính và định lượng.
- 6.11. Bình đông lạnh được khách hàng bảo quản và khi khí y học được đóng lại tại chỗ từ các bể phân phối lưu động chuyên dụng thì không cần phải lấy mẫu sau khi đóng, trong trường hợp công ty đưa ra được phiếu kiểm nghiệm mẫu lấy từ bể phân phối lưu động chuyên dụng. Bình chứa đông lạnh được khách hàng giữ phải được thử nghiệm định kỳ để chắc chắn vẫn đảm bảo các tiêu chuẩn của dược điển.
- 6.12. Không cần lưu mẫu, trừ các trường hợp cụ thể đặc biệt

7. Bảo quản và phân phối

- 7.1. Các xy-lanh đã nạp khí phải được biệt trữ cho đến khi được xuất kho bởi cá nhân có thẩm quyền.
- 7.2. Xy-lanh chứa khí y học phải được bảo quản ở nơi kín, tránh nhiệt độ cao. Khu vực bảo quản phải sạch, khô, thông thoáng tốt và không được có các vật liệu dễ cháy để đảm bảo các xy-lanh được giữ vệ sinh cho tới khi sử dụng.
- 7.3. Phải sắp xếp kho để phân cách các khí y học khác nhau và phân cách xy-lanh đầy với rỗng và cho phép đảo kho tuân theo quy tắc vào trước thì ra trước.
- 7.4. Các xy-lanh phải được bảo vệ tránh tác động xấu của thời tiết bên ngoài trong quá trình vận chuyển. Phải áp dụng các điều kiện bảo quản và vận chuyển chuyên biệt với các hỗn hợp khí mà có thể xuất hiện sự phân tách pha trong quá trình đông lạnh.

Giải thích thuật ngữ

Việc định nghĩa các thuật ngữ liên quan tới sản xuất khí y học, không có trong danh mục từ chuyên dụng trong bản hướng dẫn PIC/S hiện hành về GMP, được định nghĩa trong phụ lục này như sau:

Thiết bị tách khí

Thiết bị tách khí lấy không khí và thông qua quy trình tinh chế, vệ sinh, nén, làm lạnh, hoá lỏng, chưng cất mà phân tách không khí thành các khí oxy, nitro và agon.

Khu vực

Một phần của nhà xưởng cụ thể dành cho hoạt động sản xuất khí y học

Hạ áp

Hạ áp suất xuống áp suất khí quyển

Khí bán thành phẩm

Mọi khí dự định dùng cho y tế, đã trải qua tất cả các quy trình chế biến, nhưng chưa được bao gói thành phẩm

Khí nén

Một khí khi được đóng gói dưới áp lực vẫn hoàn toàn là khí ở -50°C (ISO 10286)

Vỏ chứa

Vỏ chứa là một bình đông lạnh, bể chứa, xe chứa, xy-lanh, một hệ thống xy-lanh hay một loại bao gói nào khác mà tiếp xúc trực tiếp với khí y học

Khí đông lạnh

Khí hoá lỏng ở áp suất 1,013 bar, nhiệt độ dưới -150°C

Bình đông lạnh

Một loại vỏ chứa di động cách nhiệt được thiết kế để chứa khí hóa lỏng hay khí đông lạnh. Khí giải phóng có thể dưới dạng khí hoặc lỏng.

Xy-lanh

Một vỏ chứa áp lực, có thể vận chuyển được với khả năng chứa nước không quá 150 lít. Trong tài liệu này, khi sử dụng thuật ngữ xy-lanh có thể bao gồm hệ thống xy-lanh (hay gói xy-lanh) nếu phù hợp

Hệ thống xy-lanh

Một hợp phần xy-lanh được gắn với nhau trong một khung và được nối thông bằng ống phân phối, được vận chuyển và sử dụng như một đơn vị

Loại khí

Loại bỏ khí tồn dư trong vỏ chứa bằng cách hút chân không.

Khí

Một chất hay một hỗn hợp chất mà hoàn toàn ở dạng khí ở áp suất 1,013 bar (101,325 kPa) và $+15^{\circ}\text{C}$ hay có áp suất bay hơi trên 3 bar (300 kPa) ở $+50^{\circ}\text{C}$ (ISO 10286)

Thử áp suất thủy tĩnh

Phép thử được tiến hành vì lý do an toàn theo quy định của quốc gia hay quốc tế nhằm đảm bảo các xy-lanh hay bể chứa có thể chịu được áp suất cao

Khí hoá lỏng

Khí mà khi được nạp dưới áp suất chuyển một phần sang dạng lỏng (khí ở trên chất lỏng) ở -50°C

Ống phân phối

Thiết bị hay dụng cụ được thiết kế để cho phép một hay nhiều loại khí chứa trong đó trút hết và nạp khí cùng một lúc.

Tạp chất tối đa lý tưởng

Tạp chất khí xuất hiện do sự ô nhiễm ngược lại (retropollution) và vẫn còn sau khi tiến xử lý xy-lanh trước khi nạp khí. Việc tính tạp chất tối đa lý tưởng chỉ áp dụng với khí nén và cho rằng các khí này có hoạt tính hoàn hảo.

Khí y học

Khí hay hỗn hợp khí dùng để điều trị, chẩn đoán hay phòng ngừa cho người bệnh dựa trên hoạt tính dược lý và được phân loại vào nhóm thuốc.

Van duy trì áp suất tối thiểu

Van được thiết kế với hệ thống một chiều và giữ ở một áp suất xác định (khoảng 3 đến 5 bar trên áp suất khí quyển) nhằm ngăn ngừa ô nhiễm trong quá trình sử dụng.

Van một chiều

Van chỉ cho phép chảy theo một chiều

Thanh lọc

Làm rộng và sạch xy-lanh

- Bằng cách hạ áp và loại khí
- Bằng cách hạ áp, điều áp từng phần khí sau đó hạ áp

Bể chứa

Loại vỏ chứa tĩnh để bảo quản khí hóa lỏng hoặc khí đông lạnh.

Xe chứa

Vỏ chứa khí đông lạnh hay hoá lỏng được gắn cố định trên thiết bị chuyên chở

Van

Thiết bị dùng để mở và đóng các vỏ chứa.

PHỤ LỤC 7.

SẢN XUẤT THUỐC THẢO DƯỢC

Nguyên tắc

Do thành phần phức tạp và tính chất đa dạng, số lượng và lượng nhỏ thành phần hoạt chất được xác định, kiểm tra nguyên liệu ban đầu, bảo quản và quy trình sản xuất cho thấy mức độ quan trọng đặc biệt trong sản xuất thuốc thảo dược

Nhà xưởng

Khu vực bảo quản

1. Thảo dược thô (chưa được chế biến) phải được bảo quản trong khu vực riêng. Khu vực bảo quản phải thông khí tốt, và phải được thiết kế theo cách có khả năng chống côn trùng hay các loại động vật khác xâm nhập, đặc biệt là loài gặm nhấm. Phải tiến hành ngăn ngừa hiệu quả khả năng lan truyền của bất kỳ loài động vật và vi sinh vật nào theo vào cùng thảo dược thô và ngăn ngừa nhiễm chéo. Các vỏ chứa phải đặt ở nơi cho phép tự do lưu thông không khí.
2. Phải đặc biệt chú ý về vệ sinh và bảo dưỡng tốt khu vực bảo quản đặc biệt khi có phát sinh bụi.
3. Bảo quản dược liệu, dịch chiết, cồn thuốc hay các loại chế phẩm khác phải tuân theo những điều kiện đặc biệt về độ ẩm, nhiệt độ và ánh sáng; những điều kiện này phải được duy trì và được giám sát.

Khu vực sản xuất

4. Những dự liệu cụ thể phải được tiến hành trong suốt quá trình lấy mẫu, cân, trộn và thực hiện chế biến thảo dược khô khi có phát sinh bụi, để thuận tiện cho việc làm vệ sinh và tránh nhiễm chéo, ví dụ như chiết tách bụi, nhà xưởng chuyên dụng...

Tài liệu

Tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu ban đầu

5. Ngoài các dữ liệu được mô tả trong phần hướng dẫn chung về GMP (chương 4, mục 4.11), những tiêu chuẩn chất lượng của thảo dược thô ít nhất phải bao gồm:
 - Tên thực vật học (nếu có thể, tên nguồn gốc theo phân loại ví dụ như: Linnaeus)
 - Chi tiết nguồn gốc của thực vật (nước hay vùng xuất xứ và nếu có thể phương pháp nuôi trồng, thời gian thu hoạch, quy trình thu nhận, những thuốc trừ sâu có thể đã dùng...)
 - Toàn bộ hay một phần thực vật được dùng
 - Khi mua dược liệu khô, hệ thống làm khô phải được ghi rõ
 - Mô tả dược liệu, kiểm tra bằng mắt thường và/hoặc kính hiển vi.

- Thử nghiệm định tính gồm thử nghiệm định tính các hoạt chất đã biết và các dấu hiệu khác nếu phù hợp. Luôn có sẵn một mẫu chứng đáng tin cậy cho quá trình định tính.
- Định lượng cấu thành của dược chất đã biết hay của các dấu hiệu khác nếu phù hợp.
- Phương pháp thích hợp để xác định thuốc trừ sâu có thể nhiễm và giới hạn cho phép
- Thử nghiệm xác định nhiễm nấm và vi sinh vật, bao gồm cả aflatoxin, sâu bọ gây hại và giới hạn cho phép
- Thử nghiệm các kim loại độc, và các ô nhiễm có thể xảy ra cũng như hàng giả.
- Thử nghiệm các tạp từ bên ngoài.

Bất cứ phương pháp nào được dùng để giảm thiểu nhiễm nấm/vi sinh vật hay các sinh vật gây hại khác đều phải ghi lại. Các tiêu chuẩn chất lượng của các quy trình này phải luôn có sẵn và phải gồm chi tiết quy trình, thử nghiệm và giới hạn tồn dư.

Hướng dẫn quy trình sản xuất

6. Bản hướng dẫn quy trình sản xuất phải mô tả các hoạt động khác nhau được tiến hành từ nguyên liệu thô như làm khô, nghiền và rây, bao gồm cả thời gian và nhiệt độ làm khô, phương pháp kiểm tra mảnh hoặc kích thước tiêu phân. Cũng phải mô tả rây loại tạp hay phương pháp khác dùng để loại bỏ tạp từ bên ngoài.

Với các chế phẩm thuốc thực vật hướng dẫn sử dụng phải ghi rõ chất dẫn hay dung môi, thời gian và nhiệt độ chiết, chi tiết từng giai đoạn cô đặc và phương pháp sử dụng.

Lấy mẫu

7. Do thực tế là các thuốc dạng thô là tổng hợp một phần của một loại thực vật và mang một yếu tố hỗn tạp, phải lấy mẫu phải được tiến hành đặc biệt cẩn thận bởi các nhân viên có chuyên môn chuyên biệt. Mỗi lô phải được ghi lại trong tài liệu riêng của lô.

Kiểm tra chất lượng

8. Nhân viên kiểm tra chất lượng phải có chuyên môn chuyên biệt về thuốc thảo dược để có thể tiến hành thử nghiệm định tính và nhận ra hàng giả, có nấm phát triển, sinh vật gây hại, không đồng đều trong cùng một đợt giao thảo dược thô,...
9. Sự nhận dạng và chất lượng của chế phẩm thuốc thực vật và của thành phẩm phải được thử nghiệm theo như mô tả dưới đây:

Thử nghiệm kiểm nghiệm thành phẩm phải cho phép xác định định tính và định lượng thành phần các hoạt chất và một tiêu chuẩn chất lượng phải

được đưa ra và có thể thực hiện được bằng cách dùng các dấu hiệu nếu các thành phần hoạt tính điều trị đã biết mà chưa rõ. Trong trường hợp thuốc thực vật hay chế phẩm thuốc thực vật với các thành phần dược chất đã biết, các thành phần này phải được chỉ rõ và định lượng được.

Nếu thuốc y học cổ truyền có chứa một số loại thuốc thực vật hay chế phẩm của một số loại thuốc thực vật và không thể tiến hành định lượng được từng thành phần, việc xác định có thể được tiến hành chung cho nhiều hoạt chất. Tuy nhiên quy trình này phải được đánh giá.

PHỤ LỤC 8: LẤY MẪU NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU VÀ NGUYÊN LIỆU ĐÓNH GÓI

Nguyên tắc:

Lấy mẫu là một hoạt động quan trọng, chỉ tiến hành lấy trên một phần nhỏ của lô. Những kết luận có giá trị trên cả lô không thể dựa trên những thử nghiệm được tiến hành trên những mẫu không mang tính đại diện. Vì vậy lấy mẫu đúng là một phần quan trọng trong hệ thống đảm bảo chất lượng.

Ghi chú: Lấy mẫu được đề cập trong chương 6 của hướng dẫn về GMP mục 6.11 đến 6.14. Những hướng dẫn bổ sung này đưa thêm hướng dẫn về lấy mẫu nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói.

Nhân sự:

1. Nhân viên lấy mẫu phải được đào tạo ban đầu và thường xuyên về những vấn đề liên quan đến việc lấy mẫu đúng. Việc đào tạo này bao gồm:
 - Kế hoạch lấy mẫu
 - Các quy trình lấy mẫu
 - Các kỹ thuật và thiết bị cho việc lấy mẫu.
 - Các nguy cơ nhiễm chéo
 - Những thận trọng phải tiến hành có liên quan đến những chất vô trùng và /hoặc những chất không bền vững.
 - Tầm quan trọng khi xem xét bằng mắt thường nguyên liệu, thùng chứa và nhãn.
 - Tầm quan trọng của việc ghi chép bất kỳ tình huống bất thường hay không mong muốn nào.

Nguyên liệu ban đầu:

2. Việc định tính hoàn toàn một lô nguyên liệu ban đầu thường chỉ có thể được đảm bảo nếu các mẫu riêng biệt được lấy ở từ tất cả các thùng chứa và phép thử định tính được tiến hành cho từng mẫu. Có thể cho phép lấy mẫu ở một phần của các thùng chứa nơi đã tiến hành một quy trình thẩm định để đảm bảo rằng không có một thùng nguyên liệu ban đầu nào sẽ bị định tính không đúng so với nhãn của nó.
3. Việc thẩm định này ít nhất cần phải tính đến các mục sau:
 - Bản chất và tình trạng của nhà sản xuất và nhà cung ứng và hiểu biết của họ về các yêu cầu của GMP trong công nghiệp dược.
 - Hệ thống đảm bảo chất lượng của nhà sản xuất nguyên liệu ban đầu.
 - Điều kiện sản xuất nơi mà nguyên liệu ban đầu được sản xuất và kiểm tra.
 - Đặc tính của nguyên liệu ban đầu và của sản phẩm thuốc sử dụng nguyên liệu ấy.

Quy trình thẩm định loại bỏ phép thử định tính của mỗi thùng nguyên liệu ban đầu đến có thể được chấp nhận đối với:

- Nguyên liệu ban đầu từ một nhà sản xuất duy nhất hoặc từ được liệu.
- Nguyên liệu ban đầu đến trực tiếp từ một nhà sản xuất hoặc trong thùng đã được niêm phong từ nhà sản xuất nơi đã cung cấp lâu dài đáng tin cậy và thường xuyên được bên mua (nhà máy sản xuất thuốc hoặc một tổ chức được thừa nhận chính thức) kiểm tra sổ sách về hệ thống đảm bảo chất lượng của nhà máy.

Không thể có quy trình được thẩm định phù hợp đối với:

- Nguyên liệu ban đầu được cung cấp bởi trung gian như người môi giới khi không rõ nguồn gốc nhà sản xuất hoặc không được kiểm chứng.
 - Nguyên liệu ban đầu dùng cho sản phẩm dùng ngoài.
4. Có thể đánh giá chất lượng lô nguyên liệu ban đầu bằng việc lấy và thử nghiệm một mẫu đại diện. Mẫu được lấy cho phép thử định tính có thể được dùng cho mục đích trên. Số lượng mẫu được lấy cho một mẫu đại diện có thể được xác định bằng phương pháp thống kê và được quy định cụ thể trong kế hoạch lấy mẫu. Số lượng các mẫu riêng biệt được gộp lại thành một mẫu gộp cũng phải được xác định, tính đến cả đặc tính của nguyên liệu, kiến thức của nhà cung cấp và sự đồng nhất của mẫu gộp.

Nguyên liệu bao gói

5. Kế hoạch lấy mẫu nguyên liệu bao gói ít nhất cần tính đến những mặt sau: số lượng nhận, chất lượng yêu cầu, đặc tính của nguyên liệu (bao bì trực tiếp và/hoặc bao bì in sẵn), các phương pháp sản xuất và kiến thức của nhà sản xuất bao bì dựa trên kiểm tra sổ sách. Số lượng mẫu được lấy cho một mẫu đại diện có thể được xác định bằng phương pháp thống kê và được quy định cụ thể trong kế hoạch lấy mẫu.

PHỤ LỤC 9: SẢN XUẤT CHẾ PHẨM LÔNG, KEM VÀ THUỐC MỠ

Nguyên tắc

Chế phẩm lông, kem và thuốc mỡ đặc biệt dễ nhiễm vi sinh vật và tạp nhiễm khác trong quá trình sản xuất. Vì vậy phải đưa ra các biện pháp đặc biệt để tránh bất kỳ tạp nhiễm nào.

Lưu ý: Sản xuất chế phẩm lông, kem và thuốc mỡ phải được tiến hành theo đúng GMP của Hướng dẫn PIC và các hướng dẫn bổ sung khác (nếu thích hợp). Những hướng dẫn sau chỉ tập trung vào các đặc trưng trong sản xuất các chế phẩm trên.

Nhà xưởng và thiết bị

1. Khuyến cáo sử dụng các hệ thống chế biến và di chuyển khép kín để tránh tạp nhiễm cho sản phẩm. Khu vực sản xuất, nơi mà sản phẩm hoặc bao bì sạch để hở, thường phải được thông gió hiệu quả bằng khí đã lọc.
2. Bể chứa, bao bì, ống dẫn và máy bơm cần được thiết kế và lắp đặt để có thể dễ dàng làm vệ sinh và tẩy trùng khi cần. Đặc biệt, việc thiết kế thiết bị phải hạn chế tối thiểu các hốc chết hoặc các điểm có thể tích tụ cặn và làm vi khuẩn sinh sôi.
3. Tránh sử dụng dụng cụ thủy tinh nếu có thể. Thép không gỉ chất lượng cao thường là nguyên liệu lựa chọn để sử dụng cho các bộ phận tiếp xúc sản phẩm.

Sản xuất

4. Chất lượng về mặt hoá học và vi sinh của nước dùng trong sản xuất phải được xác định và được theo dõi. Cần chú ý trong việc bảo dưỡng hệ thống nước để tránh nguy cơ vi khuẩn sinh sôi. Sau khi tẩy trùng hệ thống nước bằng hoá chất, cần tuân thủ quy trình xả đã thẩm định để đảm bảo đã loại bỏ hiệu quả được chất tẩy trùng.
5. Chất lượng của nguyên liệu trong bể chứa chờ đóng gói phải được kiểm tra trước khi chuyển vào bể chứa bảo quản chờ đóng gói.
6. Cần lưu ý việc vận chuyển nguyên liệu qua đường ống để đảm bảo rằng nguyên liệu được vận chuyển đến đúng địa điểm.
7. Nguyên liệu có khả năng nhả sợi hoặc các tạp ô nhiễm khác như bìa cứng hoặc giá kê gỗ không được đưa vào khu vực nơi có sản phẩm hoặc các bao bì sạch khác để hở.
8. Trong quá trình đóng lọ, cần lưu ý duy trì tính đồng nhất của hỗn hợp, hỗn dịch.v.v. Quy trình trộn và đóng lọ phải được thẩm định. Cần đặc biệt lưu ý lúc bắt đầu, sau khi dừng và cuối quá trình đóng lọ để đảm bảo duy trì tính đồng nhất.

9. Khi thành phẩm chưa được đóng gói ngay, thời gian bảo quản tối đa và điều kiện bảo quản phải được xác định cụ thể và phải được tuân thủ.

PHỤ LỤC 10: SẢN XUẤT CHẾ PHẨM KHÍ DUNG ÁP XUẤT PHÂN LIỀU ĐỂ XÔNG

Nguyên tắc

Sản xuất sản phẩm khí dung áp suất dùng để xông có các van điều áp yêu cầu một số quy định đặc biệt do tính chất đặc biệt của sản phẩm. Việc sản xuất phải được tiến hành trong những điều kiện giảm thiểu vi sinh vật và tạp nhiễm tiêu phân. Việc đảm bảo chất lượng của bộ phận cấu tạo van và độ đồng đều của hỗn dịch cũng đặc biệt quan trọng.

Lưu ý: Sản xuất khí dung phân liều phải được tiến hành theo đúng GMP trong Hướng dẫn của PIC và các hướng dẫn bổ sung khác (nếu thích hợp). Những hướng dẫn này chỉ tập trung vào các đặc trưng trong sản xuất các chế phẩm trên.

Nhận xét chung

1. Hiện nay có hai phương pháp sản xuất và đóng lọ phổ biến như sau:
 - a) Hệ thống hai bước (đóng lọ áp suất). Hoạt chất được phân tán dưới dạng hỗn dịch trong một chất đẩy có điểm sôi cao, liều thuốc được rót vào bao bì, van được ép lên trên và chất đẩy có điểm sôi thấp hơn được bơm qua hệ thống van để tạo thành thành phẩm. Hỗn dịch của hoạt chất trong chất đẩy được giữ mát để giảm sự bay hơi.
 - b) Quy trình một bước (đóng lọ lạnh). Hoạt chất được phân tán dưới dạng hỗn dịch trong hỗn hợp chất đẩy và được giữ hoặc ở áp suất cao và/hoặc ở nhiệt độ thấp. Sau đó hỗn dịch được đóng trực tiếp một lần vào bao bì.

Nhà xưởng và thiết bị

2. Sản xuất và đóng lọ phải cố gắng được tiến hành trong hệ thống khép kín
3. Khu vực có các sản phẩm hoặc các thành phần sạch để hử phải được duy trì trong không khí lọc, phải tuân thủ các yêu cầu của môi trường sạch cấp độ D trở lên và phải đi qua chốt gió.

Sản xuất và kiểm nghiệm chất lượng

4. Van điều áp khí dung là một thành phần kỹ thuật phức tạp nhất trong các thành phần của ngành dược. Tiêu chuẩn chất lượng, lấy mẫu và thử nghiệm phải phù hợp với trạng thái này. Việc thanh tra hệ thống Đảm bảo Chất lượng của nhà sản xuất van đặc biệt quan trọng.
5. Tất cả các dung dịch (ví dụ chất đẩy dạng nước hoặc khí) phải được lọc để loại bỏ các phân tử lớn hơn 0.2 micron. Có thể tiến hành lọc thêm trước khi đóng lọ.

6. Bao bì và van cần được làm sạch có sử dụng quy trình đã được thẩm định phù hợp với công dụng của sản phẩm để đảm bảo không có bất kỳ tạp chất nào như là các phương tiện trợ giúp sản xuất (ví dụ dầu nhờn) hoặc quá nhiều vi sinh vật. Sau khi làm sạch, van cần được giữ trong bao bì sạch và kín, có các biện pháp phòng ngừa không được gây tạp nhiễm trong các thao tác tiếp theo, ví dụ khi lấy mẫu. Bao bì cung cấp cho dây chuyền đóng lọ phải trong điều kiện sạch hoặc được làm sạch trên dây chuyền ngay trước khi đóng lọ.
7. Phải đưa ra các biện pháp phòng ngừa để đảm bảo độ đồng đều của hỗn dịch tại lúc đóng trong suốt cả quy trình đóng lọ.
8. Khi sử dụng quy trình đóng lọ hai lần/bước, việc đảm bảo hai lần có đúng khối lượng là cần thiết để đạt được đúng thành phần. Với mục đích này, thường phải cần kiểm tra 100% khối lượng tại mỗi giai đoạn như mong muốn.
9. Kiểm tra sau khi đóng lọ phải đảm bảo không rò rỉ quá mức. Phải tiến hành thử độ rò rỉ theo cách thức tránh nhiễm vi sinh vật hoặc độ ẩm còn lưu lại.

PHỤ LỤC 11:

HỆ THỐNG VI TÍNH HOÁ

Nguyên tắc

Đưa hệ thống vi tính hoá vào trong hệ thống sản xuất, kể cả bảo quản, phân phối và kiểm nghiệm chất lượng không thay thế được sự cần thiết phải tuân thủ các nguyên tắc liên quan nêu trong Hướng dẫn này. Nơi có hệ thống vi tính thay thế thao tác thủ công thì chất lượng sản phẩm hay việc đảm bảo chất lượng theo đó sẽ không bị giảm đi. Cần cân nhắc nguy cơ mất các thông tin của hệ thống trước bằng cách giảm sự tham gia của nhân viên vận hành.

Nhân sự

1. Cần thiết có sự hợp tác chặt chẽ giữa nhân viên chủ chốt và những người tham gia vào hệ thống máy tính. Nhân viên giữ trọng trách phải được đào tạo phù hợp về quản lý và sử dụng các hệ thống trong lĩnh vực có sử dụng máy tính. Điều này cần đảm bảo nhân viên đó phải có chuyên môn phù hợp và có thể tư vấn về các khía cạnh liên quan đến thiết kế, thẩm định, lắp đặt và vận hành hệ thống vi tính.

Thẩm định

2. Phạm vi thẩm định cần thiết sẽ phụ thuộc vào các yếu tố bao gồm hệ thống sẽ đưa vào sử dụng ở đâu, liệu nó có tiến bộ hay thụt lùi và liệu các yếu tố mới có hoà hợp hay không. Thẩm định cần được xem xét như là một phần của chu trình hoạt động hoàn chỉnh của hệ thống máy tính. Chu trình này bao gồm các giai đoạn lập kế hoạch, tiêu chuẩn chất lượng, lập trình, thử nghiệm, giao nhiệm vụ, lưu hồ sơ, vận hành, giám sát và thay đổi.

Hệ thống

3. Cần lưu ý chọn vị trí đặt thiết bị ở điều kiện phù hợp, nơi các yếu tố bên ngoài không thể làm ảnh hưởng đến.
4. Cần có bản mô tả chi tiết của hệ thống (kể cả sơ đồ, nếu phù hợp) và bản mô tả phải được cập nhật. Nó phải mô tả các nguyên tắc, mục tiêu, biện pháp an toàn, phạm vi của hệ thống và các đặc điểm chính về cách thức máy tính được sử dụng và nó liên kết với các hệ thống và quy trình khác như thế nào.
5. Phần mềm là một thành phần then chốt của hệ thống vi tính. Người sử dụng phần mềm đó phải thực hiện tất cả các bước hợp lý để đảm bảo rằng nó được lập trình phù hợp với hệ thống Đảm bảo chất lượng.
6. Nếu phù hợp, hệ thống phải có phần kiểm tra được cài đặt sẵn cho nhập và xử lý đúng số liệu.
7. Trước khi đưa vào sử dụng một hệ thống có sử dụng máy tính, nó cần phải được thử kỹ càng và được xác nhận có khả năng đạt được kết quả mong muốn. Nếu đang thay thế một hệ thống thủ công, hai hệ thống phải

được tiến hành song song trong một khoảng thời gian và được coi như là một phần của thử nghiệm và thẩm định.

8. Số liệu chỉ được nhập hoặc sửa đổi bởi người đã được uỷ quyền làm công việc này. Các phương pháp phù hợp để ngăn chặn số liệu nhập vào không được phép bao gồm việc sử dụng mã khoá, thẻ, mã số cá nhân và hạn chế tiếp cận khu vực để máy tính. Cần có quy trình xác định sự ban hành, hoãn và thay quyền nhập và sửa số liệu kể cả thay đổi khẩu lệnh cá nhân. Cần cân nhắc để có các hệ thống cho phép ghi chép lại cố gắng tiếp cận của người không được uỷ quyền.
9. Khi số liệu quan trọng được nhập thủ công (ví dụ khối lượng và số lô của một hoạt chất trong quá trình cấp phát, cần phải kiểm tra thêm độ chính xác của ghi chép. Kiểm tra này có thể được tiến hành bởi nhân viên vận hành thứ hai hoặc bởi phương tiện điện tử đã được thẩm định.
10. Hệ thống phải ghi chép sự nhận dạng đối với nhân viên vận hành khi họ nhập hoặc xác nhận số liệu quan trọng. Quyền sửa số liệu đã nhập chỉ hạn chế cho nhân viên đã được chỉ định. Bất kỳ thay đổi nào đối với việc nhập số liệu quan trọng phải được uỷ quyền và phải ghi lại lý do thay đổi. Cần xem xét để có hệ thống ghi chép hoàn chỉnh tất cả các lần nhập và sửa đổi (một “lệnh kiểm tra”).
11. Thay đổi đối với một hệ thống hoặc chương trình máy tính chỉ tiến hành theo một quy trình đã được xác định. Quy trình này bao gồm các quy định về thẩm định, kiểm tra, thông qua và thực hiện thay đổi. Sự thay đổi như vậy cần được thực hiện với sự đồng ý của người chịu trách nhiệm về phần có liên quan nằm trong hệ thống và sự thay đổi này cần được ghi chép lại. Mọi sửa đổi quan trọng phải được thẩm định.
12. Cần có thể in ra các bản sao số liệu lưu trữ điện tử với mục đích để thanh tra chất lượng.
13. Số liệu phải được đảm bảo bằng phương tiện điện tử hoặc thủ công để tránh thiệt hại vô tình hay cố ý theo mục 4.9 của Hướng dẫn này. Số liệu lưu trữ phải được kiểm tra về khả năng tiếp cận, tính lâu bền và chính xác. Nếu định thay đổi thiết bị hoặc chương trình máy tính thì tần suất kiểm tra thích hợp nói trên phải được tiến hành phù hợp với phương tiện lưu trữ đang sử dụng.
14. Số liệu cần được bảo vệ bằng bản sao dự trữ trong khoảng thời gian định kỳ. Số liệu sao chép dự phòng cần được lưu trữ trong khoảng thời gian cần thiết tại địa điểm biệt lập và an toàn.
15. Cần có đầy đủ những biện pháp thay thế cho hệ thống cần vận hành trong trường hợp hư hỏng. Thời gian cần có để đưa biện pháp thay thế vào sử dụng phải liên quan đến sự cấp thiết cần sử dụng. Ví dụ, phải có sẵn thông tin yêu cầu thu hồi sản phẩm bằng thông báo ngắn.

16. Quy trình phải tuân thủ nếu hệ thống hư hỏng phải được xác định rõ và được thẩm định. Phải ghi chép lại bất kỳ hư hỏng và biện pháp khắc phục nào.
17. Cần thiết lập một quy trình ghi chép và phân tích lỗi và cho phép đưa ra biện pháp khắc phục.
18. Khi các đơn vị bên ngoài cung cấp dịch vụ máy tính, phải có sự thoả thuận chính thức bằng tuyên bố trách nhiệm rõ ràng của đơn vị bên ngoài đó (xem Chương 7).
19. Khi tiến hành xuất lô hàng để bán hoặc cung cấp có sử dụng hệ thống vi tính, hệ thống này phải xác nhận được rằng chỉ những Người được Ủy quyền mới có thể xuất lô sản phẩm và hệ thống phải xác định được rõ và ghi lại người cho xuất lô sản phẩm.

PHỤ LỤC 12: SỬ DỤNG BỨC XẠ ION HOÁ TRONG SẢN XUẤT

Giới thiệu

Bức xạ ion hoá có thể được sử dụng trong quá trình sản xuất thuốc với các mục đích khác nhau bao gồm giảm mức độ nhiễm khuẩn, và tiệt trùng nguyên liệu ban đầu, các thành phần bao bì, hoặc sản phẩm thuốc và xử lý các chế phẩm từ máu.

Có 02 loại quy trình chiếu xạ: chiếu xạ gamma từ các nguồn phóng xạ và bức xạ điện tử (electron) năng lượng cao (bức xạ beta) từ thiết bị tăng tốc.

Chiếu xạ gamma: có hai cách xử lý khác nhau có thể được sử dụng:

i- Phương thức chiếu xạ theo lô: sản phẩm được sắp xếp ở vị trí cố định xung quanh nguồn bức xạ, và không thể chất thêm vào hoặc dỡ ra trong khi chiếu bức xạ.

ii- Phương thức chiếu xạ liên tục: Hệ thống tự động sẽ chuyển sản phẩm vào buồng chiếu xạ, vượt qua nguồn chiếu xạ dọc theo một đường xác định với tốc độ thích hợp, và di chuyển ra khỏi buồng chiếu xạ.

Bức xạ điện tử (electron) sản phẩm được băng chuyền vượt qua chùm tia liên tục hoặc ngút quãng của electron năng lượng cao (bức xạ beta) được quét đi và quét lại từ bên này sang bên kia theo đường di chuyển của sản phẩm.

Trách nhiệm

1. Xử lý bằng chiếu xạ có thể được thực hiện bởi nhà sản xuất dược phẩm hoặc bởi người vận hành cơ sở chiếu xạ theo hợp đồng (sản xuất theo hợp đồng), cả hai đều phải có giấy phép sản xuất thích hợp.
2. Nhà sản xuất dược phẩm phải chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm, bao gồm cả việc đạt được mục đích của việc chiếu xạ. Người hợp đồng vận hành cơ sở chiếu xạ chịu trách nhiệm về việc đảm bảo rằng liều lượng bức xạ được yêu cầu bởi nhà sản xuất dược phẩm phân phối tới các thùng chiếu xạ (nghĩa là các thùng bên ngoài mà trong đó sản phẩm được chiếu xạ)
3. Liều lượng bức xạ yêu cầu, bao gồm cả giới hạn đã được đánh giá sẽ được chỉ rõ trong giấy phép lưu hành sản phẩm.

Đo đạc liều bức xạ:

4. Đo đạc liều bức xạ được xác định là việc đo liều bức xạ được hấp thụ bằng bức xạ kế. Cả hai việc hiểu và sử dụng đúng đắn kỹ thuật là điều thiết yếu đối với việc thẩm định, đánh giá và kiểm soát quy trình.
5. Việc hiệu chuẩn của mỗi lô của bức xạ kế thường quy phải được theo dõi theo chuẩn quốc gia hoặc quốc tế. Thời hạn hiệu lực của việc hiệu chuẩn phải được nêu rõ, có đánh giá và được tuân thủ.

6. Thông thường, phải sử dụng cùng thiết bị để thiết lập đường cong hiệu chuẩn của bức xạ kế thường quy và để đo sự thay đổi về độ hấp thụ của chúng sau khi chiếu xạ. Nếu thiết bị khác nhau, độ hấp thụ tuyệt đối của mỗi thiết bị phải được thiết lập.
7. Tùy thuộc vào loại bức xạ kế được sử dụng, cần phải chú ý một cách thích đáng đến các nguyên nhân có thể gây ra sự không chính xác của phép đo, bao gồm cả sự thay đổi về hàm lượng ẩm, sự thay đổi về nhiệt độ, khoảng thời gian giữa chiếu xạ và việc đo và tỷ lệ liều chiếu xạ.
8. Bước sóng của thiết bị được sử dụng để đo sự thay đổi về độ hấp thụ của bức xạ kế và thiết bị sử dụng đo độ dày của chúng cần phải chịu sự kiểm tra đều đặn về sự hiệu chuẩn ở các khoảng thời gian đã được thiết lập trên cơ sở độ ổn định, mục tiêu và cả việc sử dụng.

Thẩm định quy trình

9. Thẩm định là hoạt động để chứng minh rằng quy trình, tức là sự phân phối một lượng bức xạ hấp thụ dự kiến đến sản phẩm, sẽ đạt được kết quả dự kiến. Những yêu cầu đối với thẩm định được nêu đầy đủ hơn trong hướng dẫn “Sử dụng bức xạ ion hoá trong sản xuất thuốc”.
10. Thẩm định phải bao gồm cả việc vẽ bản đồ (mapping) liều lượng chiếu xạ để thiết lập sự phân phối của liều lượng bức xạ được hấp thụ trong thùng chiếu xạ khi được đóng với sản phẩm theo một khối xác định.
11. Tiêu chuẩn quy trình chiếu xạ cần phải bao gồm ít nhất các yếu tố sau:
 - a- Chi tiết về việc đóng gói sản phẩm.
 - b- Cách sắp xếp sản phẩm trong thùng chiếu xạ. Khi mà hỗn hợp các sản phẩm được phép sắp xếp trong thùng chiếu xạ, cần phải thực hiện những chú ý đặc biệt sao cho không xảy ra sự không đủ liều đối với sản phẩm có tỷ trọng lớn hoặc các sản phẩm khác bị che chắn bởi sản phẩm có tỷ trọng lớn. Mỗi cách sắp xếp các sản phẩm hỗn hợp phải được chỉ rõ và phải được thẩm định.
 - c- Cách thức sắp xếp các thùng chiếu xạ xung quanh nguồn xạ (đối với phương thức chiếu xạ theo lô) hoặc cách thức di chuyển qua buồng chiếu xạ (đối với phương thức chiếu xạ liên tục),
 - d- Giới hạn tối đa và tối thiểu của liều bức xạ hấp thụ đối với sản phẩm (và việc đo liều lượng bức xạ thường quy liên hợp),
 - e- Giới hạn tối đa và tối thiểu của liều hấp thụ đối với thùng chiếu xạ và việc đo liều bức xạ thường quy liên hợp để theo dõi liều hấp thụ này,
 - f- Các thông số quy trình khác, bao gồm tỷ lệ liều chiếu xạ, thời gian tối đa chiếu xạ, số lần chiếu xạ...

Khi mà việc chiếu xạ được thực hiện theo hợp đồng, ít nhất các mục d và e của tiêu chuẩn quá trình chiếu xạ phải là các phần của hợp đồng.

Đánh giá cơ sở chiếu xạ

Nguyên tắc chung

12. Đánh giá cơ sở chiếu xạ là công việc thu thập và ghi vào tài liệu các bằng chứng rằng cơ sở chiếu xạ sẽ vận hành một cách ổn định trong giới hạn đã được định trước khi cơ sở được vận hành phù hợp với tiêu chuẩn quy trình. Trong phạm vi của phụ lục này, giới hạn định trước là liều tối đa và liều tối thiểu dự kiến là được hấp thụ bởi thùng chiếu xạ. Không thể xảy ra trường hợp có biến đổi xuất hiện trong hoạt động của cơ sở dẫn tới liều chiếu xạ nằm ngoài các giới hạn này mà không có sự nhận biết của người vận hành.
13. Đánh giá cần bao gồm các yếu tố sau:
 - a- Thiết kế
 - b- Vẽ bản đồ phân bố liều bức xạ (*đánh giá phân bố liều phóng xạ*)
 - c- Hồ sơ tài liệu
 - d- Các yêu cầu đối với việc tái đánh giá

Thiết bị chiếu xạ tia Gamma

Thiết kế

14. Liều hấp thụ tiếp nhận bởi một phần riêng biệt của thùng chiếu xạ ở bất kỳ một điểm cụ thể nào trong thiết bị chiếu xạ phụ thuộc vào các yếu tố sau:
 - a- hoạt động và cấu trúc hình học của nguồn
 - b- Khoảng cách từ nguồn bức xạ tới thùng chiếu xạ
 - c- Thời gian chiếu xạ được kiểm soát bởi việc đặt đồng hồ đo thời gian hoặc tốc độ của băng chuyền
 - d- Thành phần và tỷ trọng của nguyên vật liệu, kể cả các sản phẩm khác, giữa nguồn chiếu xạ và các phần riêng biệt của thùng chiếu xạ
15. Bổ sung vào đó, liều hấp thụ toàn bộ sẽ phụ thuộc vào đường di chuyển của thùng chiếu xạ đi qua thiết bị chiếu xạ theo phương thức chiếu xạ liên tục hoặc cách sắp xếp trong phương thức chiếu xạ theo lô, và số lần thực hiện chu kỳ chiếu xạ
16. Đối với thiết bị chiếu xạ theo phương thức chiếu xạ liên tục với đường di chuyển là cố định, hoặc đối với thiết bị chiếu xạ theo phương thức chiếu xạ theo lô với cách sắp xếp là cố định, và với nguồn bức xạ có cường độ đã cho, và loại sản phẩm đã biết, thì thông số cơ bản của cơ sở chiếu xạ được người vận hành kiểm soát là tốc độ của băng chuyền hoặc cách đặt đồng hồ đo thời gian chiếu xạ.

Vẽ bản đồ việc phân bố liều chiếu xạ (Kiểm soát độ đồng đều về liều chiếu xạ)

17. Đối với quy trình vẽ bản đồ về liều chiếu xạ, thiết bị chiếu xạ phải được làm đầy với các thùng chiếu xạ được sắp xếp với sản phẩm giả, hoặc sản

phẩm đại diện có tỷ trọng đồng đều. Bức xạ kế phải được đặt rải khắp tại ít nhất 03 thùng chiếu xạ, mà các thùng này sẽ đi qua nguồn chiếu, được bao quanh bởi các thùng chứa tương tự hoặc sản phẩm giả. Nếu sản phẩm không được đóng gói đồng nhất, thì lượng bức xạ kế phải được đặt tại nhiều thùng chiếu xạ hơn.

18. Vị trí đặt các bức xạ kế sẽ phụ thuộc vào kích thước của thùng chiếu xạ. Ví dụ: đối với các thùng chiếu xạ kích thước 1x1x0.5 m, một hệ thống lưới 3 chiều 20cm, trải suốt thùng chiếu, bao gồm cả diện tích bề mặt, có thể là thích hợp. Nếu các vị trí mong muốn của liều tối thiểu và liều tối đa đã được biết từ các đặc tính hiệu năng chiếu xạ từ trước, một số bức xạ kế có thể được loại bỏ khỏi các vùng có liều trung bình và được thay đổi để chuyển thành dạng hệ thống lưới 10cm ở các vùng có liều cực cao hoặc cực thấp.
19. Kết quả của quá trình này sẽ đưa ra liều hấp thụ tối đa hoặc tối thiểu trong sản phẩm và trên diện tích bề mặt của thùng chiếu xạ, đối với một tập hợp các thông số vận hành của cơ sở, mật độ sản phẩm và cách sắp xếp đã được đưa ra.
20. Một cách lý tưởng là bức xạ kế chuẩn phải được sử dụng để thực hiện việc kiểm soát độ đồng đều về liều bức xạ, vì độ chính xác cao của chúng. Các bức xạ kế thường quy cũng được phép sử dụng, nhưng nên đặt bức xạ kế chuẩn bên cạnh bức xạ kế thường quy tại các vị trí được cho là có liều bức xạ tối đa hoặc tối thiểu, và ở các vị trí theo dõi thường quy trong mỗi thùng chiếu xạ lặp lại. Các giá trị quan sát được về liều sẽ có độ không đảm bảo ngẫu nhiên liên hợp, có thể được ước định từ sự thay đổi trong các phép đo lặp lại.
21. Khi đo bằng bức xạ kế thường quy, liều quan sát được tối thiểu cần phải đảm bảo rằng, tất cả các buồng chiếu xạ tiếp nhận liều tối thiểu cần thiết sẽ được đặt bức xạ kế với những kiến thức hiểu biết về khả năng thay đổi ngẫu nhiên của các bức xạ kế thường quy được sử dụng.
22. Các thông số của thiết bị chiếu xạ phải được giữ hằng định, được theo dõi và ghi lại trong suốt quá trình kiểm tra. Bản ghi chép, cùng với kết quả đo bức xạ và tất cả các bản ghi khác, phải được lưu giữ.

Thiết bị chiếu xạ chùm tia electron

Thiết kế

23. Liều hấp thụ tiếp nhận bởi một phần riêng biệt của sản phẩm được chiếu xạ phụ thuộc chủ yếu vào các yếu tố sau
 - a- Đặc tính của chùm chiếu xạ: năng lượng electron, cường độ chùm chiếu xạ trung bình, độ rộng chùm tia quét và độ đồng đều của chùm tia quét.
 - b- Tốc độ của băng chuyển
 - c- Thành phần và tỷ trọng của sản phẩm

d- Thành phần, tỷ trọng và độ dày của nguyên vật liệu giữa cửa sổ ra và các phần riêng biệt của sản phẩm

e- Khoảng cách giữa cửa sổ ra và buồng chiếu xạ

24. Các thông số chủ yếu được kiểm soát bởi người vận hành là đặc tính của chùm chiếu và tốc độ băng chuyển.

Vẽ bản đồ phân bố liều chiếu xạ (đánh giá độ đồng đều liều chiếu xạ)

25. Đối với quá trình vẽ bản đồ phân bố liều chiếu xạ, bức xạ kế phải được đặt giữa các lớp của các tấm hấp thụ đồng nhất làm thành sản phẩm giả hoặc giữa các lớp của sản phẩm đại diện có tỷ trọng đồng nhất, trong trường hợp này, ít nhất 10 phép đo phải được thực hiện trong khoảng tối đa của electron. Cũng cần đối chiếu với các phần từ 18 đến 21.

26. Các thông số thiết bị chiếu xạ phải được giữ hằng định, được theo dõi và ghi lại trong suốt quá trình kiểm tra. Bản ghi chép, cùng với kết quả đo bức xạ và tất cả các bản ghi khác phải được lưu giữ.

Tái đánh giá (Re-commissioning)

27. Đánh giá phải được lặp lại nếu có sự thay đổi về quy trình hoặc thiết bị chiếu xạ, do những thay đổi này có thể ảnh hưởng tới sự phân phối liều bức xạ đối với buồng chiếu xạ (vd thay đổi bút nguồn phóng xạ). Phạm vi của tái đánh giá phụ thuộc vào phạm vi thay đổi nguồn bức xạ hoặc cách sắp xếp được thực hiện. Nếu có nghi ngờ, phải tái đánh giá.

Nhà xưởng

28. Nhà xưởng phải được thiết kế và vận hành để tách riêng các thùng đã chiếu xạ và thùng chưa chiếu xạ, tránh việc nhiễm chéo giữa chúng. Nếu nguyên vật liệu được xử lý trong thùng chiếu xạ kín, thì không cần thiết phải tách riêng các dược phẩm đã chiếu xạ và các dược phẩm chưa được chiếu xạ, miễn là không có nguy cơ gây nhiễm của thuốc chưa được chiếu xạ đối với thuốc đã được chiếu xạ.

Bất kỳ một khả năng nhiễm bẩn nào của sản phẩm bởi các nuclide phóng xạ từ nguồn chiếu xạ đều phải được loại trừ.

Chế biến

29. Các thùng chiếu xạ phải được bao gói phù hợp với cách sắp xếp cụ thể đã được thiết lập trong quá trình thẩm định
30. Trong quá trình chế biến, liều chiếu xạ đối với các thùng chiếu xạ phải được theo dõi, bằng cách sử dụng các quy trình đo bức xạ đã thẩm định. Mỗi liên hệ giữa liều chiếu xạ này và liều hấp thụ bởi sản phẩm bên trong thùng chiếu xạ phải được thiết lập trong quá trình thẩm định và đánh giá nhà máy.
31. Các chỉ thị bức xạ phải được sử dụng như một cách để phân biệt các thùng đã chiếu xạ và thùng chưa chiếu xạ. Chúng không được sử dụng

như một cách thức duy nhất để phân biệt hoặc như một biểu hiện về sự chế biến thành công (xử lý thành công)

32. Việc xử lý các buồng chiếu xạ được sắp xếp hỗn hợp trong khu vực chiếu xạ chỉ được thực hiện khi đã biết rõ từ kết quả của việc đánh giá hoặc các bằng chứng khác rằng liều chiếu xạ tiếp nhận bởi các buồng riêng biệt giữ nguyên trong giới hạn đã xác định.
33. Khi theo thiết kế, liều chiếu xạ cần thiết được chiếu nhiều lần hoặc đi qua nhiều bộ phận chiếu xạ trong nhà máy, thì điều này phải được sự đồng ý của người nắm giấy phép lưu hành sản phẩm và chỉ thực hiện trong một khoảng thời gian xác định trước. Trong quá trình chiếu xạ, sự ngừng chiếu không nằm trong kế hoạch phải được thông báo cho người nắm giấy phép lưu hành nếu việc này dẫn tới sự mở rộng quá trình chiếu xạ ra ngoài khoảng thời gian đã được thoả thuận trước.
34. Các sản phẩm chưa chiếu xạ phải luôn được tách riêng biệt khỏi các sản phẩm đã được chiếu xạ. Phương pháp hoặc cách thức tách biệt bao gồm việc sử dụng chất chỉ thị phóng xạ, (31) và thiết kế nhà xưởng thích hợp (28)

Thiết bị chiếu xạ tia Gamma

35. Đối với phương thức chiếu xạ liên tục, bức xạ kế phải được đặt tại vị trí sao cho ít nhất 2 bức xạ kế phải luôn được chiếu xạ tại tất cả các thời điểm.
36. Đối với phương thức chiếu xạ theo lô, ít nhất 02 bức xạ kế phải được đặt tại các vị trí liên quan đến vị trí có liều chiếu xạ tối thiểu.
37. Đối với phương thức chiếu xạ liên tục, cần phải có chỉ thị dương tính tại các vị trí chính xác của nguồn chiếu xạ và khoảng nối giữa vị trí nguồn chiếu xạ và sự chuyển động của băng chuyền. Tốc độ của băng chuyền phải được theo dõi liên tục và ghi lại
38. Đối với phương thức chiếu xạ theo lô, sự di chuyển của nguồn chiếu xạ và thời gian chiếu xạ đối với mỗi lô phải được theo dõi và ghi lại.
39. Đối với liều chiếu xạ dự kiến đã đưa ra, việc đặt đồng hồ đo thời gian hoặc tốc độ của băng chuyền đòi hỏi sự điều chỉnh theo sự phân rã của nguồn và bổ sung nguồn chiếu xạ. Thời gian còn giá trị của đồng hồ theo dõi thời gian hoặc tốc độ phải được ghi lại và được tuân thủ.

Thiết bị chiếu xạ chùm tia electron

40. Bức xạ kế phải được đặt trên tất cả các thùng chiếu xạ
41. Phải liên tục ghi lại dòng chiếu xạ trung bình, năng lượng của electron, độ rộng của chùm chiếu xạ, và tốc độ của băng chuyền. Những biến số này, trừ tốc độ băng chuyền, phải được kiểm soát trong giới hạn đã được xác định trong suốt quá trình đánh giá, do chúng được tin tưởng là thay đổi một cách tức thời .

Hồ sơ tài liệu

42. Số lượng thùng được tiếp nhận, chiếu xạ và rời đi phải được đối chiếu với nhau và với các tài liệu liên quan. Bất kỳ sự sai lệch nào cũng phải được báo cáo và giải quyết.
43. Người vận hành cơ sở chiếu xạ phải xác nhận bằng văn bản khoảng các liều chiếu xạ được tiếp nhận bởi mỗi thùng được chiếu xạ trong từng lô hoặc lần cấp phát.
44. Các bản ghi về xử lý và kiểm soát cho mỗi lô chiếu xạ phải được kiểm tra, và ký bởi người có trách nhiệm đã được chỉ định, và phải được lưu lại. Phương pháp và nơi đặt hoặc lưu trữ phải được sự đồng ý giữa người vận hành cơ sở chiếu xạ và người nắm giấy phép lưu hành.
45. Các hồ sơ tài liệu liên quan với quá trình thẩm định và đánh giá cơ sở chiếu xạ phải được lưu lại 01 năm sau khi hết hạn hoặc ít nhất 5 năm sau khi xuất xưởng lô sản phẩm cuối cùng được xử lý tại cơ sở chiếu xạ, thậm chí là lâu hơn thời gian này.

Theo dõi độ nhiễm khuẩn

46. Theo dõi độ nhiễm khuẩn là trách nhiệm của nhà sản xuất dược phẩm. Công việc này có thể bao gồm cả việc theo dõi môi trường nơi mà sản phẩm được sản xuất và cả việc theo dõi sản phẩm trước khi chiếu xạ khi được ghi rõ trong giấy phép lưu hành.

PHỤ LỤC 13:

SẢN XUẤT THUỐC NGHIÊN CỨU

Nguyên tắc

Việc sản xuất dược phẩm nghiên cứu phải tuân thủ các nguyên tắc và các hướng dẫn chi tiết về Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP)⁴. Các hướng dẫn khác⁵ phải được xem xét cho phù hợp với giai đoạn nghiên cứu sản phẩm. Các quy trình phải linh hoạt, mềm dẻo để có thể thay đổi khi kiến thức về quy trình thay đổi và phù hợp với giai đoạn nghiên cứu sản phẩm.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, so với các bệnh nhân được điều trị bằng sản phẩm đã được lưu hành, thì các đối tượng tham gia thử nghiệm có thể phải đối mặt với nhiều nguy cơ hơn. Việc áp dụng GMP trong sản xuất các dược phẩm nghiên cứu nhằm đảm bảo các đối tượng được thử nghiệm không gặp nguy cơ và các kết quả thử lâm sàng không bị ảnh hưởng do thiếu độ an toàn, chất lượng hay hiệu lực vì khâu sản xuất không đạt yêu cầu. Đồng thời, nó cũng nhằm đảm bảo tính thống nhất giữa các lô của cùng loại sản phẩm dùng cho các thử nghiệm lâm sàng giống nhau hoặc cho các thử nghiệm lâm sàng khác nhau, và những thay đổi trong quá trình nghiên cứu một dược phẩm dùng cho thử lâm sàng phải được ghi đầy đủ vào hồ sơ và được giải thích rõ ràng.

Việc sản xuất các loại dược phẩm nghiên cứu phức tạp hơn so với sản xuất các thuốc để đưa ra lưu hành trên thị trường do thiếu các công thức cố định, do có nhiều thiết kế thử lâm sàng, yêu cầu các mẫu mã đóng gói nhất quán, nhu cầu, thường là đối với hệ thống ngẫu nhiên, sản xuất mù, và nguy cơ ô nhiễm chéo và lẫn sản phẩm. Ngoài ra, có thể kiến thức về hiệu lực và độc tính của sản phẩm không đầy đủ và thiếu thẩm định quy trình toàn diện, hoặc sản phẩm lưu thông trên thị trường có thể là sản phẩm được đóng gói lại hoặc điều chỉnh ít nhiều.

Những thách thức này đòi hỏi phải có đội ngũ cán bộ nắm chắc và được đào tạo về áp dụng GMP đối với các dược phẩm nghiên cứu. Cần có sự hợp tác với các nhà tài trợ chịu trách nhiệm cuối cùng đối với tất cả các khâu của một thử nghiệm lâm sàng, kể cả chất lượng của dược phẩm nghiên cứu.

Sự phức tạp hơn trong khâu điều hành sản xuất đòi hỏi phải có hệ thống chất lượng đạt hiệu quả cao.

Phần phụ lục bao gồm cả hướng dẫn đối với khâu đặt, gửi và trả lại các sản phẩm nghiên cứu có liên quan và bổ sung cho các hướng dẫn về Thực hành lâm sàng tốt (GCP).

Ghi chú

Có thể cung cấp các sản phẩm, trừ sản phẩm dùng trong thử nghiệm, giả dược, hoặc thuốc so sánh, cho các đối tượng tham gia thử nghiệm. Các sản phẩm đó có thể được dùng hỗ trợ dùng hay không dùng thuốc trong

⁴ Theo EU/EEA: Các quy tắc áp dụng đối với thuốc trong Cộng đồng châu Âu, Chương IV

⁵ Theo EU/EEA: Các hướng dẫn khác do ủy ban châu Âu ấn hành.

phòng bệnh, chẩn đoán hoặc điều trị và/hoặc cần để đảm bảo rằng đối tượng được điều trị đầy đủ. Chúng có thể được dùng theo phác đồ điều trị để tạo ra đáp ứng sinh lý học. Các sản phẩm này không nằm trong phạm vi định nghĩa về thuốc nghiên cứu và có thể do người tài trợ hoặc người nghiên cứu cung cấp. Người tài trợ phải đảm bảo các thuốc này tuân thủ thông báo/yêu cầu cấp phép để tiến hành thử nghiệm và phải đảm bảo chất lượng phù hợp phục vụ các mục đích thử nghiệm có tính đến nguồn nguyên liệu, liệu chúng có phải là đối tượng xin cấp phép lưu hành không và liệu chúng đã bị đóng gói lại chưa. Nhiệm vụ này đòi hỏi phải có tư vấn và sự tham gia của một người được ủy quyền.

Giải thích thuật ngữ

Mù

Một quy trình trong đó một hay nhiều bên tham gia thử nghiệm không được biết rằng bệnh nhân đang được điều trị. mù đơn thường đề cập đến (các) đối tượng không biết, và mù đôi thường dùng để chỉ (các) đối tượng, (những) người nghiên cứu, người theo dõi, và trong một số trường hợp, kể cả người phân tích không biết điều trị đang được tiến hành. Đối với một thuốc đang nghiên cứu thì mù nghĩa là chủ định giấu danh tính của sản phẩm theo hướng dẫn của nhà tài trợ. Giải mù nghĩa là tiết lộ danh tính của sản phẩm trước đó đã được giấu danh tính.

Thử lâm sàng

Bất kỳ nghiên cứu nào trên các đối tượng là con người nhằm phát hiện hoặc xác minh các ảnh hưởng về lâm sàng, dược lý và/hoặc các ảnh hưởng dược lực học khác của một sản phẩm nghiên cứu và/hoặc xác định bất kỳ phản ứng có hại nào của sản phẩm nghiên cứu, và /hoặc để nghiên cứu sự hấp thụ, phân bố, chuyển hoá và đào thải của một hay nhiều sản phẩm nghiên cứu với mục tiêu xác định hiệu quả và/hoặc độ an toàn của sản phẩm.

Sản phẩm so sánh

Một sản phẩm nghiên cứu hoặc sản phẩm lưu hành trên thị trường, hoặc giả được được sử dụng như một thuốc chuẩn trong thử nghiệm lâm sàng.

Dược phẩm nghiên cứu

Một dạng hoạt chất dưới dạng thuốc hoặc thuốc vờ được thử nghiệm hoặc hoặc sử dụng như là thuốc chuẩn trong thử nghiệm lâm sàng, kể cả sản phẩm đã được cấp phép lưu hành khi được sử dụng hoặc tổng hợp (assembled) (thành công thức hoặc đóng gói) khác với sản phẩm đã được cấp phép, hoặc khi được sử dụng cho một chỉ định không có phép hoặc sử dụng để thu thập thêm thông tin về sản phẩm được cấp phép.

Bao bì tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm

Hộp, gói hoặc các dạng khác của bao gói trực tiếp tiếp xúc với sản phẩm thuốc hoặc sản phẩm thuốc nghiên cứu.

Người nghiên cứu

Người chịu trách nhiệm tiến hành thử nghiệm lâm sàng tại nơi thử nghiệm. Nếu một thử nghiệm do một nhóm hoặc một cá nhân tiến hành tại nơi thử nghiệm thì người nghiên cứu là người có trách nhiệm lãnh đạo nhóm nghiên cứu và có thể được gọi là nghiên cứu viên chính.

Nhà sản xuất/nhà nhập khẩu sản phẩm thuốc nghiên cứu

Bất kỳ người nào có giấy phép sản xuất/nhập khẩu⁶.

Đơn đặt hàng

Hướng dẫn quy trình, đóng gói và/hoặc gửi một số lượng nhất định được phẩm nghiên cứu.

Bao bì ngoài

Bao bì có chứa các hộp, gói tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm.

Hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng đối với sản phẩm

Một bộ hồ sơ chuẩn bao gồm, hoặc đề cập đến, các hồ sơ bao gồm tất cả những thông tin cần thiết cho việc xây dựng các hướng dẫn chi tiết bằng văn bản về quy trình, đóng gói, kiểm tra sản phẩm, xuất xưởng và gửi sản phẩm nghiên cứu.

Chọn ngẫu nhiên

Quy trình chọn đối tượng thử nghiệm điều trị hoặc nhóm đối chứng sử dụng yếu tố cơ hội để xác định nhằm giảm thiên vị.

Mã chọn ngẫu nhiên

Bảng liệt kê trong đó việc điều trị được thực hiện với từng đối tượng theo quá trình chọn ngẫu nhiên đã được xác định.

Gửi hàng

Việc đóng gói để vận chuyển và gửi các thuốc dùng cho thử lâm sàng đã được đặt hàng.

Nhà tài trợ

Một cá nhân, một công ty hay một đơn vị hoặc một tổ chức chịu trách nhiệm khởi xướng, quản lý và/hoặc cấp kinh phí cho thử nghiệm lâm sàng.

Quản lý chất lượng

1. Hệ thống chất lượng, do nhà sản xuất hoặc nhà nhập khẩu thiết kế, xây dựng và kiểm tra, phải được mô tả trong các quy trình bằng văn bản sẵn sàng phục vụ người tài trợ, có tính đến các nguyên tắc và hướng dẫn GMP áp dụng đối với các dược phẩm nghiên cứu

2. Các tiêu chuẩn chất lượng đối với sản phẩm và các hướng dẫn sản xuất có thể thay đổi trong quá trình nghiên cứu, song quản lý/kiểm soát toàn diện và khả năng truy soát đối với những thay đổi đó phải được duy trì.

Nhà sản xuất/EEA: Được đề cập tại Điều 13.1 của Nghị định 2001/20/EC

3. Mọi cán bộ liên quan tới các dược phẩm nghiên cứu phải được đào tạo phù hợp về những yêu cầu cụ thể đối với loại sản phẩm này.
4. Người được ủy quyền phải chịu trách nhiệm cụ thể trong việc đảm bảo các hệ thống phải đạt các yêu cầu đưa ra trong Phụ lục và do đó phải có kiến thức rộng rãi về nghiên cứu dược phẩm và các quy trình thử nghiệm lâm sàng. Hướng dẫn dành cho Người được ủy quyền về việc xác nhận các dược phẩm nghiên cứu được đề cập trong các đoạn từ 38 đến 41.

Nhà xưởng và thiết bị

5. Khả năng gây độc, hiệu lực và khả năng gây miễn cảm của các thuốc nghiên cứu có thể không được hiểu hết, và điều đó làm tăng nhu cầu giảm thiểu tất cả các nguy cơ ô nhiễm chéo. Mô hình thiết kế lắp đặt trang thiết bị và nhà xưởng, các phương pháp kiểm tra/thanh tra và các giới hạn chấp nhận được sử dụng sau công đoạn dọn quang phải phản ánh được tính chất của các nguy cơ này. Cần cân nhắc đưa ra chiến dịch làm việc khi phù hợp. Trong các quyết định lựa chọn các dung dịch tẩy rửa cần phải tính đến độ hoà tan của sản phẩm.

Hồ sơ, tài liệu

Các tiêu chuẩn chất lượng và hướng dẫn

6. Tiêu chuẩn chất lượng (cho nguyên liệu, vật liệu bao bì đóng gói ban đầu, bao bì trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm), công thức sản xuất, các hướng dẫn chế biến và đóng gói càng toàn diện càng tốt theo kiến thức hiện có. Các tiêu chuẩn và hướng dẫn này phải được định kỳ đánh giá lại trong quá trình phát triển sản phẩm và phải được cập nhật khi cần. Mỗi một phiên bản mới cần bao gồm các dữ liệu mới nhất, công nghệ hiện đang được áp dụng, các yêu cầu về quản lý và dược điển và phải cho phép truy soát tới các hồ sơ, tài liệu cũ. Bất kỳ thay đổi nào cũng đều phải tuân thủ quy trình bằng văn bản trong đó giải quyết các vấn đề liên quan tới chất lượng sản phẩm như độ ổn định và tương đương sinh học.
7. Lý do thay đổi cần phải được ghi chép lại và hệ quả của thay đổi đối với chất lượng sản phẩm và đối với bất kỳ thử nghiệm lâm sàng đang tiến hành nào đều phải được nghiên cứu và ghi chép lại.

Đơn đặt hàng

Trong đơn đặt hàng phải yêu cầu chế biến và/hoặc đóng gói và/hoặc giao một số đơn vị sản phẩm nhất định và đơn đặt hàng phải được người tài trợ hoặc người thay mặt nhà tài trợ giao cho nhà sản xuất. Đơn đặt hàng phải bằng văn bản (mặc dù có thể được chuyển đi bằng phương tiện điện tử) và phải đủ chính xác để tránh bất cứ sự hiểu lầm nào; phải được duyệt chính

thức, và đúng với Hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm và phác đồ thử lâm sàng phù hợp.

Hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm

Hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng (xem phần Giải thích thuật ngữ) phải có đủ các thông tin cập nhật liên tục trong suốt quá trình phát triển sản phẩm, đảm bảo có thể truy soát được tới các bản cũ. Hồ sơ này phải bao gồm, hoặc đề cập đến, các tài liệu sau:

- Các tiêu chuẩn chất lượng và các phương pháp phân tích đối với nguyên liệu, vật liệu bao gói, vật liệu trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.
- Các phương pháp sản xuất
- Kiểm tra và phương pháp kiểm tra trong quá trình sản xuất.
- Bản sao nhãn sản phẩm đã được duyệt.
- Các phác đồ thử lâm sàng và mã chọn ngẫu nhiên phù hợp.
- Những hợp đồng kỹ thuật phù hợp với bên hợp đồng.
- Số liệu về độ ổn định.
- Các điều kiện bảo quản và giao hàng.

Danh mục trên không phải là duy nhất và chưa toàn diện. Các nội dung trên sẽ khác nhau tùy thuộc vào sản phẩm và giai đoạn phát triển sản phẩm. Thông tin phải làm cơ sở cho đánh giá sự phù hợp của Người được ủy quyền phục vụ việc xác nhận và xuất một lô hàng cụ thể và do đó phải dễ tiếp cận đối với Người được ủy quyền. Khi các công đoạn sản xuất khác nhau được thực hiện tại các địa điểm khác nhau theo trách nhiệm của những Người được ủy quyền khác nhau thì có thể chấp nhận lưu nhiều hồ sơ riêng rẽ giới hạn ở những thông tin phù hợp với các hoạt động ở từng địa điểm.

Công thức gốc và hướng dẫn chế biến gốc

10. Đối với mọi hoạt động sản xuất hay cung cấp đều cần có các hướng dẫn rõ ràng và đầy đủ và hồ sơ bằng văn bản. Nếu hoạt động sản xuất không lặp lại thì có thể không cần lập Công thức gốc và Hướng dẫn chế biến gốc. Hồ sơ đặc biệt quan trọng đối với việc soạn thảo bản cuối cùng của tài liệu/hồ sơ dùng cho hoạt động sản xuất thường quy khi được cấp giấy phép lưu hành sản phẩm.
11. Thông tin trong Hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm phải được dùng để xây dựng các hướng dẫn cụ thể bằng văn bản đối với việc chế biến, đóng gói, kiểm tra quản lý chất lượng, các điều kiện bảo quản và giao hàng.

Hướng dẫn đóng gói

Các dược phẩm nghiên cứu thường được đóng gói theo cách riêng đối với mỗi đối tượng tham gia thử lâm sàng. Số lượng đơn vị sản phẩm cần được

đóng gói phải được xác định trước khi bắt đầu các thao tác đóng gói. Phải tính đến số lượng đơn vị sản phẩm cần thiết để tiến hành kiểm tra chất lượng và số lượng mẫu từ mỗi lô sản phẩm được sử dụng trong thử lâm sàng được lưu giữ. Cần phải đối chiếu đầy đủ để đảm bảo số lượng đúng của mỗi sản phẩm theo yêu cầu được tính toán cho từng giai đoạn chế biến.

Hồ sơ chế biến, kiểm tra và đóng gói lô

13. Hồ sơ về chế biến, kiểm tra và đóng gói lô phải được lưu giữ với đầy đủ chi tiết để thứ tự các hoạt động được truy soát một cách chính xác. Hồ sơ phải có các nhận xét liên quan xác minh các quy trình được sử dụng và bất kỳ thay đổi nào đã được thực hiện, làm tăng những hiểu biết hiện có về sản phẩm, cho phép cải tiến các hoạt động sản xuất.
14. Hồ sơ sản xuất lô phải được lưu giữ ít nhất là trong thời gian theo các quy định cụ thể⁷

Sản xuất

Vật liệu bao gói

15. Các tiêu chuẩn chất lượng và kiểm tra khâu quản lý chất lượng phải bao gồm các biện pháp bảo vệ tránh việc giải mù không chủ định do những thay đổi về hình thức bên ngoài của vật liệu bao gói giữa các lô.

Các hoạt động sản xuất

16. Trong giai đoạn nghiên cứu, các thông số chính cần được xác định và các biện pháp kiểm soát trong quá trình nào sẽ được dùng để trước hết giúp kiểm soát cả quá trình. Các thông số sản xuất tạm thời và các biện pháp kiểm soát trong quá trình được sử dụng tạm thời thường sẽ giảm đi nhờ kinh nghiệm sản xuất các sản phẩm tương tự, kể cả những kinh nghiệm thu được từ những nghiên cứu trước đây. Những người có trách nhiệm cần xem xét đánh giá cẩn thận để đưa ra những hướng dẫn cần thiết, và để vận dụng chúng một cách liên tục dựa trên những kinh nghiệm có được trong quá trình sản xuất. Các thông số thu được và được kiểm soát phải được xác minh dựa trên kiến thức có sẵn tại thời điểm đó.
17. Các quy trình sản xuất các dược phẩm nghiên cứu không cần thẩm định về khía cạnh cần thiết cho sản xuất thương mại nhưng nhà xưởng và trang thiết bị lại cần được thẩm định. Đối với các sản phẩm vô trùng, độ vô trùng của sản phẩm nghiên cứu phải không thấp hơn so với các sản phẩm đã được lưu hành. Tương tự, khi cần, quy trình vô hiệu hoá/loại bỏ virus và các tạp chất khác có nguồn gốc sinh vật cần được minh chứng để đảm bảo an toàn cho các sản phẩm sản xuất theo công nghệ sinh học bằng cách tuân thủ các nguyên tắc và kỹ thuật nhất định theo hướng dẫn.

⁷ Đối với EU/EEA: Nghị định 91/356 đã được sửa đổi phần dược phẩm nghiên cứu

18. Việc thẩm định các quy trình vô trùng sẽ gặp những vấn đề đặc biệt khi cỡ lô quá nhỏ; trong các trường hợp như vậy thì số lượng đơn vị sản phẩm trong lô có thể là số lượng tối đa trong sản xuất. Nếu thực hiện được và thống nhất với quy trình thì cần đóng lượng đơn vị sản phẩm lớn hơn để những kết quả thu được đáng tin cậy hơn. Đóng lọ và niêm phong thường là thao tác thủ công hoặc bán tự động tạo ra những thách thức lớn đối với khâu vô trùng, do đó cần chú ý hơn tới khâu tập huấn sản xuất và thẩm định kỹ thuật vô trùng cho những cá nhân tham gia khâu sản xuất.

Các nguyên tắc áp dụng đối với sản phẩm so sánh

19. Nếu một sản phẩm được điều chỉnh thì cần có sẵn số liệu (v.d. về độ ổn định, độ hoà tan, sinh khả dụng) để minh chứng rằng những thay đổi này không làm thay đổi đáng kể các đặc tính chất lượng ban đầu của sản phẩm.
20. Ngày hết hạn sử dụng của sản phẩm so sánh ghi trên bao bì ban đầu có thể không dùng được cho sản phẩm khi đã được đóng gói lại trong bao bì khác có thể không đủ điều kiện bảo vệ tương ứng hoặc không phù hợp với sản phẩm. Người tài trợ hoặc người thay mặt nhà tài trợ cần xác định thời hạn sử dụng có tính đến tính chất của sản phẩm, đặc tính của bao bì và các điều kiện bảo quản sản phẩm. Thời hạn sử dụng đó phải được kiểm tra và không được muộn hơn so với ngày hết hạn ghi trên bao bì ban đầu. Ngày hết hạn sử dụng và thời gian thử lâm sàng phải phù hợp.

Các hoạt động sản xuất sản phẩm mù

21. Trong trường hợp sản phẩm được giấu danh tính thì các hệ thống vận hành phải đảm bảo duy trì phương tiện làm “mù” và phương tiện đó phải cho phép xác định được sản phẩm “mù” khi cần, kể cả số lô trước khi sản xuất sản phẩm mù. Phải đảm bảo trong trường hợp cấp thiết có thể nhanh chóng xác định được sản phẩm.

Đánh mã ngẫu nhiên

22. Các qui trình phải mô tả việc đặt ra, an ninh, phân phối, xử lý và lưu giữ bất kỳ mã số ngẫu nhiên nào được sử dụng trong đóng gói sản phẩm nghiên cứu và các cơ chế giải mã. Hồ sơ, tài liệu thích hợp phải được lưu giữ.

Đóng gói

23. Trong quá trình đóng gói các dược phẩm nghiên cứu, cùng một lúc có thể cần phải đóng gói các sản phẩm khác nhau trên cùng dây chuyền đóng gói. Nguy cơ lẫn sản phẩm phải được giảm thiểu bằng cách dùng các quy trình phù hợp và/hoặc thiết bị chuyên dụng và cán bộ phụ trách phải được đào tạo.
24. Việc đóng gói và dán nhãn các dược phẩm nghiên cứu chắc chắn là phức tạp hơn và dễ sai sót hơn (và những sai sót này khó phát hiện) so với đóng gói và dán nhãn các sản phẩm được lưu hành trên thị trường, đặc biệt khi

các sản phẩm “mù” có bề ngoài tương tự. Những cân trọng chống dán nhằm nhằm như đối chiếu nhãn, dọn quang dây chuyền và sự kiểm tra, giám sát trong quy trình của cán bộ được đào tạo phù hợp cần được tăng cường.

25. Việc đóng gói phải đảm bảo rằng các sản phẩm nghiên cứu được giữ nguyên trong tình trạng ban đầu trong suốt quá trình vận chuyển và khi bảo quản ở các địa điểm trung gian. Trong quá trình vận chuyển, bất kỳ việc mở hoặc thay đổi bao bì ngoài nào cũng phải được phát hiện dễ dàng.

Dán nhãn

26. Bảng 1 tóm tắt nội dung của các điều 26 – 30⁸. Những thông tin sau phải được ghi trên nhãn, trong trường hợp không có trên nhãn thì phải có giải thích rõ ràng, v.d. dùng hệ thống chọn ngẫu nhiên điện tử tập trung:

a) tên, địa chỉ và số điện thoại của người tài trợ, tổ chức hợp đồng nghiên cứu hay người nghiên cứu (địa chỉ liên hệ chính cho thông tin về sản phẩm, thử nghiệm lâm sàng và giải mù trong trường hợp cấp thiết);

b) dạng bào chế, đường dùng, số lượng đơn vị liều dùng, và trong trường hợp thử nghiệm mở thì yêu cầu cả tên/mã xác định và nồng độ/hiệu lực;

c) số lô và/hoặc mã số để xác định hàng và thao tác đóng gói;

d) mã tham chiếu thử nghiệm cho phép xác định thử nghiệm, địa điểm, người nghiên cứu và người tài trợ nếu như những thông tin này chưa được cung cấp.

e) số xác nhận danh tính của đối tượng tham gia thử nghiệm/số điều trị và nếu thích hợp thì yêu cầu cả số tiếp cận;

f) tên người nghiên cứu (nếu chưa có trong mục (a) hoặc (d));

g) hướng dẫn sử dụng (có thể hướng tham chiếu tới tờ thông tin đính kèm hoặc tài liệu lý giải khác phục vụ mục đích thử nghiệm hoặc người dùng sản phẩm);

h) ghi: Chỉ dùng cho thử nghiệm lâm sàng’ hoặc các cụm từ tương tự;

i) điều kiện bảo quản;

j) thời hạn dùng (hạn dùng, ngày hết hạn hoặc ngày kiểm tra lại) theo tháng/năm và theo cách có thể trách nhầm lẫn;

k) ghi “Đề xa tầm tay trẻ em”, trừ khi sản phẩm được dùng trong các thử nghiệm mà đối tượng tham gia thử nghiệm không được mang sản phẩm về nhà.

27. Địa chỉ và số điện thoại của đầu mối liên lạc chính để cung cấp thông tin về sản phẩm, thử nghiệm lâm sàng và giải mù trong trường hợp cấp thiết

⁸ Theo EU/EEA: Việc dán nhãn phải theo yêu cầu trong Nghị định 91/356, phần Sản phẩm nghiên cứu sửa đổi.

không cần ghi trên nhãn nếu đối tượng đã được cung cấp tờ rời hoặc thẻ trong đó đã có những thông tin này rồi và đối tượng đã được hướng dẫn luôn lưu giữ thông tin này.

28. Các chi tiết ghi bằng ngôn ngữ chính thức của nước sử dụng sản phẩm nghiên cứu. Các chi tiết liệt kê trong Điều 26 phải được ghi trên bao bì tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm và bao bì ngoài (trừ bao bì trung gian trong các trường hợp đã mô tả ở các Điều 29 và 30). Các yêu cầu về nội dung nhãn dán trên bao bì tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm và bao bì ngoài được tóm tắt trong Bảng 1. Có thể ghi bằng cả các ngôn ngữ khác.
29. Khi sản phẩm được cung cấp cho đối tượng thử nghiệm hoặc người dùng sản phẩm đựng trong bao bì tiếp xúc trực tiếp cùng với bao bì ngoài và bao bì ngoài có ghi những chi tiết như đã liệt kê trong Điều 26 thì trên nhãn của bao bì tiếp xúc trực tiếp (hoặc bất kỳ phương tiện phân liều đã niêm phong có chứa đựng bao bì trực tiếp) phải ghi những thông tin sau đây phải được:
 - a) tên người tài trợ, tổ chức hợp đồng nghiên cứu hoặc người nghiên cứu;
 - b) dạng bào chế, đường dùng (có thể không cần đối với dạng liều cứng dùng đường uống), số lượng đơn vị liều dùng, và trong trường hợp thử nghiệm có nhãn mở thì yêu cầu cả tên/mã xác định và nồng độ/hiệu lực;
 - c) số lô và/hoặc mã số để xác định hàng và thao tác đóng gói;
 - d) mã tham chiếu thử nghiệm cho phép xác định thử nghiệm, địa điểm, người nghiên cứu và người tài trợ nếu như những thông tin này chưa được cung cấp.
 - e) số xác nhận danh tính của đối tượng tham gia thử nghiệm/số điều trị và nếu thích hợp thì yêu cầu cả số tiếp cận;
30. Nếu bao bì tiếp xúc trực tiếp ở dạng vỉ hoặc các đơn vị nhỏ như ống mà không thể thể hiện được các chi tiết như yêu cầu trong Điều 26 thì các chi tiết ấy phải thể hiện trên nhãn ở bao bì ngoài. Tuy nhiên, bao bì tiếp xúc trực tiếp phải bao gồm những thông tin sau:
 - a) tên người tài trợ, tổ chức hợp đồng nghiên cứu hoặc người nghiên cứu;
 - b) đường dùng, số lượng đơn vị liều dùng, và trong trường hợp thử nghiệm nhãn mở thì yêu cầu cả tên/mã xác định và nồng độ/hiệu lực;
 - c) số lô và/hoặc mã số để xác định hàng và thao tác đóng gói;
 - d) mã tham chiếu thử nghiệm cho phép xác định thử nghiệm, địa điểm, người nghiên cứu và người tài trợ nếu như những thông tin này chưa được cung cấp.
 - e) số xác nhận danh tính của đối tượng tham gia thử nghiệm/số điều trị và nếu thích hợp thì yêu cầu cả số visit;

31. Có thể thể hiện các biểu tượng hoặc hình vẽ nhằm làm rõ những thông tin nhất định đã được đề cập ở trên. Có thể đưa các thông tin bổ sung, khuyến cáo và/hoặc các hướng dẫn xử lý.
32. Đối với các thử nghiệm lâm sàng có các đặc tính⁹ nhất định thì cần bổ sung các chi tiết sau vào bao bì ban đầu nhưng không được che mất nhãn ban đầu.:
 - i) tên người tài trợ, tổ chức hợp đồng nghiên cứu hoặc người nghiên cứu;
 - ii) mã tham chiếu thử nghiệm cho phép xác định địa điểm thử nghiệm, người nghiên cứu và đối tượng tham gia thử nghiệm.
33. Nếu cần thay đổi hạn dùng thì phải dán thêm nhãn phụ. Trên nhãn phụ này phải ghi rõ hạn dùng mới và ghi lại số lô. Hạn dùng mới có thể được ghi đè lên hạn dùng cũ, nhưng để đảm bảo chất lượng, thì hạn dùng mới này không được ghi đè lên số lô ban đầu. Thao tác này phải được thực hiện tại nơi sản xuất được cấp phép. Tuy nhiên, khi điều chỉnh thì có thể thực hiện tại nơi nghiên cứu dưới hướng dẫn của dược sĩ phụ trách địa điểm thử nghiệm lâm sàng hoặc cán bộ chuyên môn y theo quy định quốc gia. Nếu không có dược sĩ hoặc cán bộ chuyên môn y thì có thể là (những) người giám sát thử nghiệm được đào tạo phù hợp. Thao tác này phải được thực hiện theo các nguyên tắc GMP, các quy trình thực hiện cụ thể và chuẩn mực và theo hợp đồng, nếu có, và phải được một người thứ hai kiểm tra. Nhãn phụ này phải được ghi chép lại đầy đủ trong cả hồ sơ thử nghiệm và hồ sơ lô.

Kiểm tra chất lượng

34. Khi qui trình chưa được tiêu chuẩn hoá hoặc thẩm định đầy đủ, các thử nghiệm trên sản phẩm cuối cùng quan trọng hơn nhằm đảm bảo mỗi lô sản phẩm đạt tiêu chuẩn chất lượng.
35. Việc kiểm tra chất lượng phải được thực hiện theo Hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm và những thông tin được yêu cầu¹⁰. Việc xác minh hiệu quả của của sản xuất mù phải được thực hiện và ghi chép lại.
36. Các mẫu của mỗi lô sản phẩm nghiên cứu, kể cả sản phẩm mù, phải được lưu giữ trong một khoảng thời gian nhất định theo yêu cầu¹¹.
37. Cần lưu ý đến việc lưu giữ mẫu sản phẩm lấy từ mỗi đợt đóng gói/giai đoạn thử nghiệm cho đến khi báo cáo lâm sàng được chuẩn bị để khẳng

⁹ Theo EU/EEA: Xác định trong Điều 13 của Nghị định 2001/EC

⁷ Đối với EU/EEA: Nghị định 91/356 đã được sửa đổi phần dược phẩm nghiên cứu

⁸ Theo EU/EEA: Việc dán nhãn phải theo yêu cầu trong Nghị định 91/356, phần Sản phẩm nghiên cứu sửa đổi.

⁹ Theo EU/EEA: Xác định trong Điều 14 của Nghị định 2001/20/EC

¹⁰ Theo EU/EEA: Thông báo theo Điều 9(2) trong Nghị định 2001/20/EC

¹¹ Theo EU/EEA: Dược cụ thể hoá trong Nghị định 91/356 điều chỉnh cho phần sản phẩm nghiên cứu

định danh tính của sản phẩm trong trường hợp và như một phần của điều tra các kết quả thử nghiệm không thống nhất.

Xuất lô

38. Không được xuất lô sản phẩm nghiên cứu (xem đoạn 43) trước khi Người được uỷ quyền chứng nhận rằng các quy định¹² đều đã được đáp ứng (xem đoạn 39). Người được uỷ quyền cần xem xét các yếu tố nêu trong đoạn 40 nếu phù hợp.
39. ¹³
40. Đánh giá để chứng nhận mỗi lô trước khi xuất có thể bao gồm, nếu phù hợp

hồ sơ lô, kể cả báo cáo kiểm tra, báo cáo thử nghiệm trong quy trình và báo cáo xuất lô chứng tỏ sự phù hợp với hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm, trật tự, đề cương và mã số ngẫu nhiên. Những

¹² Đối với EU/EEA: Điều 13.3 của Chỉ thị 2001/20/EC

¹³ Chỉ áp dụng trong các nước EU/EEA:

Nhiệm vụ của Người có Trình độ về dược phẩm nghiên cứu bị tác động bởi các hoàn cảnh khác nhau có thể phát sinh và được đề cập dưới đây. Bảng 2 tóm tắt các yếu tố cần được xem xét trong những hoàn cảnh phổ biến nhất:

- a)i) Sản phẩm được sản xuất trong EU nhưng không có giấy phép lưu hành của EU: nhiệm vụ được quy định trong điều 13.3(a) của Chỉ thị 2001/20/EC.
- a)ii) Sản phẩm có nguồn gốc từ thị trường mở trong EU theo Điều 80(b) của Chỉ thị 2001/83/EC và có giấy phép lưu hành của EU, không kể nguồn gốc sản xuất: nhiệm vụ như được mô tả bên trên, tuy nhiên, có thể hạn chế phạm vi chứng nhận để đảm bảo rằng sản phẩm sẽ tuân thủ đúng như thông báo/đề nghị cho phép tiến hành thử nghiệm và bất kỳ quy trình nào sau đó cho mục đích thử nghiệm mù, đóng gói và ghi nhãn chuyên biệt cho thử nghiệm. Hồ sơ Tiêu chuẩn Chất lượng sản phẩm tương tự sẽ bị hạn chế trong phạm vi (xem 9).
- b) Sản phẩm nhập khẩu trực tiếp từ nước thứ 3: nhiệm vụ được quy định trong điều 13.3(b) của Chỉ thị 2001/20/EC. Nếu dược phẩm nghiên cứu được nhập khẩu từ nước thứ 3 và chúng phải tuân thủ các thoả thuận giữa Cộng đồng và nước đó, như Hiệp định Công nhận Lẫn nhau (MRA), các tiêu chuẩn tương đương của Thực hành tốt sản xuất được áp dụng với điều kiện là bất kỳ thoả thuận nào như vậy phù hợp với sản phẩm đang bàn đến. Trong trường hợp không có MRA, Người có Trình độ phải xác định rằng các tiêu chuẩn tương đương của Thực hành tốt sản xuất áp dụng thông qua kiến thức về hệ thống chất lượng đã được nhà sản xuất sử dụng. Kiến thức này thường có được qua sự tham gia vào kiểm tra các hệ thống chất lượng của nhà sản xuất. Trong các trường hợp này, Người có Trình độ sau đó có thể xác nhận trên cơ sở hồ sơ tài liệu đã cung cấp bởi nhà sản xuất của nước thứ 3 (xem 40).
- c) Sản phẩm so sánh nhập khẩu không được đảm bảo đầy đủ để chứng nhận rằng mỗi lô đã sản xuất phù hợp với các tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất, khi đó nhiệm vụ của Người có Trình độ được quy định trong điều 13.3(c) của Chỉ thị 2001/20/EC.

ghi chép này phải bao gồm tất cả độ lệch hoặc những thay đổi nằm trong kế hoạch và bất kỳ các lần kiểm tra hoặc thử nghiệm bổ sung nào sau đó, và những ghi chép trên phải được nhân viên được uỷ quyền hoàn thành và xác nhận theo hệ thống chất lượng;

điều kiện sản xuất;

thăm định tình trạng của cơ sở, quy trình và phương pháp;

kiểm tra gói thành phẩm;

kết quả của bất kỳ phân tích hoặc kiểm tra nào đã tiến hành sau khi nhập khẩu, nếu phù hợp;

báo cáo về độ ổn định;

nguồn gốc và xác nhận điều kiện bảo quản và vận chuyển;

báo cáo thanh tra liên quan đến hệ thống chất lượng của nhà sản xuất;

Tài liệu chứng nhận rằng nhà sản xuất có quyền sản xuất được phẩm nghiên cứu hoặc sản phẩm so sánh để xuất khẩu bởi các cơ quan phù hợp tại nước xuất khẩu;

các quy định mặt quản lý đối với giấy phép lưu hành, các tiêu chuẩn GMP có thể áp dụng và bất kỳ chứng nhận chính thức nào về việc tuân thủ GMP, nếu phù hợp;

tất cả các yếu tố khác mà Người có Trình độ nhận thấy có liên quan đến chất lượng của lô.

Sự phù hợp của các yếu tố trên bị tác động bởi nước xuất xứ của sản phẩm, nhà sản xuất và tình trạng lưu hành của sản phẩm (có hoặc không có giấy phép lưu hành, tại EU hoặc tại một nước thứ ba) và giai đoạn nghiên cứu.

Nhà tài trợ phải đảm bảo rằng các yếu tố do Người có Trình độ đã xem xét khi chứng nhận lô là nhất quán với thông tin được yêu cầu¹⁴. Xem phần 44.

41. Dược phẩm nghiên cứu được sản xuất và đóng gói tại các địa điểm khác nhau dưới sự giám sát của những Người được uỷ quyền khác nhau cần phải tuân thủ theo các khuyến cáo¹⁵ nếu có.
42. Việc đóng gói và ghi nhãn được tiến hành tại địa điểm của người nghiên cứu, phù hợp với quy chế quốc gia, dưới sự giám sát của dược sĩ phụ trách thử lâm sàng hoặc chuyên gia chăm sóc sức khỏe khác, như đã cho phép trong những quy chế này, thì Người được uỷ quyền không yêu cầu phải chứng nhận hoạt động đang nói đến. Tuy nhiên, nhà tài trợ chịu trách

¹⁴ Đối với EU/EEA: Thông báo theo Điều 9(2) của Chỉ thị 2001/20/EC

¹⁵ Đối với EU/EEA: nêu trong Phụ lục 16 của Hướng dẫn GMP

nhệm đảm bảo rằng hoạt động đó được lưu hồ sơ đầy đủ và được tiến hành phù hợp với các nguyên tắc GMP và phải hỏi ý kiến của Người được uỷ quyền trong lĩnh vực này.

Chuyển hàng

43. Các dược phẩm nghiên cứu phải được chuyển đi theo các hướng dẫn của nhà tài trợ hoặc người thay mặt nhà tài trợ trong lệnh chuyển hàng.
44. Các dược phẩm nghiên cứu phải chịu sự quản lý của nhà tài trợ cho đến khi hoàn thành quy trình xuất hàng 2 bước: xác nhận của Người được uỷ quyền; và xuất hàng theo yêu cầu². Người tài trợ phải đảm bảo rằng các công đoạn này phải nhất quán với các chi tiết đã được Người được uỷ quyền xem xét. Cả hai bước xuất hàng đều phải được ghi chép lại và lưu giữ trong các hồ sơ thử nghiệm phù hợp do nhà tài trợ hoặc người thay mặt nhà tài trợ lưu giữ.
45. Phải có sẵn các thao tác giải mã cung cấp người chịu trách nhiệm trước khi dược phẩm nghiên cứu được chuyển tới địa điểm của người nghiên cứu.
46. Bản kê chi tiết về lô hàng do nhà sản xuất hoặc nhà nhập khẩu lập phải được lưu giữ. Trong bảng kê này phải đề cập cụ thể danh tính cụ thể của người nhận hàng.
47. Việc chuyển dược phẩm nghiên cứu từ địa điểm thử nghiệm này tới địa điểm nghiên cứu khác là một ngoại lệ. Việc chuyển hàng như vậy phải có quy trình thực hiện chuẩn. Lịch sử của sản phẩm trong khi nằm ngoài tầm quản lý của nhà sản xuất thông qua các báo cáo theo dõi thử nghiệm và các hồ sơ, tài liệu về các điều kiện bảo quản ở nơi thử nghiệm ban đầu phải được rà soát như một phần trong đánh giá sự phù hợp của sản phẩm cho việc chuyển và cần có lời khuyên của Người được uỷ nhiệm. Sản phẩm phải được gửi lại cho nhà sản xuất hoặc một nhà sản xuất khác được uỷ quyền để dán nhãn lại, nếu cần, và được một Người được uỷ quyền xác nhận. Các hồ sơ, tài liệu phải được lưu giữ và đảm bảo có thể truy soát được.

Khiếu nại

48. Các kết luận của bất kỳ nghiên cứu nào được thực hiện mà liên quan đến khiếu nại về chất lượng sản phẩm phải được bàn bạc giữa nhà sản xuất hoặc nhà nhập khẩu và người tài trợ (nếu là hai người khác nhau) và phải có sự tham gia của Người được uỷ quyền và những người chịu trách nhiệm về thử nghiệm để đánh giá bất kỳ tác động tiềm tàng nào đối với thử nghiệm, với việc nghiên cứu sản phẩm và với đối tượng thử nghiệm.

Thu hồi và trả lại

Thu hồi

¹⁶ Theo EU/EEA: Điều 9 (Bắt đầu thử nghiệm lâm sàng) trong Nghị định

49. Các quy trình truy soát các dược phẩm nghiên cứu và ghi vào hồ sơ phải được sự nhất trí của người tài trợ cùng với nhà sản xuất hoặc người nhập khẩu nếu là hai người khác nhau. Người nghiên cứu và người theo dõi nghiên cứu cần nắm được các nghĩa vụ của mình trong quy trình truy soát.
50. Người tài trợ phải đảm bảo rằng nhà cung cấp bất kỳ sản phẩm so sánh nào hoặc các thuốc khác được dùng trong thử nghiệm lâm sàng phải có một hệ thống thông tin cho Người tài trợ về nhu cầu thu hồi bất kỳ sản phẩm nào đã được cung cấp.

Trả lại sản phẩm

51. Các dược phẩm nghiên cứu phải được trả lại theo các điều kiện đã thỏa thuận do người tài trợ xác định và được cụ thể hoá trong các thủ tục bằng văn bản đã được duyệt.
52. Các dược phẩm nghiên cứu bị trả lại phải được xác định rõ ràng và được bảo quản trong một khu vực phù hợp được quản lý. Các hồ sơ kiểm kê hàng trả lại phải được lưu giữ.

Hủy sản phẩm

53. Người tài trợ chịu trách nhiệm hủy các dược phẩm nghiên cứu không dùng đến và/hoặc bị trả lại. Do đó, không được hủy các dược phẩm nghiên cứu nếu như chưa được Người tài trợ ủy quyền bằng văn bản.
54. Các lượng sản phẩm đã được giao, được sử dụng và được tái chế phải được người tài trợ hoặc người thay mặt nhà tài trợ ở mỗi địa điểm tiến hành thử nghiệm ghi chép lại, đối chiếu và xác nhận theo từng giai đoạn thử nghiệm. Việc hủy các dược phẩm nghiên cứu không dùng đến chỉ được thực hiện đối với một khu vực thử nghiệm hoặc trong một giai đoạn thử nghiệm sau khi bất kỳ sự khác biệt nào được phát hiện và được giải thích thỏa đáng và sự dung hoà được chấp nhận. Tất cả các công đoạn hủy sản phẩm phải ghi chép lại và hồ sơ này phải do Người tài trợ lưu giữ.
55. Khi thực hiện hủy dược phẩm nghiên cứu thì Người tài trợ phải được cấp xác nhận có ghi rõ ngày, tháng, năm, hoặc biên bản hủy sản phẩm. Các chứng từ này phải xác định rõ, hoặc cho phép truy soát, các lô và/hoặc số bệnh nhân đã tham gia và số lượng hủy thực tế.

PỤ LỤC 15: ĐÁNH GIÁ VÀ THẨM ĐỊNH

Nguyên tắc

1. Phụ lục này mô tả các nguyên tắc đánh giá và thẩm định áp dụng trong sản xuất thuốc. Một yêu cầu của GMP là nhà sản xuất phải xác định những công việc thẩm định nào là cần thiết để chứng minh sự kiểm soát các khía cạnh quan trọng trong các hoạt động cụ thể của họ. Những thay đổi đáng kể về nhà xưởng, thiết bị máy móc và quy trình có thể ảnh hưởng tới chất lượng của sản phẩm thuốc đều phải được thẩm định. Cách tiếp cận đánh giá nguy cơ cũng cần được sử dụng để xác định phạm vi và sự mở rộng của việc thẩm định.

Kế hoạch thẩm định

2. Tất cả các hoạt động thẩm định đều phải được lập thành kế hoạch. Các yếu tố cơ bản của chương trình thẩm định phải được xác định rõ ràng và được ghi trong kế hoạch thẩm định gốc (VMP) hoặc tài liệu tương tự.
3. VMP là một tài liệu tóm tắt ngắn gọn, súc tích và rõ ràng.
4. VMP phải chứa ít nhất các thông tin sau:
 - a) Chính sách thẩm định
 - b) Cấu trúc tổ chức của các hoạt động thẩm định.
 - c) Tóm tắt về điều kiện nhà xưởng, các hệ thống, các thiết bị máy móc và các quy trình cần được thẩm định.
 - d) Các định dạng (biểu mẫu) hồ sơ tài liệu: các biểu mẫu về đề cương và báo cáo thẩm định;
 - e) Kế hoạch và lịch trình thực hiện;
 - f) Kiểm soát thay đổi;
 - g) Tham chiếu đối với các tài liệu hiện có;
5. Trong các trường hợp là dự án lớn, cần thiết phải thiết lập các kế hoạch thẩm định gốc riêng biệt.

Tài liệu:

6. Phải thiết lập đề cương thẩm định bằng văn bản để chỉ rõ cách thức đánh giá và thẩm định được thực hiện như thế nào. Đề cương thẩm định phải được xem xét và chấp nhận. Đề cương phải chỉ rõ các giai đoạn quan trọng và các chỉ tiêu chấp nhận.
7. Phải chuẩn bị báo cáo so sánh chéo các đề cương đánh giá và/hoặc thẩm định, trong đó tóm tắt các kết quả thu được, bình luận về bất cứ các sai lệch quan sát được, và đưa ra các kết luận cần thiết, bao gồm cả việc khuyến nghị những thay đổi cần thiết để khắc phục các khiếm khuyết. Bất kỳ thay đổi nào so với kế hoạch đã được xác định trong đề cương đều phải được ghi lại cùng với các lý giải thích hợp.

8. Sau khi hoàn thành một đánh giá cho kết quả thỏa mãn, cần phải có văn bản chính thức để tiếp tục chuyển sang giai đoạn kế tiếp của quá trình đánh giá và thẩm định.

Đánh giá

Đánh giá thiết kế

9. Đánh giá thiết kế (DQ) là yếu tố đầu tiên của việc thẩm định một nhà xưởng, hệ thống, hoặc thiết bị mới.
10. Phải chứng minh và ghi vào hồ sơ sự phù hợp của thiết kế với yêu cầu của GMP.

Đánh giá lắp đặt

11. Đánh giá lắp đặt (IQ) được thực hiện đối với nhà xưởng, hệ thống và thiết bị mới hoặc có sự thay đổi.
12. IQ bao gồm, nhưng không giới hạn đối với những yếu tố sau:
 - a. lắp đặt thiết bị, đường ống, các dịch vụ và các dụng cụ đo được kiểm tra so với bản vẽ và tiêu chuẩn kỹ thuật hiện có;
 - b. thu thập và tập hợp các hướng dẫn vận hành và hướng dẫn làm việc của nhà cung cấp và các yêu cầu về bảo trì, bảo dưỡng;
 - c. các yêu cầu về hiệu chuẩn;
 - d. kiểm tra nguyên vật liệu sử dụng xây dựng, chế tạo.

Đánh giá vận hành

13. Đánh giá vận hành (OQ) được thực hiện tiếp theo đánh giá lắp đặt.
14. OQ bao gồm, nhưng không bị giới hạn đối với những yếu tố sau:
 - a- các thử nghiệm được phát triển từ những kiến thức về quy trình, hệ thống và thiết bị máy móc;
 - b- các thử nghiệm bao gồm điều kiện hoặc tập hợp các điều kiện vận hành ở giới hạn trên và giới hạn dưới, đôi khi được xem như những điều kiện xấu nhất.
15. Việc hoàn thành đánh giá vận hành cho phép kết thúc các quá trình hiệu chuẩn, vận hành và vệ sinh, đào tạo người vận hành, và các yêu cầu bảo dưỡng dự phòng. Nó cho phép nhà xưởng, hệ thống và thiết bị máy móc được đưa vào hoạt động, vận hành.

Đánh giá hiệu năng

16. Đánh giá hiệu năng (PQ) được thực hiện tiếp theo sau khi kết thúc đánh giá lắp đặt và đánh giá vận hành.
17. PQ bao gồm, nhưng không giới hạn, các yếu tố sau:

- a. các thử nghiệm, có sử dụng nguyên liệu sản xuất, các sản phẩm thay thế đã được đánh giá hoặc sản phẩm tương tự được phát triển từ các các kiến thức về các quy trình, hệ thống hoặc thiết bị máy móc;
 - b. các thử nghiệm bao gồm các điều kiện hoặc một loạt các điều kiện ở giới hạn trên và giới hạn dưới giới hạn vận hành.
18. Mặc dầu PQ được mô tả như một hoạt động riêng rẽ, nhưng trong một số trường hợp, sẽ là thích hợp khi tiến hành PQ đồng thời với OQ.

Đánh giá các nhà xưởng, hệ thống, và thiết bị máy móc đang được sử dụng.

19. Phải có các bằng chứng để trợ giúp và kiểm tra các thông số vận hành và giới hạn đối với các biến số quan trọng của các thiết bị máy móc đang vận hành. Thêm vào đó, các quy trình hiệu chuẩn, vệ sinh, bảo dưỡng dự phòng, quy trình vận hành và quy trình đào tạo người vận hành và các bản ghi chép phải được ghi vào văn bản.

Thẩm định quy trình

Quy định chung

20. Các yêu cầu và nguyên tắc được nêu ra trong chương này được áp dụng trong sản xuất các dạng thuốc thành phẩm. Chúng bao gồm việc thẩm định ban đầu đối với các quy trình mới, việc thẩm định bổ sung đối với các quy trình có thay đổi và việc tái thẩm định.
21. Thẩm định quy trình thường được hoàn thành trước khi phân phối và bán sản phẩm thuốc (thẩm định tiên lượng). Trong những trường hợp đặc biệt, khi mà việc thẩm định tiên lượng là không khả thi thì cần phải thẩm định quy trình trong quá trình sản xuất thường quy (thẩm định đồng thời). Đôi khi, các quy trình đang được sử dụng cũng cần được thẩm định (thẩm định hồi cứu).
22. Nhà xưởng, hệ thống, và thiết bị máy móc sử dụng phải được đánh giá và các phương pháp phân tích cũng phải được thẩm định. Các nhân viên tham gia vào công việc thẩm định cũng phải được đào tạo thích hợp.
23. Nhà xưởng, hệ thống và thiết bị máy móc và các quy trình phải được đánh giá định kỳ để kiểm tra chúng có còn vận hành theo cách thức có giá trị hay không.

Thẩm định tiên lượng

24. Thẩm định tiên lượng bao gồm, nhưng không bị giới hạn các yếu tố sau:
- a. Mô tả ngắn gọn về quy trình;
 - b. Tóm tắt các bước chế biến quan trọng cần được điều tra;
 - c. Danh mục các thiết bị máy móc/nhà xưởng sẽ được sử dụng (bao gồm cả các thiết bị đo/ theo dõi/và ghi) cùng với tình trạng hiệu chuẩn của chúng;
 - d. Tiêu chuẩn xuất xưởng của thành phẩm;

- e. Danh mục các phương pháp phân tích, nếu thích hợp;
 - f. Việc kiểm soát trong quá trình được đề nghị cùng với các tiêu chí chấp nhận;
 - g. Các thử nghiệm bổ sung sẽ được tiến hành, với tiêu chí chấp nhận và việc thẩm định phân tích, nếu thích hợp;
 - h. Kế hoạch lấy mẫu;
 - i. Phương pháp ghi và đánh giá kết quả;
 - j. Chức năng và trách nhiệm;
 - k. Thời gian dự kiến
25. Trong khi sử dụng quy trình xác định này (bao gồm cả các thành phần cụ thể), một loạt các lô thành phẩm có thể được sản xuất trong điều kiện thường quy. Về lý thuyết, số lần chạy quy trình và việc quan sát thực hiện phải đủ để cho phép thiết lập phạm vi biến đổi của các biến số và xu hướng biến đổi của chúng, và để cung cấp đủ dữ liệu cho việc đánh giá. Nói chung có thể chấp nhận được đối với 3 lô/lần vận hành quy trình liên tiếp với những thông số cuối cùng được coi là thiết lập nên một sự thẩm định quy trình.
26. Các lô dùng trong thẩm định quy trình phải cùng kích cỡ lô với lô sản xuất công nghiệp dự kiến.
27. Nếu có ý định lô dùng trong thẩm định được bán hoặc cung cấp, thì các điều kiện sản xuất các lô đó phải đáp ứng đầy đủ các yêu cầu của GMP, bao gồm cả việc thỏa mãn mục tiêu của việc thẩm định và (nếu thích hợp) thỏa mãn cả yêu cầu của giấy phép lưu hành.

Thẩm định đồng thời

28. Trong những trường hợp đặc biệt, có thể chấp nhận không hoàn thành chương trình thẩm định trước khi bắt đầu quá trình sản xuất thường quy.
29. Quyết định tiến hành thẩm định đồng thời phải được đánh giá, ghi lại vào văn bản và được chấp nhận bởi người có thẩm quyền.
30. Các yêu cầu về hồ sơ tài liệu đối với thẩm định đồng thời cũng tương tự như yêu cầu về hồ sơ tài liệu đòi hỏi với thẩm định tiên lượng.

Thẩm định hồi cứu

31. Thẩm định hồi cứu chỉ được chấp nhận đối với các quy trình đã được thiết lập tốt và sẽ là không thích hợp nếu có sự thay đổi gần đây về thành phần sản phẩm, quy trình vận hành hoặc thiết bị máy móc.
32. Thẩm định những quy trình như vậy dựa trên các dữ liệu lịch sử. Các bước liên quan đòi hỏi sự chuẩn bị các đề cương cụ thể và việc báo cáo kết quả của việc xem xét các dữ liệu, dẫn tới một kết luận hoặc một khuyến nghị.

33. Nguồn gốc của các dữ liệu cho việc thẩm định hồi cứu bao gồm, nhưng không hạn chế đối với các hồ sơ chế biến và đóng gói lô, các lược đồ kiểm soát quy trình, các sổ theo dõi bảo dưỡng, bản ghi các thay đổi nhân sự, các nghiên cứu về khả năng của quy trình, các dữ liệu của thành phẩm, bao gồm cả các thẻ theo dõi xu hướng và kết quả nghiên cứu độ ổn định trong bảo quản.
34. Các lô được lựa chọn cho thẩm định hồi cứu phải có tính đại diện cho tất cả các lô được sản xuất trong thời gian xem xét, bao gồm cả bất kỳ lô thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng, và phải đủ về số lượng để có thể chứng minh sự ổn định của quy trình. Các thử nghiệm bổ sung trên các mẫu lưu có thể là cần thiết để có được số lượng hoặc loại dữ liệu cần thiết cho thẩm định hồi cứu quy trình.
35. Đối với thẩm định hồi cứu, nói chung các dữ liệu từ 10 đến 30 lô liên tiếp cần được xem xét để đánh giá sự ổn định của quy trình, nhưng một số lượng ít hơn cũng có thể được chấp nhận.

Thẩm định vệ sinh

36. Thẩm định vệ sinh phải được tiến hành để khẳng định hiệu quả của quy trình vệ sinh. Lý do của việc lựa chọn giới hạn của cần sản phẩm, chất tẩy rửa, và độ nhiễm khuẩn phải dựa một cách hợp lý trên vật liệu liên quan. Các giới hạn này phải có thể đạt được và có thể kiểm tra được.
37. Cần sử dụng phương pháp phân tích đã được thẩm định có độ nhạy có thể phát hiện được các cặn hoặc chất gây nhiễm. Giới hạn phát hiện của mỗi phương pháp phân tích phải đủ nhạy để phát hiện được cặn hoặc chất gây nhiễm ở các mức độ chấp nhận đã được thiết lập.
38. Bình thường, chỉ các quy trình vệ sinh các bề mặt thiết bị tiếp xúc với sản phẩm mới cần thẩm định. Cũng cần xem xét đánh giá đối với các phân không tiếp xúc với sản phẩm. Cần thẩm định khoảng thời gian giữa thời điểm sử dụng và thời điểm vệ sinh cũng như khoảng thời gian giữa thời điểm vệ sinh và thời điểm tái sử dụng. Khoảng thời gian vệ sinh và phương pháp vệ sinh cũng cần được xác định.
39. Đối với các quy trình vệ sinh đối với các sản phẩm và quy trình được xem là tương tự nhau, thì có thể chấp nhận việc lựa chọn một khoảng đại diện của các sản phẩm và quy trình tương tự. Có thể tiến hành việc thẩm định duy nhất sử dụng cách tiếp cận “trường hợp xấu nhất”, có tính đến những kết luận quan trọng.
40. Một cách điển hình, thực hiện quá trình vệ sinh đối với 03 lô liên tiếp và cho kết quả thành công để chứng minh rằng phương pháp được thẩm định.
41. “Thử nghiệm đến sạch” thì không được xem như phương pháp thay thế thích hợp để thẩm định vệ sinh.

42. Trường hợp đặc biệt, có thể sử dụng sản phẩm thay thế có các đặc tính hoá lý tương tự như các chất cần được loại bỏ thay vì sử dụng các chất này, khi mà các chất này độc hoặc nguy hiểm.

Kiểm soát thay đổi

43. Phải có tại chỗ các quy trình bằng văn bản mô tả các hoạt động được tiến hành nếu có sự thay đổi đối với nguyên liệu ban đầu, thành phần sản phẩm, quy trình, thiết bị máy móc, môi trường thực hiện quy trình (hoặc vị trí), phương pháp sản xuất hoặc thử nghiệm hoặc bất kỳ thay đổi nào khác có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm hoặc sự lặp lại của quy trình. Quy trình kiểm soát thay đổi phải đảm bảo rằng có đủ các dữ liệu trợ giúp để chứng minh rằng quy trình sửa đổi sẽ đảm bảo sản phẩm có được chất lượng mong muốn, phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng đã được chấp nhận.
44. Tất cả các thay đổi ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm hoặc sự lặp lại của quy trình cần phải được nhận biết, ghi vào tài liệu và được chấp nhận. Những ảnh hưởng tương tự của việc thay đổi về nhà xưởng, hệ thống và thiết bị máy móc đối với sản phẩm phải được đánh giá, bao gồm cả đánh giá nguy cơ. Nhu cầu và quy mô của việc tái đánh giá và tái thẩm định cần phải được xác định.

Tái thẩm định

45. Nhà xưởng, hệ thống, thiết bị máy móc và quy trình, bao gồm cả quy trình vệ sinh phải được định kỳ đánh giá để khẳng định chúng vẫn giữ nguyên giá trị. Khi mà không có sự thay đổi đáng kể nào xảy ra đối với tình trạng đã được thẩm định, việc xem xét với các bằng chứng rằng nhà xưởng, hệ thống, thiết bị máy móc và quy trình vẫn đáp ứng các yêu cầu chỉ ra, là đáp ứng đủ yêu cầu đối với tái thẩm định.

Giải thích thuật ngữ

Các định nghĩa liên quan đến đánh giá và thẩm định dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ sử dụng trong phụ lục này. Chúng không có trong phần giải thích thuật ngữ của Hướng dẫn PIC/S hiện có cho GMP.

Kiểm soát thay đổi

Một hệ thống chính thức mà người đại diện có trình độ và kiến thức thích hợp xem xét những thay đổi được đề nghị hoặc thay đổi trên thực tế có thể ảnh hưởng tới tình trạng đã được thẩm định của nhà xưởng, hệ thống, thiết bị máy móc hoặc quy trình. Mục đích của kiểm soát thay đổi là xác định sự cần thiết của các hành động để đảm bảo và chứng minh bằng tài liệu rằng hệ thống được duy trì ở tình trạng đã được thẩm định.

Thẩm định vệ sinh

Thẩm định vệ sinh là những bằng chứng bằng tài liệu rằng quá trình vệ sinh đã được chấp nhận sẽ làm cho thiết bị máy móc thích hợp với việc chế biến thuốc.

Thẩm định đồng thời

Thẩm định được tiến hành trong quá trình thường quy sản xuất thuốc để bán.

Đánh giá thiết kế (DQ)

Việc kiểm tra xác minh có ghi vào hồ sơ rằng thiết kế đề xuất về nhà xưởng, hệ thống và thiết bị máy móc thích hợp với mục đích sử dụng dự kiến

Đánh giá lắp đặt (IQ)

Việc kiểm tra, xác minh có ghi vào hồ sơ rằng nhà xưởng, hệ thống và thiết bị máy móc, khi lắp đặt hoặc thay đổi, đáp ứng với bản thiết kế đã được chấp nhận và với những khuyến nghị của nhà sản xuất.

Đánh giá vận hành (OQ)

Việc xác minh có ghi vào hồ sơ rằng nhà xưởng, hệ thống, và thiết bị máy móc, khi lắp đặt hoặc sửa chữa, thay đổi, vận hành như mong muốn ở trong khoảng các thông số vận hành dự kiến.

Đánh giá hiệu năng (PQ)

Việc xác minh có ghi vào hồ sơ rằng nhà xưởng, hệ thống, và thiết bị máy móc, khi liên kết với nhau, có thể vận hành một cách hiệu quả và lặp lại, trên cơ sở phương pháp chế biến và tiêu chuẩn sản phẩm đã được chấp nhận.

Thẩm định quy trình

Những bằng chứng bằng hồ sơ rằng quy trình, được vận hành với các thông số đã được thiết lập, có thể hoạt động một cách hiệu quả và lặp lại để sản xuất sản phẩm thuốc đạt các tiêu chuẩn và các thuộc tính chất lượng đã xác định từ trước.

Thẩm định tiên lượng

Việc thẩm định được tiến hành trước khi sản xuất thường quy sản phẩm để bán.

Thẩm định hồi cứu

Việc thẩm định quy trình chế biến một sản phẩm đã được lưu hành trên thị trường dựa trên cơ sở các dữ liệu lô sản xuất, thử nghiệm và kiểm soát được thu thập.

Tái thẩm định

Việc lặp lại thẩm định quy trình để đưa ra sự đảm bảo rằng những thay đổi về quy trình/thiết bị phù hợp với quy trình kiểm soát thay đổi thì không ảnh hưởng xấu đến các đặc tính của quy trình và chất lượng sản phẩm.

Phân tích nguy cơ

Phương pháp đánh giá và mô tả đặc điểm những thông số quan trọng về chức năng của thiết bị máy móc hoặc quy trình.

Sản phẩm mô phỏng

Một nguyên liệu có các đặc tính vật lý và nếu có thể, các đặc tính hoá học (vd: độ nhớt, kích thước tiểu phân, pH..) gần tương tự với sản phẩm cần được thẩm định. Trong nhiều trường hợp, các đặc tính này có thể được đáp ứng bằng các lô sản phẩm giả được (placebo).

Hệ thống

Một nhóm các thiết bị máy móc với một mục đích chung.

Kiểm tra thử thách/trường hợp xấu nhất

Một điều kiện hoặc một loạt các điều kiện bao trùm các giới hạn trên và dưới của quá trình chế biến và các tình huống, trong phạm vi các quy trình thao tác chuẩn, có thể đặt ra những thách thức lớn nhất của việc sai sót của sản phẩm hoặc quy trình khi so sánh với điều kiện lý tưởng. Những điều kiện đó không nhất thiết đã gây ra sự sai sót của quy trình hoặc sản phẩm.

PHỤ LỤC 17: XUẤT XƯỞNG THEO THÔNG SỐ SẢN XUẤT

1. Nguyên tắc

- 1.1 Khái niệm về xuất xưởng theo thông số sản xuất được sử dụng trong phụ lục này dựa trên đề nghị của Tổ chức chất lượng Châu Âu: “Một hệ thống xuất xưởng đưa ra sự đảm bảo rằng sản phẩm có chất lượng dự kiến dựa trên các thông tin thu thập trong suốt quá trình sản xuất và trên sự phù hợp với các yêu cầu riêng của GMP liên quan tới xuất xưởng theo thông số sản xuất”.
- 1.2 Xuất xưởng theo thông số sản xuất phải đáp ứng các yêu cầu cơ bản của GMP, cùng với các phụ lục có thể áp dụng và theo hướng dẫn này.

2. Xuất xưởng theo thông số sản xuất

- 2.1 Phải thừa nhận rằng việc áp dụng một tập hợp toàn diện các thử nghiệm và kiểm tra trong quá trình sản xuất có thể đưa lại sự đảm bảo thành phẩm đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng cao hơn so với thử nghiệm trên thành phẩm.
- 2.2 Xuất xưởng theo thông số sản xuất có thể được phép đối với một số thông số đặc trưng như một sự thay thế cho các thử nghiệm thường quy trên thành phẩm. Giấy phép cho phép xuất xưởng theo thông số sản xuất có thể được đưa ra, từ chối hoặc bị rút phép bởi người có trách nhiệm đánh giá sản phẩm cùng với thanh tra viên GMP.

3. Xuất xưởng theo thông số sản xuất đối với sản phẩm vô trùng

- 3.1 Phần này chỉ liên quan với phần của xuất xưởng theo thông số sản xuất đề cập (giải quyết) tới xuất xưởng của thành phẩm mà không tiến hành thử độ vô trùng. Việc loại bỏ phép thử độ vô trùng chỉ có giá trị trên cơ sở chứng minh thành công rằng đạt được các điều kiện tiệt trùng được xác định trước, được thẩm định.
- 3.2 Phép thử độ vô trùng chỉ cung cấp khả năng phát hiện những sai sót nghiêm trọng trong hệ thống đảm bảo độ vô trùng do sự hạn chế về mặt thống kê của phương pháp tiệt trùng.
- 3.3 Xuất xưởng theo thông số sản xuất chỉ được phép nếu những dữ liệu của lô cung cấp đủ sự đảm bảo chứng minh quá trình chế biến là đúng đắn và quy trình chế biến đã được thiết kế và thẩm định đảm bảo đưa lại sự vô trùng cho sản phẩm.
- 3.4 Hiện tại, xuất xưởng theo thông số sản xuất chỉ có thể được chấp nhận đối với sản phẩm được tiệt trùng trong bao gói cuối cùng.
- 3.5 Phương pháp tiệt trùng tuân thủ các yêu cầu của Dược điển Châu Âu, mà sử dụng hơi nước, nhiệt khô hoặc bức xạ ion có thể được xem xét trong xuất xưởng theo thông số sản xuất.
- 3.6 Không thể chắc chắn rằng một sản phẩm hoàn toàn mới được coi là thích hợp đối với việc xuất xưởng theo thông số sản xuất, bởi vì khoảng thời

gian các kết quả thử độ vô trùng đáp ứng được yêu cầu sẽ tạo thành một phần của tiêu chí chấp nhận. Có thể chấp nhận trường hợp khi mà sản phẩm mới chỉ là một thay đổi nhỏ (từ sản phẩm đã được chấp nhận-ND), từ quan điểm đảm bảo độ vô trùng, và các dữ liệu thử độ vô trùng từ các sản phẩm khác hiện có được coi là phù hợp.

- 3.7 Cần thực hiện một phân tích đánh giá nguy cơ của hệ thống đảm bảo độ vô trùng với trọng tâm là đánh giá việc xuất xưởng các sản phẩm không vô trùng.
- 3.8 Nhà sản xuất phải có lịch sử đáp ứng tốt các yêu cầu GMP
- 3.9 Khi đánh giá sự phù hợp GMP, cần phải xem xét lịch sử của các sản phẩm không vô trùng và của kết quả thử độ vô trùng được tiến hành trên sản phẩm có vấn đề cùng với sản phẩm được chế biến qua cùng một hệ thống đảm bảo độ vô trùng hoặc qua một hệ thống đảm bảo độ vô trùng tương tự.
- 3.10 Thông thường, một kỹ sư đảm bảo độ vô trùng có trình độ và kinh nghiệm cùng với một nhà vi sinh học có trình độ phải có mặt tại nơi sản xuất và tiệt trùng.
- 3.11 Việc thiết kế và thẩm định gốc (ban đầu) của sản phẩm phải đảm bảo sự toàn vẹn của sản phẩm được duy trì trong tất cả các điều kiện phù hợp.
- 3.12 Hệ thống kiểm soát thay đổi cần yêu cầu người đảm bảo độ vô trùng xem xét lại sự thay đổi.
- 3.13 Phải có hệ thống để kiểm soát sự nhiễm khuẩn vào sản phẩm trước khi tiệt trùng.
- 3.14 Phải không có sự lẫn lộn giữa sản phẩm đã tiệt trùng và sản phẩm chưa tiệt trùng. Hàng rào vật lý hoặc hệ thống điện tử đã được thẩm định có thể cho sự đảm bảo như vậy.
- 3.15 Hồ sơ tiệt trùng phải được kiểm tra về sự phù hợp đối với tiêu chuẩn bởi ít nhất 02 hệ thống độc lập với nhau. Những hệ thống này có thể gồm 2 người hoặc hệ thống máy tính và một người.
- 3.16 Những yếu tố bổ sung sau đây phải được khẳng định trước khi xuất xưởng mỗi lô sản phẩm:
 - Nồi hấp tiệt trùng phải được bảo dưỡng theo kế hoạch và được kiểm tra thường xuyên.
 - Tất cả các sửa chữa và thay đổi phải được sự chấp nhận của kỹ sư đảm bảo tiệt trùng và nhà vi sinh học.
 - Tất cả các thiết bị đo phải được hiệu chuẩn.
 - Thiết bị tiệt trùng phải đang trong thời hạn hiệu chuẩn có hiệu lực đối với lô sản phẩm đã chế biến.

- 3.17 Một khi cách thức xuất xưởng theo thông số sản xuất được ban hành, quyết định để xuất xưởng hay loại bỏ một lô sản phẩm cần phải dựa trên tiêu chuẩn chất lượng đã được chấp nhận. Sự không đáp ứng với tiêu chuẩn chất lượng để xuất xưởng theo thông số sản xuất không thể bị vượt qua bởi việc đáp ứng với thử nghiệm độ vô trùng.

Giải thích thuật ngữ

Xuất xưởng theo thông số sản xuất:

Một hệ thống xuất xưởng đưa ra sự đảm bảo rằng sản phẩm có chất lượng dự kiến trên cơ sở các thông tin thu thập trong quá trình sản xuất và trên sự đáp ứng với các yêu cầu riêng biệt của GMP liên quan với việc xuất xưởng theo thông số sản xuất.

Hệ thống đảm bảo độ vô trùng

Tổng các hoạt động, thu xếp được thực hiện để đảm bảo sự vô trùng của sản phẩm. Đối với sản phẩm tiệt trùng cuối cùng, hệ thống này bao gồm những giai đoạn sau:

- Thiết kế sản phẩm
- Kiến thức về và, nếu có thể, sự kiểm soát điều kiện vi sinh vật của nguyên liệu ban đầu và các hệ thống phụ trợ cho quá trình chế biến (ví dụ: các chất khí và chất bôi trơn)
- Kiểm soát mức độ ô nhiễm của quá trình sản xuất để tránh sự đưa vào của vi sinh vật và sự nhân lên (phát triển) của chúng trong sản phẩm. Điều này thường đạt được bởi quá trình vệ sinh và làm sạch bề mặt tiếp xúc với sản phẩm, phòng chống sự nhiễm ... bằng cách xử lý trong phòng sạch, sử dụng các giới hạn thời gian kiểm soát quá trình, và , nếu có thể áp dụng, các giai đoạn lọc.
- Phòng tránh sự lẫn lộn giữa sản phẩm vô trùng và sản phẩm không vô trùng
- Duy trì tính toàn vẹn của sản phẩm
- Quá trình tiệt trùng
- Tổng thể của hệ thống chất lượng trong đó có hệ thống đảm bảo độ vô trùng, ví dụ: kiểm soát thay đổi, các quy trình bằng văn bản, kiểm tra xuất xưởng, bảo dưỡng dự phòng theo kế hoạch, phân tích các dạng không đạt, phòng tránh lỗi của nhân viên, thẩm định, hiệu chuẩn...

Giải thích thuật ngữ

Các định nghĩa nêu ra dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ sử dụng trong tài liệu hướng dẫn này. Chúng có thể có các nghĩa khác nếu được dùng trong các hoàn cảnh khác.

Giới hạn hành động

Tiêu chí được thiết lập, đòi hỏi phải có hành động tiếp theo và khắc phục ngay lập tức nếu tiêu chí này bị vượt quá.

Chốt gió (Airlock)

Một khu vực kín có hai cửa trở lên, nằm giữa hai hoặc nhiều phòng, ví dụ như nằm giữa các phòng có mức sạch khác nhau, với mục đích để kiểm soát luồng không khí giữa những phòng này khi cần ra vào. Một chốt gió được thiết kế để sử dụng cho người hoặc hàng hoá và/hoặc trang thiết bị.

Giới hạn báo động

Tiêu chí được thiết lập đưa ra những cảnh báo về xu hướng tiềm tàng (khả năng) vượt ra khỏi điều kiện thông thường, tuy nhiên không phải là lý do cần thiết để có hành động sửa chữa xác định, nhưng cần phải việc điều tra tiếp theo.

Người được uỷ quyền

Là một người được cơ quan quản lý quốc gia thừa nhận là có kiến thức khoa học và công nghệ cơ bản và kinh nghiệm cần thiết.

Lô

Là một lượng xác định nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói, hoặc sản phẩm được chế biến trong một quy trình đơn lẻ hoặc một loạt các quy trình và được xem là đồng nhất.

Ghi chú: Để hoàn thành một số giai đoạn nhất định của quá trình sản xuất, có thể cần phải chia lô thành một số mẻ, sau đó tập trung lại để hình thành lô đồng nhất cuối cùng. Trong trường hợp sản xuất liên tục, lô phải tương ứng với một phần xác định trong sản xuất với đặc trưng riêng là sự đồng nhất dự kiến.

Nhằm mục đích kiểm soát thành phẩm, một lô thuốc bao gồm tất cả các đơn vị của dạng bào chế được chế tạo từ cùng một khối ban đầu nguyên liệu và trải qua một loạt hoạt động sản xuất hoặc một hoạt động tiết trùng đơn lẻ, hoặc trong trường hợp sản xuất liên tục, tất cả các đơn vị thành phẩm trong một khoảng thời gian cố định

Số lô

Là sự kết hợp rõ ràng của các con số và/hoặc chữ cái để nhận dạng duy nhất một lô.

Thiết bị nuôi cấy sinh học

Là một hệ thống chứa, như thiết bị lên men, mà các tác nhân sinh học cùng các nguyên vật liệu khác được đưa vào trong đó nhằm thực hiện việc nhân giống hoặc sản xuất các chất khác của chúng qua phản ứng với các nguyên vật liệu khác. Thiết bị nuôi cấy sinh học thường được gắn với các thiết bị khác để điều chỉnh, kiểm tra, tiếp nối, bổ sung nguyên vật liệu và tháo nguyên vật liệu ra.

Tác nhân sinh học

Các vi sinh vật, bao gồm cả các vi sinh vật đã xử lý bằng công nghệ di truyền, nuôi cấy tế bào, và các ký sinh trùng, dù chúng gây bệnh hay không.

Bán thành phẩm

Bất kỳ sản phẩm đã qua tất cả các công đoạn sản xuất, trừ công đoạn đóng gói cuối cùng.

Hiệu chuẩn

Một loạt các thao tác nhằm thiết lập trong điều kiện nhất định, một mối quan hệ giữa các giá trị được chỉ ra do một thiết bị hay một hệ thống đo đạc, hoặc các giá trị thể hiện bởi một vật liệu đo lường, so với các giá trị tương ứng đã được biết đến của một chuẩn đối chiếu.

Ngân hàng tế bào

Hệ thống ngân hàng tế bào: là hệ thống qua đó, các lô kế tiếp của một sản phẩm được sản xuất ra bằng việc nuôi cấy trong tế bào sinh ra từ cùng một ngân hàng tế bào gốc (mà đã được xác định đầy đủ về định tính và không bị ô nhiễm). Một số bình chứa từ ngân hàng tế bào gốc được dùng để chuẩn bị cho một ngân hàng tế bào thao tác. Hệ thống ngân hàng tế bào được thẩm định theo mức chuyển giao hay hệ số nhân đôi số giống vượt quá mức đạt được trong sản xuất thường kỳ.

Ngân hàng tế bào gốc: là một sinh khối tế bào có đặc điểm được mô tả đầy đủ được nạp một lần duy nhất vào các bình chứa sao cho đảm bảo được tính đồng nhất, và bảo quản sao cho đảm bảo tính ổn định. Bình thường một ngân hàng tế bào gốc được bảo quản ở nhiệt độ -70°C hoặc thấp hơn.

Ngân hàng tế bào làm việc: là sinh khối tế bào có nguồn gốc từ ngân hàng tế bào gốc và dự kiến dùng để chuẩn bị sản xuất sinh khối tế bào. Ngân hàng tế bào thao tác thường được bảo quản ở nhiệt độ -70°C hoặc thấp hơn.

Nuôi cấy tế bào

Là kết quả sinh trưởng in vitro của các tế bào phân lập từ các tổ chức đa bào.

Khu vực sạch

Một khu vực có thực hiện các biện pháp kiểm soát môi trường xác định đối với các tiểu phân và vi sinh vật, được xây dựng và sử dụng theo cách thức sao cho có thể giảm việc đem vào, tạo nên và lưu giữ các yếu tố gây tạp nhiễm trong phạm vi khu vực đó.

Ghi chú: Mức độ khác nhau về việc kiểm soát môi trường được xác định trong Hướng dẫn bổ sung đối với sản xuất sản phẩm thuốc vô trùng.

Khu vực sạch/kín

Một khu vực được xây dựng và hoạt động theo cách thức sao cho đạt được các mục đích cho cả khu vực sạch và khu vực kín trong cùng một thời điểm.

Hệ thống kín

Hoạt động để khu trú tác nhân sinh học hay những nhân tố khác theo một không gian xác định.

Hệ thống kín sơ cấp là một hệ thống kín phòng ngừa được sự thất thoát của các tác nhân sinh học vào môi trường làm việc liên kề. Nó gồm có việc dùng các bình kín hay khoang an toàn về sinh học với các qui trình thao tác an toàn.

Hệ thống kín thứ cấp là một hệ thống kín phòng ngừa sự thất thoát của tác nhân sinh học ra môi trường bên ngoài hay các khu vực làm việc khác. Nó gồm có việc dùng các buồng có xử lý gió đặc biệt, có sự hiện diện của chốt gió và/hoặc trang bị tiết trùng cho cửa ra của vật liệu và các qui trình thao tác an toàn. Trong nhiều trường hợp, nó làm tăng hiệu quả của hệ thống kín sơ cấp.

Khu vực kín

Là một khu vực được xây dựng và hoạt động theo cách kín có trang bị lọc và xử lý không khí, nhằm đề phòng ô nhiễm môi trường xung quanh bởi các tác nhân sinh học trong phạm vi đó.

Khu vực được kiểm soát

Là một khu vực được xây dựng và hoạt động theo cách nỗ lực để kiểm soát khả năng ô nhiễm (một hệ thống thông gió gần giống loại cấp D có thể thích hợp) và hậu quả của việc vô tình thải các vi sinh vật sống ra. Mức độ kiểm soát được thực hiện phải phản ánh bản chất của vi sinh vật đã dùng trong quá trình, ít nhất thì khu vực phải được giữ ở áp suất âm so với môi trường liên kề xung quanh và cho phép việc loại trừ có hiệu quả những lượng nhỏ các chất gây nhiễm sống trong không khí.

Hệ thống vi tính hoá

Một hệ thống bao gồm việc nhập dữ liệu, xử lý điện tử và việc đưa ra các thông tin được sử dụng cho việc báo cáo hoặc kiểm soát tự động

Dược liệu thô (Thuốc thảo mộc):

Cây thuốc hoặc một phần cây thuốc tươi hoặc đã được làm khô

Bình chứa chất làm lạnh

Là một bình chứa được thiết kế để bảo quản khí hoá lỏng ở nhiệt độ cực thấp.

Xy lanh (Cylinder)

Một bao bì được thiết kế để chứa khí hoá lỏng ở áp suất cao.

Sinh vật ngoại lai

Tác nhân sinh học nơi có các bệnh tương ứng với các vi sinh vật sống hoặc nơi làm chương trình thuốc dự phòng hoặc nơi làm chương trình diệt trừ tận gốc các vi sinh vật ở một đất nước hay một khu vực địa lý xác định

Thành phẩm

Một sản phẩm thuốc đã trải qua tất cả các công đoạn sản xuất, kể cả đóng gói vào bao bì cuối cùng.

Thuốc thảo dược

Các sản phẩm thuốc chỉ chứa dược liệu và/hoặc chế phẩm thảo dược, như là thành phần hoạt tính.

Bị nhiễm

Bị nhiễm bởi các tác nhân sinh học bên ngoài và vì vậy có khả năng lan truyền.

Kiểm tra trong quá trình sản xuất

Những kiểm tra được thực hiện trong quá trình sản xuất nhằm giám sát, và nếu cần, điều chỉnh quy trình để đảm bảo sản phẩm đạt các tiêu chuẩn đã định. Việc kiểm soát môi trường hoặc trang thiết bị cũng có thể coi là một phần của việc kiểm tra trong quá trình sản xuất.

Sản phẩm trung gian

Sản phẩm đã chế biến một phần và còn phải tiếp tục qua các công đoạn sản xuất khác nữa mới trở thành bán thành phẩm.

Khí hoá lỏng

Khí ở điều kiện nhiệt độ và áp suất đóng lọ bình thường giữ nguyên tình trạng lỏng trong bao bì đựng là xy lanh.

Manifold

Thiết bị được thiết kế có khả năng đóng đồng thời một hoặc nhiều bình khí ga từ cùng một nguồn khí ga.

Sản xuất (Manufacture)

Tất cả các hoạt động từ khi mua nguyên liệu và sản phẩm, sản xuất, kiểm tra chất lượng, xuất xưởng, bảo quản, phân phối hàng thành phẩm và các biện pháp kiểm soát có liên quan khác.

Nhà sản xuất

Người nắm giữ giấy phép sản xuất thuốc.

Phương pháp sử dụng môi trường dinh dưỡng -Media fill

Phương pháp đánh giá quy trình sản xuất trong điều kiện vô trùng bằng cách sử dụng môi trường nuôi cấy vi sinh vật (Media fill là đồng nghĩa với đóng sản phẩm mô phỏng, thử nghiệm môi trường, đóng lọ môi trường..)

Dược liệu

Toàn bộ hoặc các phần của cây thuốc được thu hái cho mục đích làm thuốc.

Dược phẩm

Bất kỳ một thuốc hoặc sản phẩm tương tự có mục đích sử dụng cho người, mà là đối tượng được kiểm soát theo pháp luật về sức khỏe con người tại nước sản xuất hoặc nhập khẩu.

Đóng gói

Tất cả các thao tác, kể cả đóng chai và dán nhãn, để cho một bán thành phẩm trở thành một thành phẩm.

Ghi chú: Đóng chai một sản phẩm vô trùng không được xem là một phần của việc đóng gói, bán thành phẩm đang được đóng lọ trong bao bì sơ cấp, nhưng không phải được đóng gói cuối cùng.

Bao bì đóng gói (Nguyên liệu bao gói)

Nguyên vật liệu sử dụng trong đóng gói một dược phẩm, trừ đóng gói bên ngoài để vận chuyển. Nguyên liệu bao gói đề cập đến ở đây được gọi là bao bì sơ cấp hoặc thứ cấp tùy thuộc vào việc chúng có tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm hay không.

Quy trình

Mô tả các thao tác phải thực hiện, những cần trọng phải được thực hiện và các biện pháp phải được áp dụng trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến việc sản xuất một sản phẩm thuốc.

Sản xuất (Production)

Tất cả các thao tác có liên quan đến việc bào chế một dược phẩm, từ khi nhận nguyên liệu, qua công đoạn chế biến và đóng gói cho tới khi hoàn thiện chúng thành thành phẩm.

Đánh giá (Qualification)

Một hoạt động nhằm chứng minh rằng một thiết bị máy móc hoạt động chính xác và thực sự đem lại kết quả như mong muốn. Nghĩa của từ "validation" (thẩm định) đôi khi được mở rộng để bao gồm cả khái niệm "qualification".

Kiểm tra chất lượng

Xem chương 1

Biệt trữ

Tình trạng nguyên liệu ban đầu hoặc nguyên liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hoặc thành phẩm được tách riêng biệt một cách cơ học, hoặc bằng các biện pháp hiệu quả khác, trong khi chờ đợi quyết định cho phép xuất xưởng hoặc loại bỏ.

Thuốc phóng xạ

Thuốc phóng xạ nghĩa là bất cứ sản phẩm thuốc nào khi đã có sẵn để sử dụng có chứa một hoặc nhiều nuclid phóng xạ (đồng vị phóng xạ) được đưa vào nhằm mục đích được học.

Đối chiếu

Việc so sánh, được thực hiện do sự cho phép của những thay đổi bình thường giữa lượng lý thuyết của sản phẩm hoặc nguyên liệu và lượng thực tế sản xuất ra hoặc sử dụng.

Phục hồi

Việc đưa một phần hay toàn bộ lô sản xuất trước đó có chất lượng đạt quy định, vào một lô sản xuất khác ở một công đoạn xác định trong quá trình sản xuất.

Chế biến lại

Việc tái chế toàn bộ hoặc một phần của một lô thuốc có chất lượng không đảm bảo yêu cầu từ một giai đoạn sản xuất xác định sao cho chất lượng của nó có thể trở nên chấp nhận được bởi một hoặc nhiều thao tác bổ sung.

Trả về

Việc trả lại cho nhà sản xuất hoặc nhà phân phối một thuốc có thể có hay không có khiếm khuyết về chất lượng

Mẻ giống

Hệ thống mẻ giống là một hệ thống theo đó các lô sản phẩm kế tiếp nhau có nguồn gốc từ cùng một mẻ có chủng gốc tại một công đoạn đã cho. Để sản xuất thường kỳ, một mẻ giống thao tác được chuẩn bị từ mẻ giống chính. Sản phẩm hoàn chỉnh có nguồn gốc từ mẻ giống thao tác và không đi thêm qua công đoạn nào từ mẻ giống chính so với vaccin đã được chứng minh lâm sàng đạt yêu cầu về an toàn và hiệu lực. Nguồn gốc và lai lịch chuyển giao của mẻ giống chính và lô thao tác được ghi lưu lại.

Mẻ chủng gốc (mẻ giống gốc) là một sinh khối các chủng có đặc điểm được xác định đầy đủ, được nạp một lần vào các bình chứa sao cho đảm bảo sự đồng nhất, ngăn chặn sự ô nhiễm và đảm bảo tính ổn định. Một mẻ

chủng gốc thường được bảo quản ở nhiệt độ dưới -70°C . Một mẻ chủng gốc đông khô được bảo quản ở nhiệt độ được biết để đảm bảo sự ổn định.

Mẻ giống thao tác là sinh khối vi sinh vật có nguồn gốc từ mẻ giống gốc và dự kiến dùng trong sản xuất. Các mẻ giống thao tác được phân bổ vào các bình chứa và bảo quản như mẻ giống gốc.

Nguyên liệu ban đầu

Bất kỳ chất nào được sử dụng trong sản xuất thuốc, ngoại trừ nguyên liệu đóng gói

Độ vô trùng

Vô trùng là sự không có mặt của vi sinh vật sống. Các điều kiện của thử nghiệm độ vô trùng được nêu trong Dược điển Châu Âu hoặc các dược điển khác.

Thẩm định

Các hoạt động chứng minh, phù hợp với các nguyên tắc GMP, rằng bất cứ quá trình, quy trình, thiết bị, nguyên vật liệu, hoạt động hoặc hệ thống hiện tại đều đưa đến kết quả dự kiến (xem phần đánh giá - qualification)