

ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG DƯỢC PHẨM THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC VÀ THANH TRA

Phần 1: WHO-GMP Nguyên tắc cơ bản đối với dược phẩm

Lời nói đầu

- 1. Đảm bảo chất lượng**
- 2. Thực hành tốt sản xuất thuốc**
- 3. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh**
- 4. Thẩm định**
- 5. Khiếu nại**
- 6. Thu hồi sản phẩm**
- 7. Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng**
- 8. Tự thanh tra và thanh tra chất lượng**
- 9. Nhân sự**
- 10. Đào tạo**
- 11. Vệ sinh cá nhân**
- 12. Nhà xưởng**
- 13. Thiết bị**
- 14. Nguyên vật liệu**
- 15. Hồ sơ tài liệu**
- 16. Thực hành tốt sản xuất thuốc**
- 17. Thực hành tốt kiểm nghiệm**

Phần 2: WHO-GMP: Nguyên liệu ban đầu

- 18. Hoạt chất**
- 19. Tá dược**

Phần 3: WHO-GMP: Các dạng thuốc chuyên biệt

- 20. Sản phẩm vô trùng**
- 21. Sản phẩm sinh học**
- 22. Sản phẩm dùng trong thử nghiệm lâm sàng**
- 23. Sản phẩm thuốc từ dược liệu**
- 24. Sản phẩm thuốc phóng xạ**

Phần 4. Thanh tra

- 25. Hướng dẫn thanh tra trước khi cấp phép**
- 26. Thanh tra**

Báo cáo thanh tra

Thẩm định quy trình sản xuất

Người được ủy quyền, vai trò, chức năng và đào tạo

PHẦN 1. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC

NHỮNG NGUYÊN TẮC CƠ BẢN TRONG SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

Lời giới thiệu

Bản dự thảo đầu tiên của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP) được xây dựng theo yêu cầu của Hội đồng Y tế Thế giới lần thứ 20 (Nghị quyết WHA20.34) năm 1967 do một nhóm chuyên gia thực hiện. Sau đó bản dự thảo này được trình lên Hội đồng Y tế Thế giới lần thứ 21 dưới tiêu đề "Dự thảo Quy định thực hành tốt trong sản xuất và kiểm tra chất lượng thuốc và biệt dược" và đã được chấp nhận.

Văn bản sửa đổi đã được Ban Chuyên gia của WHO về Tiêu chuẩn Dược phẩm thảo luận năm 1968 và được ban hành trong phân phụ lục ở báo cáo thứ 22 của Ban. Văn bản này được tái bản (có sửa chữa) vào năm 1971 trong Phụ chương của *Dược điển quốc tế* xuất bản lần thứ 2.

Năm 1969, khi Hội đồng Y tế Thế giới đưa ra khuyến nghị ban hành tài liệu Hệ thống Chứng nhận của WHO đối với Chất lượng Dược phẩm Lưu thông trên Thị trường Quốc tế lần thứ nhất trong Nghị quyết WHA22.50, Hội đồng cũng đồng thời chấp thuận văn bản GMP như là một phần của Hệ thống. Các dự thảo sửa đổi của Hệ thống Chứng nhận và văn bản GMP đều được nhất trí thông qua trong Nghị quyết WHA28.65 năm 1975. Từ đó đến nay, Hệ thống Chứng nhận đã được mở rộng và bao gồm việc chứng nhận cho:

- thuốc thú y sử dụng cho động vật nuôi lấy thịt;
- nguyên liệu ban đầu sử dụng trong sản xuất dược phẩm, nếu như luật pháp của Quốc gia Thành viên xuất khẩu và Quốc gia Thành viên nhập khẩu quy định phải kiểm soát; và
- thông tin về an toàn và hiệu quả (Nghị quyết WHA41.18, năm 1988).

Năm 1992, dự thảo quy định sửa đổi đối với GMP được trình bày thành ba phần, nhưng chỉ có Phần I và Phần II là được tái sử dụng trong tài liệu này.

"Quản lý chất lượng trong ngành công nghiệp dược phẩm: lý luận và các yếu tố cơ bản" vạch ra những khái niệm chung về đảm bảo chất lượng cũng như những thành tố hay cấu phần chủ yếu của GMP - thuộc trách nhiệm chung của giới chức lãnh đạo cao nhất cũng như những người quản lý sản xuất và kiểm tra chất lượng của mỗi hãng. Những thành tố này bao gồm vệ sinh, thẩm định, tự thanh tra, nhân sự, nhà xưởng, trang thiết bị, nguyên vật liệu và hồ sơ tài liệu.

"Thực hành tốt trong sản xuất và kiểm tra chất lượng" đưa ra hướng dẫn cho các hoạt động được tiến hành riêng biệt bởi các nhân viên sản xuất và kiểm tra chất lượng nhằm thực thi các nguyên tắc chung trong đảm bảo chất lượng.

Hai phần này sau đó đã được bổ sung bằng các hướng dẫn sâu hơn, là các bộ phận cấu thành không tách rời trong thực hành tốt sản xuất đối với dược phẩm. Tất cả các văn bản hướng dẫn này đều có thể được truy cập tại website của Tổ chức Y tế Thế giới (<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/gmp/gmpcover/html>)

Trong những năm vừa qua, đã có những bước phát triển đáng kể về GMP, và đã xuất hiện các tài liệu hướng dẫn cấp quốc gia và quốc tế, kể cả các bản sửa đổi mới. Vì thế cần thiết phải xem xét lại các nguyên tắc cơ bản và kết hợp với khái niệm thẩm định.

Những vấn đề lưu ý chung

Các dược phẩm đã được cấp giấy phép (giấy phép lưu hành) chỉ nên được sản xuất bởi chính nhà sản xuất được cấp giấy phép (người sở hữu giấy phép sản xuất), các hoạt động của nhà sản xuất này được cơ quan có thẩm quyền quốc gia định kỳ thanh tra. Văn bản hướng dẫn thực hiện GMP này được sử dụng như một tiêu chuẩn để đánh giá tình trạng thực hiện GMP - một trong những thành phần trong Hệ thống Chứng nhận của WHO đối với Dược phẩm Lưu thông trên Thị trường Quốc tế, thông qua việc đánh giá hồ sơ xin cấp phép sản xuất, và là cơ sở cho việc thanh tra cơ sở sản xuất. Hướng dẫn này cũng có thể được sử dụng để làm tài liệu đào tạo cho các cán bộ thanh tra dược của chính phủ, cũng như cho cán bộ sản xuất và kiểm tra chất lượng và đảm bảo chất lượng của ngành công nghiệp.

Hướng dẫn này áp dụng cho tất cả các thao tác trong sản xuất dược phẩm ở dạng thành phẩm, kể cả các quá trình sản xuất ở quy mô lớn trong các bệnh viện, cũng như sản xuất để cung cấp cho mục đích nghiên cứu thử lâm sàng.

Nguyên tắc thực hành tốt nêu ra dưới đây được coi là các chỉ dẫn chung, và có thể được vận dụng để đáp ứng những nhu cầu cụ thể. Tuy nhiên, khi áp dụng các biện pháp thay thế khác, cần phải đánh giá tính tương đương của chúng trong đảm bảo chất lượng. Về tổng thể, hướng dẫn này không bao hàm những khía cạnh an toàn đối với nhân viên tham gia sản xuất hay việc bảo vệ môi trường; những yêu cầu đó sẽ do luật pháp quốc gia quy định. Khái niệm mới về phân tích mức độ nguy hiểm liên quan đến nguy cơ trong sản xuất và an toàn cho nhân viên cũng mới được khuyến nghị (Phụ lục 7: áp dụng phương pháp luận phân tích rủi ro và điểm kiểm tra tới hạn đối với dược phẩm. Nhà sản xuất phải đảm bảo sự an toàn cho người lao động của mình và có biện pháp cần thiết nhằm ngăn ngừa ô

nhiệm ra môi trường bên ngoài. Nên sử dụng tên chung không sở hữu (INN) của các dược chất do WHO quy định nếu có, cùng với các tên khác của sản phẩm.

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.

Hoạt chất dược dụng

Bất kỳ một chất hoặc hỗn hợp các chất dự định được sử dụng trong sản xuất một dạng bào chế dược phẩm, và khi được sử dụng, nó trở thành thành phần hoạt tính của dạng bào chế đó. Những chất như vậy được dùng với mục đích đem lại tác dụng dược lý hoặc các tác dụng trực tiếp khác trong chẩn đoán, chữa trị, làm giảm nhẹ, điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tật, hoặc có tác dụng lên cấu trúc và chức năng của cơ thể.

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.

Người được uỷ quyền

Là một người được cơ quan quản lý quốc gia thừa nhận là có trách nhiệm đảm bảo rằng mỗi lô thành phẩm đều đã được sản xuất, kiểm nghiệm và duyệt xuất xưởng theo đúng luật lệ và quy chế hiện hành của nước đó.

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 có tính đồng nhất. Đôi khi 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 tiết trùng ở công đoạn cuối, cỡ lô được xác định bởi công suất của nồi hấp. Trong 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. Cỡ lô có thể được xác định như một lượng sản phẩm cố định hoặc một lượng sản phẩm sản xuất ra 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, được ghi trên nhãn, trong hồ sơ lô, trên phiếu kiểm nghiệm tương ứng, vv...

Hồ sơ lô

Tất cả tài liệu có liên quan đến việc sản xuất một lô bán thành phẩm hoặc thành phẩm. Chúng thể hiện lịch sử của mỗi lô sản phẩm, và của những tình huống liên quan đến chất lượng của sản phẩm cuối cùng.

Bán thành phẩm

Sản phẩm đã qua tất cả các công đoạn sản xuất, trừ công đoạn đóng gói.

Hiệu chuẩn

Một loạt các thao tác nhằm thiết lập trong điều kiện nhất định, một mối quan hệ giữa các giá trị có được do một thiết bị hay một hệ thống đo đạc (đặc biệt là cân) ghi lại, và kiểm soát, 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. Cần xác lập các giới hạn chấp nhận của các kết quả đo lường.

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.

Chuyến hàng (hay đợt giao hàng)

Một lượng dược phẩm được sản xuất bởi một nhà sản xuất và được cung cấp một đợt (tại một thời điểm) theo một đề nghị hay đơn đặt hàng cụ thể. Một chuyến hàng có thể bao gồm một hoặc nhiều thùng hàng hoặc công-ten-nơ và có thể bao gồm sản phẩm của một hoặc nhiều lô.

Tạp nhiễm

Là sự nhiễm không mong muốn các tạp chất có bản chất hoá học hoặc vi sinh, hoặc tiểu phân lạ vào một nguyên liệu ban đầu hoặc sản phẩm trung gian trong quá trình sản xuất, lấy mẫu, đóng gói hoặc đóng gói lại, bảo quản hoặc vận chuyển.

Thao tác quan trọng

Một thao tác trong quá trình sản xuất có thể gây ra những biến đổi về chất lượng dược phẩm.

Nhiễm chéo

Việc nhiễm một nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, hoặc thành phẩm vào một nguyên liệu ban đầu hay sản phẩm khác trong quá trình sản xuất.

Thành phẩm

Một dạng bào chế hoàn thiện đã trải qua tất cả các công đoạn sản xuất, kể cả đóng gói vào bao bì cuối cùng và dán nhãn.

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.

Thuốc tiêm truyền thể tích lớn

Những dung dịch vô trùng để dùng đường tiêm truyền với bao bì đóng gói thành phẩm có thể tích từ 100ml trở lên.

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

Một công ty thực hiện các hoạt động ví dụ như sản xuất, đóng gói, đóng gói lại, dán nhãn và dán nhãn lại được phẩm.

Giấy phép lưu hành (giấy phép sản phẩm, giấy chứng nhận đăng ký)

Tài liệu pháp lý do cơ quan quản lý dược quốc gia có thẩm quyền cấp, trong đó xác định thành phần chi tiết và công thức của sản phẩm và các tiêu chuẩn dược điển hoặc các tiêu chuẩn được công nhận khác đối với các thành phần hoạt chất của sản phẩm, và của chính bản thân sản phẩm, kể cả chi tiết về quy cách đóng gói, nhãn và tuổi thọ.

Công thức gốc

Một tài liệu hoặc bộ tài liệu chỉ rõ các nguyên liệu ban đầu và khối lượng của chúng, nguyên liệu bao gói, cùng với bản mô tả các quy trình và những điểm cần thận trọng để sản xuất ra một lượng xác định thành phẩm, cũng như các chỉ dẫn về chế biến, kể cả kiểm tra trong quá trình sản xuất.

Hồ sơ gốc

Một tài liệu hoặc bộ tài liệu dùng làm bản gốc cho hồ sơ lô (hồ sơ lô trắng)

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. Đóng chai một sản phẩm vô trùng trong điều kiện vô

trùng, hoặc một sản phẩm sẽ được tiết trùng ở công đoạn cuối thường không được coi là một phần của đóng gói.

Nguyên liệu bao gói

Nguyên vật liệu, kể cả vật liệu có in ấn, 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.

Dược phẩm

Một nguyên liệu hoặc sản phẩm dự định sử dụng cho người hoặc thú y, được trình bày ở dạng bào chế thành phẩm hoặc ở dạng nguyên liệu ban đầu dùng cho dạng thành phẩm đó, phải chịu sự điều chỉnh của luật lệ về dược ở cả quốc gia xuất khẩu và/hoặc quốc gia nhập khẩu.

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, đóng gói và đóng gói lại, dán nhãn và dán nhãn lại, cho tới khi hoàn thiện thành phẩm.

Thẩm định (Qualification)

Một hoạt động nhằm chứng minh rằng một cơ sở nhà xưởng, hệ thống và trang thiết bị hoạt động chính xác và thực sự đem lại kết quả như mong muốn. Nghĩa của từ "validation" đôi khi được mở rộng để bao gồm cả khái niệm "qualification".

Đảm bảo chất lượng

Xem Phần 1 (trang 7 - 35).

Kiểm tra chất lượng

Xem Phần 1 (trang 7 - 35)

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, loại bỏ hoặc tái chế.

Đối chiếu

Việc so sánh giữa lượng lý thuyết và lượng thực tế.

Phục hồi

Việc đưa một phần hay toàn bộ lô sản xuất trước đó (hoặc dung môi đã được chưng cất lại hoặc các sản phẩm tương tự) có chất lượng đạt quy định, vào một lô sản xuất khác ở một công đoạn xác định trong quá trình sản xuất. Phục hồi bao gồm cả việc loại bỏ tạp chất ra khỏi chất thải để có được một chất tinh khiết hoặc phục chế các nguyên vật liệu đã qua sử dụng để dùng lại cho mục đích khác.

Chế biến lại

Việc đem toàn bộ hoặc một phần của một lô/mẻ thuốc đang chế biến, sản phẩm trung gian (sản phẩm sinh học cuối cùng trước khi đóng gói) hoặc bán thành phẩm của một lô/mẻ đơn lẻ trở lại bước sản xuất trước đó trong quá trình sản xuất đã được thẩm định, vì không đáp ứng được các tiêu chuẩn chất lượng đã định trước.

Quá trình chế biến lại đôi khi là cần thiết đối với các sản phẩm sinh học, trong trường hợp đó, việc chế biến lại phải đã được thẩm định và phê duyệt trước trong giấy phép lưu hành.

Tái chế

Việc đem sản phẩm đang chế biến, sản phẩm trung gian (sản phẩm sinh học cuối cùng trước khi đóng gói) hoặc bán thành phẩm của một lô/mẻ đơn lẻ chế biến lại theo một quy trình sản xuất khác do không đạt các tiêu chuẩn đã định.

Việc tái chế như vậy là trường hợp không mong muốn và không được phê duyệt trước trong giấy phép sản phẩm.

Khu vực khép kín

Những cơ sở nhà xưởng đảm bảo tách biệt hoàn toàn trên mọi phương diện, kể cả việc di chuyển của nhân viên và trang thiết bị, theo các quy trình được thiết lập tốt, được kiểm soát và giám sát chặt chẽ. Khu vực khép kín bao gồm cả các rào chắn cơ học cũng như hệ thống xử lý không khí tách biệt, nhưng không nhất thiết phải đặt ở hai toà nhà riêng biệt.

Tiêu chuẩn

Một danh mục các yêu cầu cụ thể mà sản phẩm hoặc nguyên vật liệu 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.

Quy trình thao tác chuẩn (SOP)

Một quy trình bằng văn bản và đã được phê duyệt, đưa ra các chỉ dẫn cho việc thực hiện các thao tác, không nhất thiết phải cụ thể cho từng sản phẩm hoặc nguyên liệu (ví dụ: vận hành, bảo dưỡng và làm vệ sinh máy; thẩm định; làm vệ sinh nhà xưởng và kiểm soát môi trường; lấy mẫu và thanh tra). Một số SOP có

thể được sử dụng để bổ sung cho hồ sơ sản phẩm và hồ sơ sản xuất lô gốc cho sản phẩm cụ thể.

Nguyên liệu ban đầu

Một chất có chất lượng xác định được sử dụng trong sản xuất một dược phẩm, nhưng không phải là nguyên liệu bao gói.

Thẩm định (validation)

Một hoạt động nhằm chứng minh rằng một quy trình thao tác, quy trình chế biến, máy móc, nguyên vật liệu, hoạt động hoặc hệ thống nào đó thực sự đem lại các kết quả như mong muốn, theo đúng các nguyên tắc của GMP.

QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG TRONG CÔNG NGHIỆP DƯỢC: LÝ LUẬN VÀ CÁC YẾU TỐ CƠ BẢN

Trong công nghiệp dược nói chung, quản lý chất lượng được xác định là một phần trong chức năng quản lý, đóng vai trò thiết lập và thực hiện chính sách chất lượng, là dự định và định hướng tổng thể của một công ty đối với vấn đề chất lượng, đã được giới chức lãnh đạo cao nhất của công ty chính thức tuyên bố và chấp nhận.

Những yếu tố cơ bản trong quản lý chất lượng gồm có:

- một cơ sở hạ tầng hay một hệ thống chất lượng phù hợp, bao gồm cơ cấu tổ chức, các quy trình thao tác, quy trình chế biến và nguồn lực;
- các hoạt động có tính hệ thống cần thiết để đảm bảo có đủ tin cậy rằng một sản phẩm (hay dịch vụ) sẽ đáp ứng các yêu cầu nhất định về chất lượng.

Tổng thể của toàn bộ các hoạt động này được gọi bằng thuật ngữ đảm bảo chất lượng. Trong nội bộ một công ty, đảm bảo chất lượng được sử dụng như một phương tiện quản lý. Trong trường hợp sản xuất theo hợp đồng, đảm bảo chất lượng cũng được sử dụng để tạo sự tin cậy của nhà cung cấp.

Khái niệm đảm bảo chất lượng, GMP, và kiểm tra chất lượng là các khía cạnh tương hỗ trong quản lý chất lượng. Các yếu tố này được mô tả ở đây nhằm nhấn mạnh mối quan hệ và tầm quan trọng cơ bản của chúng đối với sản xuất và kiểm soát dược phẩm.

1. Đảm bảo chất lượng

1.1. *Nguyên tắc.* 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, ví dụ như thiết kế và phát triển sản phẩm.

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

- a) 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 các nguyên tắc có liên quan khác, ví dụ như Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm (GLP) và Thực hành tốt thử lâm sàng (GCP);
- b) Các thao tác sản xuất và kiểm tra chất lượng được nêu rõ ràng dưới dạng văn bản và các nguyên tắc GMP được vận dụng;

- c) Trách nhiệm quản lý được nêu rõ ràng trong bản mô tả công việc;
- d) 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;
- e) Thực hiện tất cả các bước kiểm tra cần thiết đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và bán thành phẩm, cũng như các bước kiểm tra trong quá trình sản xuất, hiệu chuẩn và thẩm định;
- f) Thành phẩm được chế biến và kiểm tra đúng theo các quy trình đã định;
- g) Sản phẩm không được bán hay cung cấp trước khi người được uỷ quyền (xem thêm phần 9.11 và 9.12) 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 dược phẩm;
- h) Có các biện pháp để đảm bảo tối mức tối đa là sản phẩm được nhà sản xuất bảo quản, được phân phối và sau đó là bảo quản sao cho duy trì được chất lượng trong suốt tuổi thọ của sản phẩm;
- i) 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.
- j) Những sai lệch cần được báo cáo, điều tra và ghi vào hồ sơ;
- k) Có một hệ thống phê duyệt những thay đổi có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm;
- l) Cần thực hiện việc đánh giá thường xuyên đối với chất lượng dược phẩm nhằm chứng minh tính ổn định của quy trình và đảm bảo quy trình được hoàn thiện liên tục.

1.3. Nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm, đảm bảo chất lượng sản phẩm phù hợp với mục đích sử dụng, theo đúng các quy định trong giấy phép lưu hành, và không đặt bệnh nhân trước những nguy cơ phải sử dụng thuốc thiếu an toàn, kém chất lượng và kém hiệu quả. Thực hiện được mục tiêu chất lượng này hay không thuộc về trách nhiệm của những nhà quản lý cao cấp của doanh nghiệp, và cần sự tham gia cũng như cam kết của nhân viên ở nhiều phòng ban và ở mọi cấp trong công ty, kể cả nhà cung cấp và phân phối cho công ty. Để đạt được mục tiêu về chất lượng một cách đáng tin cậy, cần có một hệ thống đảm bảo chất lượng được thiết kế toàn diện và được triển khai đúng đắn, trong đó kết hợp cả GMP và kiểm tra chất lượng. Hệ thống chất lượng phải được lưu giữ hồ sơ đầy đủ và được theo dõi về hiệu quả hoạt động. Tất cả các phần trong hệ thống đảm bảo chất lượng phải có đầy đủ nhân viên có năng lực, có đủ nhà xưởng, máy móc thiết bị và cơ sở phù hợp.

2. Thực hành tốt sản xuất dược phẩm (GMP)

2.1. 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. Các nguyên tắc trong GMP trước hết hướng tới loại bỏ các nguy cơ dễ xảy ra trong sản xuất dược phẩm. Những nguy cơ này về cơ bản được chia làm hai dạng: nhiễm chéo (đặc biệt là nhiễm các yếu tố tạp nhiễm không dự đoán trước) và lẫn lộn, ví dụ do dán nhãn sai trên bao bì đóng gói. Thực hiện theo GMP đòi hỏi:

- a) 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;
- b) Việc thẩm định phải được thực hiện;
- c) Có tất cả các nguồn lực cần thiết, bao gồm:
 - (i) nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và đã qua đào tạo;
 - (ii) đủ nhà xưởng và không gian;
 - (iii) máy móc thiết bị và dịch vụ phù hợp;
 - (iv) nguyên vật liệu, bao bì và nhãn mác phù hợp;
 - (v) các quy trình và hướng dẫn đã được duyệt;
 - (vi) bảo quản và vận chuyển phù hợp; và
 - (vii) có đủ nhân viên, phòng kiểm nghiệm và máy móc thiết bị cho việc kiểm tra trong quá trình sản xuất.
- d) Các hướng dẫn và quy trình được viết bằng ngôn ngữ dễ hiểu, rõ nghĩa, áp dụng được cụ thể cho từng phương tiện, máy móc;
- e) Công nhân vận hành được đào tạo để thực hiện quy trình một cách chính xác;
- f) 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;
- g) 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;
- h) Bảo quản và phân phối sản phẩm phù hợp để hạn chế tối đa bất cứ nguy cơ nào đối với chất lượng;

- i) Cần có một hệ thống để thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào đang được bán hay cung cấp;
- j) 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.

3. Vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân

- 3.1. Cần thực hiện các nguyên tắc vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân ở mức cao ở mọi mặt của quá trình sản xuất thuốc. Phạm vi thực hiện các nguyên tắc vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân bao gồm nhân viên, nhà xưởng, máy móc thiết bị và dụng cụ, nguyên vật liệu sản xuất và bao gói, sản phẩm dùng để làm vệ sinh và tẩy trùng, và bất kỳ thứ gì có thể trở thành nguồn gây tạp nhiễm đối với sản phẩm. Những nguồn gây tạp nhiễm tiềm tàng cần được loại bỏ thông qua một chương trình tổng thể về vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân. (Về vệ sinh của nhân viên xem phần 11, và vệ sinh nhà xưởng xem phần 12, Nhà xưởng)

4. Thẩm định

- 4.1. Theo các nguyên tắc GMP, mỗi công ty dược phẩm phải xác định những công việc thẩm định cần thực hiện để chứng minh rằng những khía cạnh quan trọng trong các thao tác cụ thể đều được kiểm soát.
- 4.2. Những yếu tố chủ yếu trong chương trình thẩm định của một công ty cần được xác định rõ ràng và trình bày trong một kế hoạch thẩm định gốc.
- 4.3. Việc thẩm định phải thiết lập và cung cấp bằng chứng trên hồ sơ tài liệu rằng:
 - (a) Nhà xưởng, khu vực phụ trợ, trang thiết bị và quy trình được thiết kế theo đúng như yêu cầu của GMP (thẩm định thiết kế hay DQ);
 - (b) Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị đã được xây dựng và lắp đặt theo đúng tiêu chuẩn thiết kế của chúng (thẩm định lắp đặt hay IQ);
 - (c) Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị hoạt động theo đúng tiêu chuẩn thiết kế của chúng (thẩm định vận hành hay OQ);
 - (d) Một quy trình cụ thể sẽ liên tục sản xuất ra một sản phẩm đáp ứng các tiêu chuẩn và đặc tính chất lượng định trước của nó (thẩm định quy trình hay PV, còn được gọi là thẩm định hiệu năng hay PQ).
- 4.4. Bất kỳ khía cạnh nào của thao tác, kể cả những thay đổi đáng kể đối với nhà xưởng, cơ sở, trang thiết bị hay quy trình, có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm, dù trực tiếp hay gián tiếp, cũng đều phải được thẩm định.

- 4.5. Không nên coi thẩm định là bài tập làm một lần. Cần phải có chương trình lâu dài theo sau lần thực hiện đầu tiên và lấy cơ sở là việc rà soát lại hàng năm.
- 4.6. Cần có tuyên bố cam kết duy trì tình trạng thẩm định liên tục trong các tài liệu liên quan của công ty, ví dụ như sổ tay chất lượng hoặc kế hoạch thẩm định gốc.
- 4.7. Cần xác định rõ trách nhiệm thực hiện việc thẩm định.
- 4.8. Các nghiên cứu thẩm định là một phần thiết yếu của GMP và cần được thực hiện theo đúng đề cương đã được xác định và được duyệt trước.
- 4.9. Cần chuẩn bị và lưu giữ một bản báo cáo tóm tắt các kết quả ghi lại được và kết luận.
- 4.10. Cần xây dựng các quy trình sản xuất và quy trình thao tác trên cơ sở các kết quả thẩm định.
- 4.11. Cần đặc biệt lưu ý tới việc thẩm định phương pháp phân tích, các hệ thống tự động và quy trình làm vệ sinh.

5. Khiếu nại

- 5.1. *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 theo các quy trình bằng văn bản và phải có biện pháp khắc phục.
- 5.2. 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.
- 5.3. Cần có một quy trình bằng văn bản mô tả biện pháp tiến hành, có nêu việc cần cân nhắc đến biện pháp thu hồi, trong trường hợp khiếu nại liên quan đến một sai hỏng có thể xảy ra đến với sản phẩm.
- 5.4. Cần đặc biệt lưu ý xác định xem khiếu nại nhận được có phải vì lý do sản phẩm bị giả mạo không.
- 5.5. 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.
- 5.6. Nếu sản phẩm bị sai hỏng được phát hiện và 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.

- 5.7. Nếu cần thiết phải tiến hành các biện pháp phù hợp tiếp theo, có thể là thu hồi sản phẩm, sau khi đã điều tra và đánh giá về khiếu nại.
- 5.8. 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.
- 5.9. 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.
- 5.10. 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, bị làm giả hoặc bất kỳ vấn đề chất lượng nghiêm trọng nào của một sản phẩm.

6. Thu hồi sản phẩm

- 6.1. *Nguyên tắc.* Cần có một hệ thống để thu hồi một cách nhanh chóng và có hiệu quả các sản phẩm được biết hoặc nghi ngờ là có sai hỏng trên thị trường.
- 6.2. Người được uỷ quyền phải chịu trách nhiệm điều hành và phối hợp việc thu hồi. Người này phải có đủ nhân viên để xử lý tất cả các khía cạnh trong thu hồi ở mức độ khẩn cấp thích hợp.
- 6.3. Cần có các quy trình bằng văn bản được sửa đổi và cập nhật thường xuyên giúp cho việc tổ chức các hoạt động thu hồi. Các hoạt động thu hồi phải có khả năng triển khai nhanh chóng tới các tuyến cần thiết trong hệ thống phân phối.
- 6.4. Trong các quy trình thao tác chuẩn cần có một hướng dẫn bảo quản các sản phẩm thu hồi về tại một khu vực biệt lập an toàn trong khi chờ quyết định xử lý.
- 6.5. Cần ngay lập tức thông báo cho tất cả các cơ quan có thẩm quyền của tất cả các nước nơi sản phẩm đã được phân phối về dự định thu hồi một sản phẩm vì nó bị sai hỏng hoặc nghi ngờ là có sai hỏng.
- 6.6. Hồ sơ phân phối phải đảm bảo sẵn sàng để người được uỷ quyền xem xét, hồ sơ này phải có đầy đủ thông tin về những đại lý bán buôn và những khách hàng được cung cấp trực tiếp (kể cả những người nhận mẫu thử lâm sàng và mẫu cho bác sỹ) để việc thu hồi có hiệu quả.
- 6.7. Phải theo dõi và ghi lại vào hồ sơ diễn tiến của quá trình thu hồi. Hồ sơ phải bao gồm biện pháp xử lý đối với sản phẩm bị thu hồi. Cần có một bản báo cáo cuối cùng, trong đó có số liệu đối chiếu giữa lượng sản phẩm đã phân phối và lượng sản phẩm thu hồi về.
- 6.8. Cần thường xuyên kiểm tra và đánh giá hiệu quả của kế hoạch thu hồi.

7. Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng

7.1. *Nguyên tắc.* Việc sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng cần được xác định rõ ràng, được thống nhất và có kiểm soát nhằm tránh những hiểu lầm có thể dẫn tới việc sản phẩm, công việc, hoặc hoạt động kiểm nghiệm không đạt chất lượng mong muốn.

Quy định chung

- 7.2. Tất cả kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, kể các những thay đổi dự kiến về kỹ thuật hoặc các kế hoạch khác, đều phải theo đúng giấy phép lưu hành của sản phẩm có liên quan.
- 7.3. Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng được kiểm tra cơ sở của bên nhận hợp đồng.
- 7.4. Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, việc duyệt xuất hàng cuối cùng phải do người được uỷ quyền thực hiện.

Bên hợp đồng

- 7.5. Bên hợp đồng phải chịu trách nhiệm đánh giá năng lực của bên nhận hợp đồng về khả năng thực hiện thành công các phép thử hoặc công việc theo yêu cầu, mục đích là để duyệt các hoạt động theo hợp đồng, và để đảm bảo thông qua hợp đồng rằng các nguyên tắc GMP đã được tuân thủ.
- 7.6. 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, công việc hay phép thử có thể gây hại cho nhà xưởng, máy móc thiết bị, nhân viên, các nguyên vật liệu hoặc các sản phẩm khác.
- 7.7. 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 do người được uỷ quyền ra quyết định xuất xưởng.

Bên nhận hợp đồng

- 7.8. 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.

- 7.9. 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 kế hoạch đó. Các kế hoạch 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.
- 7.10. Bên nhận hợp đồng phải tránh những việc làm có thể có ảnh hưởng xấu đến chất lượng của sản phẩm sản xuất và/hoặc kiểm nghiệm cho bên hợp đồng.

Bản hợp đồng

- 7.11. Cần xây dựng bản hợp đồng giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng trong đó nêu rõ trách nhiệm của mỗi bên.
- 7.12. Bản hợp đồng phải nêu rõ cách người được uỷ quyền thực hiện đầy đủ trách nhiệm của mình trong việc phê duyệt xuất mỗi lô sản phẩm ra thị trường hoặc cấp phiếu kiểm nghiệm để đảm bảo sao cho mỗi lô được sản xuất và kiểm tra đạt theo các yêu cầu của giấy phép lưu hành.
- 7.13. 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.
- 7.14. Tất cả các kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm phải theo đúng giấy phép lưu hành sản phẩm và thống nhất giữa hai bên.
- 7.15. 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 chịu trách nhiệm lấy mẫu và kiểm nghiệm. 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.
- 7.16. 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.
- 7.17. Bản hợp đồng phải mô tả việc xử lý nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm nếu chúng bị loại. Trong đó cũng phải mô tả quy trình cần thực hiện nếu việc kiểm nghiệm theo hợp đồng cho thấy sản phẩm được kiểm nghiệm phải bị loại.

8. Tự thanh tra và thanh tra chất lượng

8.1. *Nguyên tắc.* Mục đích của tự thanh tra là để đánh giá việc tuân thủ của nhà sản xuất theo nguyên tắc GMP trong mọi lĩnh vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Cần lập chương trình tự thanh tra để phát hiện những khiếm khuyết trong việc thực hiện GMP và khuyến nghị các biện pháp khắc phục cần thiết. Cần tiến hành tự thanh tra thường xuyên, ngoài ra có thể tiến hành thanh tra trong các hoàn cảnh đặc biệt, ví dụ trong trường hợp thu hồi sản phẩm hoặc sản phẩm liên tiếp bị loại, hoặc khi nhận được thông báo về kế hoạch thanh tra của cơ quan quản lý y tế. Nhóm chịu trách nhiệm về tự thanh tra cần bao gồm những nhân viên có thể đánh giá khách quan việc thực hiện GMP. Tất cả các biện pháp khắc phục đã khuyến nghị đều phải được thực thi. Quy trình tự thanh tra phải được ghi thành văn bản, và cần có chương trình khắc phục tiếp theo có hiệu quả.

Những mục tự thanh tra

8.2. Cần xây dựng các hướng dẫn tự thanh tra nhằm đưa ra các yêu cầu chuẩn tối thiểu và thống nhất. Hướng dẫn có thể bao gồm các câu hỏi liên quan đến các yêu cầu của GMP ít nhất về các lĩnh vực sau:

- a) Nhân viên;
- b) Nhà xưởng, kể cả khu vực dành cho nhân viên;
- c) Việc bảo dưỡng nhà xưởng và máy móc thiết bị;
- d) Việc bảo quản nguyên liệu ban đầu và thành phẩm;
- e) Máy móc thiết bị;
- f) Sản xuất và kiểm tra trong quá trình sản xuất;
- g) Kiểm tra chất lượng;
- h) Hồ sơ tài liệu;
- i) Nguyên tắc vệ sinh và vệ sinh;
- j) Các chương trình thẩm định và thẩm định lại;
- k) Hiệu chuẩn thiết bị và hệ thống đo lường;
- l) Quy trình thu hồi
- m) Xử lý khiếu nại;
- n) Kiểm soát nhân;
- o) Kết quả những lần tự thanh tra trước và những biện pháp khắc phục đã thực hiện

Nhóm tự thanh tra

8.3. Lãnh đạo công ty cần chỉ định một nhóm tự thanh tra có thành viên là các chuyên gia trong những lĩnh vực cụ thể và hiểu rõ về GMP. Thành viên của nhóm có thể được chỉ định từ nội bộ hoặc bên ngoài công ty.

Định kỳ tự thanh tra

8.4. Định kỳ tự thanh tra có thể tùy thuộc vào nhu cầu của công ty, nhưng ít nhất phải thực hiện hàng năm. Tần số tự thanh tra cần được nêu rõ trong quy trình tự thanh tra.

Báo cáo tự thanh tra

8.5. Cần có một bản báo cáo sau khi kết thúc đợt tự thanh tra. Bản báo cáo cần bao gồm:

- a) kết quả tự thanh tra;
- b) đánh giá và kết luận;
- c) khuyến nghị các biện pháp khắc phục.

Biện pháp tiếp theo

8.6. Cần phải có một chương trình tiếp theo có hiệu quả. Ban lãnh đạo công ty cần đánh giá bản báo cáo tự thanh tra cũng như các biện pháp khắc phục nếu cần thiết.

Thanh tra về chất lượng

8.7. Việc thực hiện thanh tra về chất lượng nhằm hỗ trợ cho tự thanh tra. Thanh tra về chất lượng bao gồm việc kiểm tra và đánh giá toàn bộ hoặc một phần hệ thống chất lượng với mục đích cụ thể là để hoàn thiện hệ thống. Thanh tra về chất lượng thường được tiến hành bởi các chuyên gia bên ngoài hoặc độc lập, hoặc một nhóm do ban lãnh đạo công ty chỉ định. Thanh tra chất lượng có thể mở rộng sang thanh tra cả nhà cung cấp và bên nhận hợp đồng (xem mục 7: Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng).

Thanh tra và chấp thuận nhà cung cấp

8.8. Cán bộ chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng phải cùng phối hợp với các bộ phận chức năng có liên quan khác trong việc chấp thuận nhà cung cấp để đảm

bảo đó là những nhà cung cấp đáng tin cậy, có thể cung cấp nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói đạt các tiêu chuẩn quy định.

- 8.9.** Trước khi nhà cung cấp được chọn để đưa vào danh sách các nhà cung cấp được chấp thuận cần phải tiến hành đánh giá họ. Việc đánh giá này phải xem xét đến lịch sử của nhà cung cấp và tính chất của nguyên liệu cung cấp. Nếu tiến hành thanh tra cơ sở của nhà cung cấp, phải xác định được khả năng của nhà cung cấp trong việc tuân thủ các nguyên tắc GMP.

9. Nhân viên

- 9.1. *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 cũng như kiểm tra chất lượng dược phẩm và hoạt chất dược dụng 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 trong bản mô tả công việc.

Quy định chung

- 9.2. 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.
- 9.3. 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 khoảng hở cũng như sự chồng chéo thiếu lý giải trong trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng GMP. Nhà sản xuất phải có một sơ đồ tổ chức.
- 9.4. Tất cả nhân viên đều phải nắm bắt được các nguyên tắc GMP có ảnh hưởng tới họ và phải được đào tạo ban đầu cũng như đào tạo liên tục liên quan đến nhu cầu công việc của họ, kể cả về các hướng dẫn vệ sinh. Tất cả nhân viên đều phải được khuyến khích ủng hộ việc xây dựng và duy trì các tiêu chuẩn chất lượng cao.
- 9.5. Cần tiến hành các bước để phòng người không có nhiệm vụ ra vào khu vực sản xuất, bảo quản và kiểm tra chất lượng. Những nhân viên không làm việc ở những khu vực này không được sử dụng những khu vực này thành lối qua lại.

Nhân viên chủ chốt

- 9.6. Nhân viên chủ chốt bao gồm trưởng bộ phận sản xuất, trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng và người được uỷ quyền. 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, tuy nhiên trách nhiệm thì không thể uỷ thác.
- 9.7. Nhân viên chủ chốt chịu trách nhiệm giám sát việc sản xuất và kiểm tra chất lượng dược phẩm phải có các trình độ khoa học và kinh nghiệm thực tiễn theo quy định của luật pháp quốc gia. Chuyên ngành đào tạo của họ nên bao gồm ngành học phối hợp giữa:
- (a) hoá học (hoá hữu cơ hoặc hoá phân tích) hoặc hoá sinh,
 - (b) công nghệ hoá,
 - (c) vi sinh học,
 - (d) dược khoa và công nghệ dược,
 - (e) dược lý hoặc độc chất học,
 - (f) sinh lý học, hoặc
 - (g) các ngành khoa học có liên quan khác.

Nhân viên chủ chốt cũng cần có đủ kinh nghiệm thực tế trong sản xuất và đảm bảo chất lượng dược phẩm. Để có được những kinh nghiệm như vậy, có thể cần phải có giai đoạn chuẩn bị để họ thực tập dưới sự hướng dẫn về chuyên môn. Trình độ chuyên môn khoa học và kinh nghiệm thực tế của các chuyên gia phải đạt tới mức sao cho họ có thể thực hiện các đánh giá chuyên môn một cách độc lập, dựa trên việc áp dụng các nguyên tắc và hiểu biết khoa học về những vấn đề thực tiễn gặp phải trong sản xuất và kiểm tra chất lượng dược phẩm.

- 9.8. 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:
- a) phê duyệt quy trình thao tác bằng văn bản và các tài liệu khác, kể cả các sửa đổi;
 - b) theo dõi và kiểm soát môi trường sản xuất;
 - c) bảo đảm vấn đề vệ sinh trong nhà máy;
 - d) thẩm định quy trình và hiệu chuẩn thiết bị phân tích;
 - e) đào tạo, kể cả việc áp dụng và các nguyên tắc đảm bảo chất lượng;
 - f) phê duyệt và theo dõi nhà cung cấp nguyên vật liệu;
 - g) phê duyệt và theo dõi nhà sản xuất theo hợp đồng;
 - h) quy định và theo dõi điều kiện bảo quản của nguyên vật liệu và sản phẩm;

- i) thực hiện và đánh giá các kiểm soát trong quá trình;
- j) lưu giữ hồ sơ;
- k) theo dõi việc tuân thủ quy định về GMP;
- l) kiểm tra, điều tra và lấy mẫu, nhằm theo dõi các yếu tố có thể có ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm.

9.9. Trưởng bộ phận sản xuất nhìn chung có những trách nhiệm sau:

- a) 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;
- b) phê duyệt các hướng dẫn liên quan đến thao tác sản xuất, kể cả các kiểm tra trong quá trình sản xuất, và đảm bảo chúng được thực hiện một cách nghiêm ngặt;
- c) đảm bảo hồ sơ sản xuất được đánh giá và ký bởi một người được giao nhiệm vụ này;
- d) kiểm tra việc bảo trì nhà xưởng và máy móc thiết bị liên quan đến sản xuất;
- e) đảm bảo việc thẩm định quy trình sản xuất và hiệu chuẩn các thiết bị kiểm soát đã được thực hiện và ghi chép lại trong hồ sơ và báo cáo;
- f) đảm bảo việc thực hiện đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên sản xuất và việc đào tạo được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu.

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

- a) duyệt hoặc loại nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm;
- b) đánh giá hồ sơ lô;
- c) đảm bảo tất cả các phép thử cần thiết đều được thực hiện;
- d) phê duyệt các hướng dẫn lấy mẫu, tiêu chuẩn, phương pháp thử, và các quy trình kiểm tra chất lượng khác;
- e) phê duyệt và theo dõi việc kiểm nghiệm theo hợp đồng;
- f) kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở, nhà xưởng và máy móc thiết bị;
- g) đảm bảo các thẩm định phù hợp, kể cả thẩm định phương pháp phân tích và hiệu chuẩn thiết bị kiểm nghiệm đã được thực hiện;
- h) đảm bảo việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên bộ phận kiểm tra chất lượng 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 phần 17.3 và 17.4.

- 9.11. Người được uỷ quyền chịu trách nhiệm tuân thủ các quy định chuyên môn và quản lý liên quan đến chất lượng thành phẩm và chịu trách nhiệm phê duyệt cho xuất thành phẩm ra thị trường.
- 9.12. Người được uỷ quyền cũng tham gia vào các hoạt động khác, bao gồm:
- (a) việc thực hiện (và xây dựng, nếu cần) hệ thống chất lượng;
 - (b) tham gia vào việc xây dựng sổ tay chất lượng của công ty;
 - (c) giám sát việc tự thanh tra định kỳ;
 - (d) giám sát bộ phận kiểm tra chất lượng;
 - (e) tham gia việc kiểm tra bên ngoài (kiểm tra nhà cung cấp);
 - (f) tham gia vào các chương trình thẩm định
- 9.13. Chức năng phê duyệt cho xuất một lô thành phẩm hoặc một sản phẩm có thể được giao cho một người có trình độ và kinh nghiệm phù hợp, người này sẽ xuất sản phẩm theo đúng quy trình đã được phê duyệt. Điều này thường được thực hiện bởi bộ phận đảm bảo chất lượng thông qua việc rà soát hồ sơ lô.
- 9.14. Người chịu trách nhiệm phê duyệt xuất một lô phải luôn đảm bảo rằng những yêu cầu sau đây được đáp ứng:
- (a) các yêu cầu trong giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất sản phẩm đều được đáp ứng ở lô sản phẩm có liên quan;
 - (b) các nguyên tắc và hướng dẫn GMP của WHO đều được thực hiện;
 - (c) các quy trình sản xuất và kiểm nghiệm chủ yếu đều đã được thẩm định;
 - (d) tất cả các biện pháp kiểm tra và kiểm soát đều đã được thực hiện, có tính đến điều kiện sản xuất và hồ sơ sản xuất;
 - (e) bất kỳ thay đổi đã định trước hoặc sai lệch nào trong sản xuất và kiểm tra chất lượng đều phải được báo cáo theo một hệ thống báo cáo xác định trước khi cho xuất bất kỳ sản phẩm nào. Những thay đổi như vậy có thể cần phải thông báo cho cơ quan quản lý được và phải được phê duyệt;
 - (f) bất kỳ một hoạt động lấy mẫu, thanh tra, kiểm nghiệm hay kiểm tra bổ sung nào đã được thực hiện hoặc triển khai, nếu cần, đối với những thay đổi định trước hoặc các sai lệch;
 - (g) tất cả hồ sơ sản xuất và kiểm tra chất lượng đều đã được hoàn tất và thông qua các cán bộ giám sát được đào tạo phù hợp;
 - (h) các biện pháp kiểm tra, tự thanh tra và kiểm tra tại chỗ phù hợp đều được thực hiện bởi các nhân viên có kinh nghiệm và được đào tạo thích hợp;
 - (i) trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng đã chấp thuận lô;
 - (j) tất cả các yếu tố có liên quan đều đã được cân nhắc, kể cả các yếu tố không liên quan cụ thể đến lô đang được xem xét (ví dụ việc chia nhỏ các

lô từ một lượng đầu vào chung, những yếu tố liên quan đến quá trình sản xuất liên tục)

10. Đào tạo

- 10.1. Nhà sản xuất cần tổ chức đào tạo theo một chương trình bằng văn bản 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 nếu cần.
- 10.2. 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. Cần có chương trình đào tạo được phê duyệt chính thức và lưu giữ hồ sơ về đào tạo.
- 10.3. 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, truyền nhiễm hoặc dễ gây dị ứng, cần được đào tạo chuyên sâu.
- 10.4. 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.
- 10.5. 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.
- 10.6. Người tư vấn và các nhân viên hợp đồng phải có chuyên môn về dịch vụ mà họ cung cấp. Các giấy tờ chứng minh trình độ chuyên môn cần phải được bổ sung vào hồ sơ đào tạo.

11. Vệ sinh cá nhân

- 11.1. Tất cả nhân viên cần được kiểm tra sức khoẻ trước và khi đang được tuyển dụng. Những nhân viên thực hiện việc kiểm tra bằng mắt cần phải định kỳ kiểm tra mắt.
- 11.2. Nhân viên phải được đào tạo về thực hành vệ sinh cá nhân. Tất cả nhân viên tham gia sản xuất đều phải tuân thủ các quy định vệ sinh cá nhân ở mức độ cao. Cụ thể là, nhân viên phải được hướng dẫn rửa tay trước khi vào khu vực sản xuất. Cần có biển hướng dẫn và điều này phải được thực hiện nghiêm túc.

- 11.3. Bất kỳ ai vào bất kỳ lúc nào có biểu hiện bị ốm đau rõ rệt hoặc có vết thương hở có thể có ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm đều không được phép tham gia xử lý nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, hoặc sản phẩm, cho tới khi tình trạng sức khỏe được đánh giá là không còn nguy cơ nữa.
- 11.4. Tất cả nhân viên phải được hướng dẫn và khuyến khích báo cáo cho người phụ trách trực tiếp bất kỳ tình trạng nào (liên quan đến nhà máy, máy móc thiết bị hoặc nhân viên) mà họ cho là có thể ảnh hưởng bất lợi đến sản phẩm.
- 11.5. Nhân viên vận hành cần tránh tiếp xúc trực tiếp bằng tay với nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói trực tiếp, sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.
- 11.6. Để bảo vệ sản phẩm khỏi bị tạp nhiễm, nhân viên cần mặc trang phục sạch, phù hợp với nhiệm vụ được giao, kể cả mũ trùm tóc phù hợp. Quần áo đã dùng rồi nếu còn dùng lại phải được cất trong các ngăn kín riêng cho tới khi được giặt sạch, và tẩy trùng hoặc vô trùng nếu cần.
- 11.7. Không được phép hút thuốc, ăn, uống, nhai, để cây cối, thực phẩm, đồ uống và thuốc hút cũng như thuốc chữa bệnh của cá nhân trong khu vực sản xuất, phòng kiểm tra chất lượng và khu vực bảo quản, hoặc trong các khu vực khác có thể gây ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm.
- 11.8. Quy trình vệ sinh cá nhân, kể cả việc sử dụng quần áo bảo hộ phải áp dụng cho tất cả nhân viên đi vào khu vực sản xuất, cho dù là nhân viên chính thức hay thời vụ, hoặc không phải là nhân viên, ví dụ như nhân viên của bên hợp đồng, khách tham quan, các cán bộ quản lý cao cấp, và thanh tra viên.

12. Nhà xưởng

- 12.1 **Nguyên tắc.** Nhà xưởng 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.

Quy định chung

- 12.2 Bố trí mặt bằng và thiết kế của nhà xưởng phải nhằm mục đích giảm tới 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.
- 12.3 ở những nơi sinh bụi (ví dụ trong các thao tác lấy mẫu, cân, trộn và chế biến, đóng gói thuốc bột), cần có biện pháp để tránh nhiễm chéo và tạo điều kiện làm vệ sinh dễ dàng.

- 12.4 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 gây tạp nhiễm đối với nguyên liệu hoặc sản phẩm.
- 12.5 Nhà xưởng sử dụng cho sản xuất thành phẩm được phải được thiết kế và xây dựng phù hợp để đảm bảo điều kiện vệ sinh tốt.
- 12.6 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.
- 12.7 Nhà xưởng phải được làm vệ sinh và tẩy trùng nếu cần theo các quy trình chi tiết bằng văn bản. Cần lưu hồ sơ công việc vệ sinh.
- 12.8 Điện, 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 được phẩm trong khi sản xuất và bảo quản, hoặc ảnh hưởng đến việc vận hành chính xác của máy móc thiết bị.
- 12.9 Nhà xưởng phải được thiết kế và trang bị sao cho có thể bảo vệ tối đa khỏi sự xâm nhập của côn trùng, chim chóc hoặc các động vật khác. Cần có một quy trình kiểm soát loài gặm nhấm và động vật gây hại.
- 12.10 Nhà xưởng phải được thiết kế để đảm bảo dòng luân chuyển hợp lý của nguyên vật liệu và nhân viên.

Khu phụ

- 12.11 Các phòng vệ sinh và nghỉ giải lao phải tách biệt khỏi khu vực sản xuất và kiểm nghiệm.
- 12.12 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.
- 12.13 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.
- 12.14 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.

Khu vực bảo quản

- 12.15 Khu vực bảo quản phải đủ rộng, cho phép bảo quản có trật tự nhiều loại nguyên vật liệu và sản phẩm, có sự phân biệt và cách ly phù hợp: 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.

- 12.16 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.
- 12.17 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.
- 12.18 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.
- 12.19 Cần bảo quản tách riêng nguyên vật liệu và sản phẩm bị loại, thu hồi hoặc bị trả về.
- 12.20 Những nguyên vật liệu có hoạt tính cao và tính phóng xạ, chất gây nghiện, hoặc các thuốc nguy hiểm, và các chất đặc biệt có nguy cơ bị lạm dụng, bắt lửa hoặc gây nổ phải được bảo quản ở khu vực an toàn và được bảo vệ.
- 12.21 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 lấy mẫu và bảo quản an toàn những nguyên vật liệu này.
- 12.22 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).

Khu vực cân

- 12.23 Việc cân nguyên liệu ban đầu và ước tính sản lượng bằng cách cân thường được thực hiện ở khu vực cân riêng biệt được thiết kế cho mục đích này, ví dụ ở đó có biện pháp kiểm soát bụi. Khu vực này có thể nằm trong khu vực bảo quản hoặc khu vực sản xuất.

Khu vực sản xuất

- 12.24 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

một số sản phẩm có hoạt tính cao 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. 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 (kể cả thẩm định quy trình vệ sinh). 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.

- 12.25 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.
- 12.26 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.
- 12.27 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 nối hở, không được sinh ra các hạt tiểu phân, cho phép làm vệ sinh, và tẩy trùng nếu cần, dễ dàng và có hiệu quả.
- 12.28 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.
- 12.29 Các đường thoát nước phải đủ lớn, được thiết kế và trang bị 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.
- 12.30 Khu vực sản xuất phải được thông gió tốt, có thiết bị kiểm soát không khí (bao gồm thiết bị lọc gió ở mức đủ để ngăn ngừa tạp nhiễm và nhiễm chéo cũng như kiểm soát được nhiệt độ và độ ẩm nếu cần) phù hợp với các sản phẩm đang được sản xuất, phù hợp với hoạt động sản xuất và với môi trường bên ngoài. Những khu vực này cần được theo dõi thường xuyên trong khi sản xuất và cả khi không sản xuất để đảm bảo vẫn đáp ứng được tiêu chuẩn thiết kế.
- 12.31 Khu vực xưởng đóng gói dược phẩm phải được thiết kế và bố trí đặc biệt để tránh lẫn lộn và nhiễm chéo.

12.32 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.

Khu vực kiểm tra chất lượng

12.33 Phòng kiểm nghiệm phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Những khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh, hoặc thử đồng vị phóng xạ phải cách biệt nhau.

12.34 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, chất chuẩn (nếu cần, có hệ thống làm mát), dung môi, thuốc thử và hồ sơ.

12.35 Thiết kế các phòng kiểm nghiệm phải tính đến tính phù hợp của vật liệu xây dựng, tránh khói và thông gió. Cần có hệ thống cấp không khí riêng biệt cho khu vực sản xuất và các phòng kiểm nghiệm. Các phòng kiểm nghiệm sinh học, vi sinh và đồng vị phóng xạ phải có riêng thiết bị xử lý không khí và các thiết bị khác.

12.36 Có thể cần có phòng riêng cho dụng cụ thí nghiệm để bảo vệ chúng khỏi bị nhiễu điện từ, rung động, tiếp xúc với độ ẩm quá mức, và các yếu tố ngoại cảnh khác, hoặc khi cần phải tách riêng các dụng cụ này.

13. Máy móc thiết bị

13.1. Máy móc thiết bị phải được bố trí, thiết kế, kết cấu, điều chỉnh và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác sẽ thực hiện. Việc bố trí và thiết kế của máy móc phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và cho phép làm vệ sinh và bảo dưỡng có hiệu quả, nhằm tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi và bắn, và nói chung là tránh những tác động bất lợi đối với chất lượng sản phẩm.

13.2. Máy móc thiết bị phải được lắp đặt sao cho hạn chế được tối đa nguy cơ sai sót hoặc tạp nhiễm.

13.3. Các đường ống cố định cần được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ nội dung bên trong, và hướng dòng chảy, nếu thích hợp.

13.4. Tất cả các đường ống và thiết bị phục vụ đều phải được đánh dấu thích hợp. Cần đặc biệt lưu ý đến những điểm nối hoặc thiết bị nối không đối chỗ được của các đường dẫn khí hoặc dung dịch nguy hiểm.

13.5. Phải có cân và những thiết bị đo lường khác có khoảng và độ chính xác phù hợp cho các hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng. Các thiết bị này phải được hiệu chuẩn theo lịch.

- 13.6. Máy móc thiết bị sản xuất phải được làm vệ sinh toàn diện theo một kế hoạch cụ thể.
- 13.7. Thiết bị và dụng cụ dùng trong phòng kiểm nghiệm phải phù hợp với quy trình thử nghiệm cần thực hiện.
- 13.8. Máy móc thiết bị sấy, rửa và làm vệ sinh phải được lựa chọn và sử dụng sao cho không trở thành nguồn gây tạp nhiễm.
- 13.9. Máy móc thiết bị sản xuất không được gây nguy hiểm 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.
- 13.10. Máy móc bị hỏng cần được đưa ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không chuyển ra ngoài được, ít nhất thiết bị cũng phải được dán nhãn ghi rõ là đã hỏng, đề phòng vô ý sử dụng.
- 13.11. Bất cứ khi nào có thể, nên sử dụng các thiết bị kín. Khi dùng các máy móc thiết bị hở, hoặc khi mở máy móc thiết bị, cần thận trọng hạn chế tối đa tạp nhiễm.
- 13.12. Những máy móc thiết bị không chuyên dụng phải được làm vệ sinh theo những quy trình vệ sinh đã được thẩm định sau khi sản xuất các dược phẩm khác nhau để tránh gây tạp nhiễm.
- 13.13. Cần lưu giữ bản vẽ của các máy móc thiết bị và hệ thống thiết bị phụ trợ.

14. Nguyên vật liệu

- 14.1. **Nguyên tắc.** Mục tiêu chính của một nhà máy dược phẩm là sản xuất ra thành phẩm dùng cho bệnh nhân bằng việc phối hợp các nguyên vật liệu (nguyên liệu ban đầu và bao bì)
- 14.2. Nguyên vật liệu gồm có nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, khí, dung môi, chất phụ gia, thuốc thử và các vật liệu nhãn mác.

Quy định chung

- 14.3. Không một nguyên vật liệu nào sử dụng cho các hoạt động như làm vệ sinh, bôi trơn thiết bị và kiểm soát côn trùng được cho tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm. Nếu có thể, những nguyên vật liệu này phải đạt một tiêu chuẩn phù hợp (ví dụ tiêu chuẩn thực phẩm) nhằm hạn chế tối đa nguy cơ cho sức khỏe.

- 14.4. Tất cả nguyên liệu đầu vào và thành phẩm phải được biệt trữ ngay sau khi nhận hoặc chế biến, cho đến khi chúng được xuất đem sử dụng hoặc phân phối.
- 14.5. Tất cả nguyên liệu và sản phẩm đều phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp do nhà sản xuất quy định và theo trật tự giúp phân biệt được các lô và theo nguyên tắc hết hạn trước - ra trước (FEFO).
- 14.6. Nước dùng trong sản xuất dược phẩm phải phù hợp với mục đích sử dụng.

Nguyên liệu ban đầu

- 14.7. 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 và các nhà cung cấp.
- 14.8. Nguyên liệu ban đầu chỉ nên mua của những nhà cung cấp đã được duyệt, và nếu có thể, mua trực tiếp của hãng sản xuất. Các tiêu chuẩn do nhà sản xuất đặt ra 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 quản lý, dán nhãn, và đóng gói, cũng như quy trình khiếu nại và loại bỏ, đều được nhất trí bằng hợp đồng giữa nhà sản xuất và nhà cung cấp.
- 14.9. Với mỗi chuyến hàng, thùng hàng ít nhất phải được kiểm tra xem bao bì và niêm phong có nguyên vẹn không, và sự tương ứng giữa đơn đặt hàng, phiếu giao hàng và nhãn của nhà cung cấp.
- 14.10. Tất cả nguyên liệu trước khi nhập kho đều phải được kiểm tra để đảm bảo đã giao đúng với đơn đặt hàng. Các thùng hàng phải được làm sạch khi cần, và dán nhãn nếu cần thiết với những thông tin quy định. Khi dán nhãn phụ trên thùng hàng, không được che mất thông tin gốc.
- 14.11. Thùng hàng bị hư hại hoặc bị bất kỳ vấn đề gì có thể ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng của nguyên liệu cũng phải được ghi chép lại và báo cáo cho bộ phận kiểm tra chất lượng, sau đó phải tiến hành điều tra.
- 14.12. Nếu một đợt giao hàng bao gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được tách riêng để lấy mẫu, kiểm nghiệm và xuất cho sử dụng.
- 14.13. Nguyên liệu ban đầu ở khu vực bảo quản phải được dán nhãn phù hợp. Nhãn ít nhất phải có những thông tin sau:
 - a) tên sản phẩm và mã nội bộ khi cần áp dụng;
 - b) số lô do nhà cung cấp quy định, và số kiểm soát hoặc số lô của nhà sản xuất, nếu có, đều phải được ghi vào hồ sơ để đảm bảo truy lại nguồn gốc;

- c) tình trạng của nguyên liệu đựng bên trong (ví dụ: đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, bị loại, bị trả lại, bị thu hồi);
- d) nếu thích hợp, ghi ngày hết hạn hoặc ngày cần phải tiến hành kiểm nghiệm lại.

Khi sử dụng hệ thống bảo quản hoàn toàn bằng máy tính đã được thẩm định, không nhất thiết phải có tất cả các thông tin này ghi rõ ràng trên nhãn.

- 14.14. Cần 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.
- 14.15. Chỉ 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 mới được đem sử dụng.
- 14.16. Chỉ người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên liệu ban đầu theo một quy trình bằng văn bản, đảm bảo đúng loại nguyên liệu được cân hoặc đo lường chính xác vào các thùng đựng sạch có dán nhãn đúng.
- 14.17. Mỗi nguyên liệu sau khi được cấp phát và 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.
- 14.18. 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.

Nguyên liệu bao gói

- 14.19. 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.
- 14.20. Cần 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. Nên sử dụng nhãn dính dạng cuộn nếu có thể. Các loại nhãn cắt rời đã in 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.
- 14.21. Mỗi lần giao hàng hoặc mỗi lô bao bì trực tiếp hoặc bao bì in sẵn phải được cấp một mã số đặc biệt hoặc một ký hiệu nhận dạng riêng.
- 14.22. 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.
- 14.23. Tất cả sản phẩm và nguyên liệu bao gói khi giao cho bộ phận đóng gói sử dụng phải được kiểm tra về số lượng, nhận dạng, và đạt yêu cầu theo hướng dẫn đóng gói.

Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

- 14.24. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp.
- 14.25. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm nhập kho phải được xử lý khi nhận như đối với nguyên liệu ban đầu.

Thành phẩm

- 14.26. Thành phẩm phải được biệt trữ cho tới khi được phép xuất, sau đó chúng được bảo quản vào khu vực hàng sử dụng được trong những điều kiện do nhà sản xuất quy định.
- 14.27. Việc đánh giá thành phẩm và hồ sơ tài liệu cần thiết cho việc duyệt xuất một sản phẩm ra thị trường được mô tả trong phần 17: Thực hành tốt kiểm tra chất lượng.

Nguyên vật liệu bị loại, phục hồi, tái chế và chế biến lại

- 14.28. Nguyên vật liệu và sản phẩm bị loại cần được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và 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 kịp thời, tùy trường hợp. Biện pháp nào trước khi áp dụng cũng phải được phép của người được uỷ quyền và phải được ghi trong hồ sơ.
- 14.29. Việc tái chế hoặc phục hồi sản phẩm bị loại chỉ được phép trong trường hợp ngoại lệ và chỉ được thực hiện 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 và phục hồi. Lô tái chế sẽ được cho một số lô mới.
- 14.30. Việc đưa một phần hoặc toàn bộ những lô trước đó đã đạt chất lượng yêu cầu, vào một lô sau 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.
- 14.31. Bộ phận kiểm tra chất lượng cần cân nhắc sự cần thiết phải tiến hành thêm các phép thử đối với bất kỳ thành phẩm nào đã được tái chế, chế biến lại hoặc có sử dụng sản phẩm phục hồi từ lô trước.

Sản phẩm thu hồi

14.32. Sản phẩm thu hồi phải được nhận dạng và bảo quản riêng biệt trong khu vực đảm bảo an ninh cho tới khi có quyết định xử lý chúng. Quyết định này cần có càng sớm càng tốt.

Hàng hoá bị trả về

14.33. Những sản phẩm bị trả về từ thị trường phải được huỷ, trừ khi chắc chắn được là chất lượng của chúng vẫn đạt yêu cầu; trong trường hợp đó, chúng có thể được cân nhắc cho bán lại, dán nhãn lại, hoặc tiến hành một biện pháp nào khác 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. Bất kỳ biện pháp đã áp dụng nào cũng phải được ghi vào hồ sơ.

Thuốc thử và môi trường nuôi cấy

14.34. Tất cả các thuốc thử và môi trường nuôi cấy đều phải ghi vào hồ sơ sau khi nhận hoặc pha chế.

14.35. Các thuốc thử được chuẩn bị tại phòng kiểm nghiệm phải được pha chế theo các quy trình bằng văn bản và dán nhãn phù hợp. Nhãn phải chỉ rõ nồng độ, hệ số hiệu chuẩn, tuổi thọ, ngày cần chuẩn lại, và điều kiện bảo quản. Trên nhãn phải có chữ ký của người pha chế và ghi ngày pha chế.

14.36. Phải áp dụng cả các phép thử dương tính và âm tính để xác minh tính phù hợp của môi trường nuôi cấy mỗi khi pha chế và sử dụng. Kích cỡ của chủng sử dụng trong phép thử dương tính phải phù hợp với độ nhạy cần thiết.

Chất chuẩn

14.37. Cần sử dụng chất chuẩn chính thức bất cứ khi nào có thể.

14.38. Chất chuẩn chính thức chỉ nên dùng vào mục đích được mô tả trong chuyên luận tương ứng của dược điển.

- 14.39. Chất chuẩn do nhà sản xuất tự pha chế phải được thử nghiệm, cấp phát và bảo quản như đối với chất chuẩn chính thức. Chất chuẩn phải do một người được ủy quyền chịu trách nhiệm bảo quản ở khu vực an toàn.
- 14.40. Chất chuẩn thứ cấp hoặc chất chuẩn làm việc có thể được thiết lập bằng cách áp dụng các phép thử và kiểm tra phù hợp theo định kỳ để đảm bảo sự chuẩn hoá.
- 14.41. Chất chuẩn phải được dán nhãn phù hợp, nhãn ít nhất phải có các thông tin sau:
- (a) tên chất chuẩn;
 - (b) số lô/mẻ hoặc số kiểm soát;
 - (c) ngày pha chế;
 - (d) tuổi thọ;
 - (e) hoạt lực;
 - (f) điều kiện bảo quản
- 14.42. Tất cả các chất chuẩn của nhà sản xuất đều phải được chuẩn hoá theo chất chuẩn chính thức, nếu có, ngay sau khi pha chế và định kỳ sau đó.
- 14.43. Tất cả chất chuẩn đều phải được bảo quản và sử dụng sao cho không ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng của chúng.

Nguyên vật liệu phế thải

- 14.44. Cần có khu vực dành cho việc bảo quản thích hợp và an toàn đối với các nguyên vật liệu phế thải đang chờ xử lý. Các chất độc hại và nguyên vật liệu dễ cháy phải được bảo quản ở trong các tủ kín, riêng biệt và được thiết kế phù hợp, theo quy định của luật pháp quốc gia.
- 14.45. Nguyên vật liệu phế thải không được để lưu trữ. Chúng phải được dồn vào các thùng chứa phù hợp để chuyển ra chỗ tập hợp bên ngoài toà nhà và phải được huỷ an toàn, hợp vệ sinh một cách thường xuyên, nhanh chóng.

Những vấn đề khác

- 14.46. Thuốc diệt côn trùng, thuốc diệt chuột, các chất sát trùng và các nguyên vật liệu làm vệ sinh không được gây ô nhiễm cho máy móc thiết bị, nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, hoặc thành phẩm.

15. Hồ sơ tài liệu

15.1. *Nguyên tắc.* Hồ sơ tài liệu tốt là một phần thiết yếu của hệ thống đảm bảo chất lượng và vì thế, cần phải có cho mọi khía cạnh của GMP. Mục đích của hồ sơ tài liệu là để xác định các tiêu chuẩn và quy trình cho tất cả các nguyên vật liệu và xác định phương pháp sản xuất cũng như kiểm tra chất lượng; để đảm bảo tất cả nhân viên có liên quan đến sản xuất đều hiểu cần phải làm gì vào lúc nào; đảm bảo những người được uỷ quyền có tất cả những thông tin cần thiết khi quyết định cho xuất một lô thuốc ra thị trường; và đảm bảo có những bằng chứng trên hồ sơ, có thể tìm lại được và cung cấp cho thanh tra những hồ sơ cũng như đầu mối để tiến hành điều tra. Hồ sơ tài liệu đảm bảo có số liệu cần thiết cho việc thẩm định, rà soát và phân tích thống kê. Việc thiết kế và sử dụng hồ sơ tài liệu tùy thuộc vào nhà sản xuất. Trong một số trường hợp một vài hoặc toàn bộ các tài liệu mô tả dưới đây được gộp chung với nhau, nhưng thường chúng được tách riêng.

Quy định chung

- 15.2. 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 lưu hành.
- 15.3. Hồ sơ tài liệu phải được người có thẩm quyền phù hợp phê duyệt, ký và ghi ngày tháng. Không được thay đổi hồ sơ tài liệu khi chưa được phép.
- 15.4. 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.
- 15.5. 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. Những tài liệu đã được thay thế phải được lưu lại trong một thời gian phù hợp.
- 15.6. 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.
- 15.7. 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.
- 15.8. 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 dược 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.

- 15.9. Số liệu (và hồ sơ cần lưu giữ) 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 công thức gốc và quy trình thao tác chuẩn 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

Nhãn

- 15.10. Nhãn dùng cho bao bì đựng, máy móc thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng, không mập mờ và phải theo mẫu chung thống nhất của công ty. Thường bên cạnh câu chữ trên nhãn, việc sử dụng màu sắc để chỉ tình trạng cũng rất hữu ích (ví dụ đang biệt trữ, đã được chấp nhận, bị loại hoặc sạch).
- 15.11. Tất cả thuốc thành phẩm đều phải được nhận dạng bằng nhãn theo quy định của quốc gia, và ít nhất phải có những thông tin sau:
- a) Tên sản phẩm;
 - b) Danh mục hoạt chất (nếu được, ghi tên chung quốc tế không sở hữu - INN), chỉ rõ lượng của mỗi hoạt chất, và công bố lượng tịnh, (ví dụ: số đơn vị liều lượng, cân nặng hoặc thể tích);
 - c) Số lô do nhà sản xuất đặt;
 - d) Ngày hết hạn ở dạng không mã hoá;
 - e) Những điều kiện bảo quản đặc biệt hoặc những thận trọng cần thiết trong xử lý;
 - f) Hướng dẫn sử dụng và những cảnh báo và thận trọng cần thiết;
 - g) Tên và địa chỉ của nhà sản xuất hoặc công ty hay người chịu trách nhiệm đưa sản phẩm ra thị trường.
- 15.12. Đối với chất chuẩn, nhãn và/hoặc tài liệu đi kèm phải chỉ rõ hoạt lực hay nồng độ, ngày sản xuất, ngày hết hạn, ngày mở bao bì lần đầu, điều kiện bảo quản và số kiểm soát nếu có.

Tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm

- 15.13. Quy trình kiểm nghiệm mô tả trong hồ sơ tài liệu phải được thẩm định trong hoàn cảnh nhà xưởng và máy móc hiện có trước khi được phê duyệt để sử dụng cho kiểm nghiệm thường quy;
- 15.14. Cần có các tiêu chuẩn được phê duyệt phù hợp và ghi ngày tháng, bao gồm các phép thử định tính, định lượng, tạp chất, và chất lượng, 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. Cần có các tiêu chuẩn đối với nước, dung môi và thuốc thử (ví dụ như các acid và bazơ) sử dụng trong sản xuất.
- 15.15. Mỗi tiêu chuẩn đều phải được phê duyệt, ký, ghi ngày tháng và lưu giữ ở bộ phận kiểm tra chất lượng, bộ phận đảm bảo chất lượng hoặc trung tâm hồ sơ tài liệu. Các tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm và nguyên vật liệu bao gói được đề cập ở các khoản 15.18 - 15.21.
- 15.16. Có thể cần phải định kỳ sửa đổi lại các tiêu chuẩn để chúng phù hợp với các phiên bản mới của dược điển quốc gia hoặc các dược điển chính thức khác.
- 15.17. Cần phải có dược điển, các tiêu chuẩn tham khảo, phổ tham khảo và các tài liệu tham khảo khác trong phòng kiểm nghiệm.

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

- 15.18. Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu, bao bì sơ cấp và bao bì có in ấn nếu thích hợp cần có mô tả đối với nguyên vật liệu, trong đó có:
- a) tên được đặt (nếu có thể nêu cả tên INN) và mã số nội bộ;
 - b) tham chiếu đến chuyên luận của dược điển, nếu có
 - c) các yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép.
- Tùy thuộc vào yêu cầu của công ty, tiêu chuẩn có thể có thêm các thông tin khác, ví dụ như:
- a) nhà cung cấp và nhà sản xuất gốc của nguyên vật liệu;
 - b) một mẫu bao bì có in ấn;
 - c) hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;
 - d) điều kiện bảo quản và các thận trọng;
 - e) thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm nghiệm lại.

Nguyên vật liệu bao gói phải đạt tiêu chuẩn, và phải tương thích với nguyên liệu và/hoặc sản phẩm chứa trong đó. Nguyên vật liệu cần được kiểm tra về tiêu chuẩn chất lượng, các sai hỏng và tính chính xác của các dấu hiệu nhận dạng.

- 15.19. Hồ sơ tài liệu mô tả quy trình kiểm nghiệm phải nêu rõ tần suất quy định đối với việc định lượng lại mỗi nguyên liệu ban đầu, tùy thuộc vào tuổi thọ của chúng.

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

- 15.20. Cần có tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán 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

- 15.21. Tiêu chuẩn thành phẩm cần có:

- a) tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có;
- b) tên mỗi hoạt chất (và tên chung quốc tế không bị sở hữu - INN, nếu có);
- c) công thức hoặc tham chiếu công thức;
- d) mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói;
- e) hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;
- f) yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép;
- g) điều kiện bảo quản và các thận trọng nếu có;
- h) tuổi thọ.

Công thức gốc

- 15.22. Cần có công thức gốc được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm và mỗi cỡ lô sản xuất;

- 15.23. Công thức gốc 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 (tên INN nếu có), 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.
 - e) nêu địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu;
 - f) 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 (đặc biệt sau khi thay đổi sản phẩm), lắp đặt, hiệu chuẩn, vô trùng, sử dụng;
 - g) 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);
 - h) hướng dẫn đối với các kiểm tra trong quá trình sản xuất và các giới hạn tương ứng;
 - i) nếu cần, quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn và các điều kiện bảo quản đặc biệt;
 - j) những điều cần đặc biệt thận trọng.

Hướng dẫn đóng gói

15.24. 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 dây chuyền 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

- 15.25. Cần lưu giữ hồ sơ chế biến lô cho mỗi một lô sản xuất. Hồ sơ cần dựa trên những phân liên quan trong tiêu chuẩn gốc đã được duyệt hiện sử dụng. Phương pháp chuẩn bị hồ sơ cần được thiết kế sao cho tránh được những sai sót. (Nên sao chụp lại hoặc dùng các chương trình máy tính đã được thẩm định. Nên tránh việc chép tay lại các tài liệu đã được duyệt)
- 15.26. 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. Phải ghi chép lại việc kiểm tra này.
- 15.27. 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) số lô đang sản xuất;
 - c) ngày và giờ bắt đầu, ngày giờ thực hiện các công đoạn trung gian chính, và ngày giờ hoàn thành việc sản xuất;
 - d) tên người chịu trách nhiệm ở mỗi công đoạn sản xuất;
 - e) 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);
 - f) 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);
 - g) bất kỳ thao tác chế biến liên có quan nào, và những máy móc thiết bị chính được sử dụng;
 - h) các kiểm tra trong quá trình sản xuất đã thực hiện, chữ ký tắt của người thực hiện, và kết quả;
 - i) lượng sản phẩm có được ở mỗi công đoạn sản xuất trọng tâm (sản lượng), và những nhận xét hoặc giải thích về những sai lệch có ý nghĩa so với sản lượng dự kiến;
 - j) ghi chú về những sự cố đặc biệt, nêu rõ chi tiết, có chữ ký duyệt những sai lệch so với công thức gốc.

Hồ sơ đóng gói lô

- 15.28. 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. (Nêu sử dụng biện pháp sao chụp hoặc dùng các chương trình máy tính đã được thẩm định. Tránh chép tay lại các tài liệu đã được duyệt)
- 15.29. 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 việc kiểm tra đó.
- 15.30. Cần ghi chép lại những thông tin sau đây vào thời điểm thực hiện mỗi thao tác, cần ghi rõ ngày và tên người chịu trách nhiệm với chữ ký của người này hoặc mặt khẩu máy tính:
- tên sản phẩm, số lô, lượng bán thành phẩm chờ đóng gói, cũng như số lô và lượng thành phẩm dự kiến, lượng thành phẩm có được trong thực tế, và đối chiếu;
 - ngày và giờ thực hiện thao tác đóng gói;
 - tên người chịu trách nhiệm tiến hành các thao tác đóng gói;
 - chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở các bước chính;
 - các 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;
 - 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, và nếu cần, các hướng dẫn về việc bảo quản sản phẩm chưa đóng gói, hoặc hồ sơ ghi lại việc trả sản phẩm chưa đóng gói về khu vực bảo quản;
 - bất cứ khi nào có thể, lưu lại mẫu bao bì in sẵn, kể cả mẫu được duyệt để đem in, việc kiểm tra thường xuyên (nếu phù hợp) đối với số lô, ngày hết hạn và bất kỳ thông tin in thêm nào;
 - 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;
 - 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 thao tác chuẩn và hồ sơ ghi chép

- 15.31. Cần có các quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ ghi lại mỗi thao tác đã tiến hành hoặc, các kết luận đối với:

- (a) Việc lắp đặt và thẩm định máy móc thiết bị;
- (b) Các thiết bị phân tích và việc hiệu chuẩn thiết bị phân tích;
- (c) Việc bảo dưỡng, làm vệ sinh và khử trùng;
- (d) Những vấn đề cá nhân, bao gồm cả trình độ, đào tạo, trang phục và vệ sinh;
- (e) Việc theo dõi môi trường;
- (f) Việc kiểm soát côn trùng;
- (g) Khiếu nại;
- (h) Thu hồi;
- (i) Những trường hợp bị trả lại.

15.32. Cần có quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ về việc tiếp nhận nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói sơ cấp hoặc bao bì có in ấn.

15.33. 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.)

15.34. Cần có các quy trình thao tác chuẩn 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.

15.35. Cần có quy trình thao tác chuẩn cho mỗi loại thiết bị và dụng cụ (ví dụ: về việc sử dụng, hiệu chuẩn, vệ sinh, bảo dưỡng), các quy trình này phải được để gần máy móc thiết bị.

15.36. Cần có quy trình thao tác chuẩn cho việc lấy mẫu, trong đó chỉ rõ người được uỷ quyền lấy mẫu.

15.37. Hướng dẫn lấy mẫu cần có:

- a) phương pháp lấy mẫu và kế hoạch lấy mẫu;
- b) dụng cụ lấy mẫu;
- c) các thận trọng cần chú ý để tránh tạp nhiễm cho nguyên vật liệu hoặc làm mất phẩm chất nguyên vật liệu;
- d) lượng mẫu cần lấy;

- e) hướng dẫn việc chia nhỏ mẫu khi cần thiết;
 - f) loại bao bì dùng đựng mẫu, bao bì này dùng cho lấy mẫu vô trùng hay lấy mẫu thông thường và việc dán nhãn;
 - g) bất kỳ thận trọng đặc biệt cần lưu ý, đặc biệt đối với việc lấy mẫu nguyên vật liệu vô trùng hay độc hại.
- 15.38. Cần có quy trình thao tác chuẩn mô tả chi tiết hệ thống đánh số lô (mẻ), mục đích là để đảm bảo mỗi lô sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hay thành phẩm đều được nhận dạng bằng một số đặc trưng riêng.
- 15.39. Quy trình thao tác chuẩn cho việc đánh số lô áp dụng cho công đoạn chế biến và công đoạn đóng gói tương ứng phải liên quan đến nhau.
- 15.40. Quy trình thao tác chuẩn cho việc đánh số lô phải đảm bảo không sử dụng trùng lặp cùng một số lô; điều này áp dụng cho cả việc tái chế;
- 15.41. Phải ngay lập tức ghi lại việc đánh số lô, ví dụ vào ghi trong nhật ký sản xuất. Khi ghi chép ít nhất phải nêu rõ ngày ra số lô, nhận dạng sản phẩm và cỡ lô.
- 15.42. 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 phép thử đã tiến hành.
- 15.43. Hồ sơ phân tích ít nhất phải có các số liệu sau:
- a) tên nguyên vật liệu hay sản phẩm và dạng bào chế, nếu thích hợp;
 - b) số lô và nhà sản xuất và/hoặc nhà cung cấp, nếu thích hợp;
 - c) tham chiếu tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm liên quan;
 - d) kết quả kiểm nghiệm, kể cả các nhận xét và tính toán, và tham chiếu tiêu chuẩn (giới hạn);
 - e) ngày và số tham chiếu của thử nghiệm;
 - f) chữ ký tắt của người thực hiện phép thử;
 - g) ngày tháng và chữ ký tắt của người xác minh phép thử và tính toán, nếu thích hợp;
 - h) một tuyên bố rõ ràng cho đạt hoặc loại (hoặc các quyết định khác về tình trạng) và ngày tháng và chữ ký của người được giao trách nhiệm.
- 15.44. Cần có quy trình duyệt xuất hoặc loại bằng văn bản đối với nguyên vật liệu và sản phẩm, đặc biệt đối với việc xuất thành phẩm ra thị trường của người được uỷ quyền.
- 15.45. Cần lưu giữ hồ sơ sổ sách về việc phân phối mỗi lô sản phẩm theo trật tự, ví dụ để tạo điều kiện cho việc thu hồi lô sản phẩm khi cần.

- 15.46. Cần lưu giữ hồ sơ 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 nêu rõ ngày tháng và tên người thực hiện những công việc đó.
- 15.47. Việc sử dụng các máy móc thiết bị chính và quan trọng cũng như khu vực tiến hành chế biến sản phẩm cần được lưu hồ sơ thích hợp theo trật tự thời gian.
- 15.48. Cần có quy trình bằng văn bản giao trách nhiệm làm vệ sinh và khử trùng có mô tả với đủ chi tiết về lịch, phương pháp, thiết bị và vật liệu làm vệ sinh cũng như những cơ sở nhà xưởng và máy móc được làm vệ sinh. Những quy trình bằng văn bản này đó phải được thực hiện.

16. Thực hành tốt trong sản xuất

- 16.1. *Nguyên tắc.* Các thao tác sản xuất phải được thực hiện theo quy trình đã định đúng với giấy phép sản xuất và lưu hành, mục đích là để có được những sản phẩm có chất lượng yêu cầu.

Quy định chung

- 16.2. Việc xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm, ví dụ 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.
- 16.3. Cần hết sức tránh những sai lệch so với quy trình hoặc hướng dẫn. Nếu có xảy ra sai lệch, thì sai lệch đó cần phải được thực hiện theo quy trình đã duyệt. Sai lệch phải có sự phê duyệt bằng văn bản của người có trách nhiệm, với sự tham gia của bộ phận kiểm tra chất lượng, nếu thích hợp.
- 16.4. Cần tiến hành kiểm tra về sản lượng và cân đối số lượng khi cần để đảm bảo không có sự khác biệt so với giới hạn cho phép.
- 16.5. Thao tác trên các sản phẩm khác nhau không nên tiến hành đồng thời hoặc liên tiếp trong cùng phòng trừ khi không có nguy cơ lẫn lộn hoặc nhiễm chéo.
- 16.6. 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 và dây chuyền đóng gói đang 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. Trong một số trường hợp có thể cũng cần phải ghi lại tên của sản phẩm được chế biến trước đó.

- 16.7. Việc ra vào nhà xưởng sản xuất nên hạn chế chỉ nhân viên có thẩm quyền mới được ra vào.
- 16.8. 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 dược phẩm.
- 16.9. Các biện pháp kiểm tra trong quá trình sản xuất thường được thực hiện trong khu vực sản xuất. Việc thực hiện các kiểm tra này không được có ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm đang chế biến hoặc sản phẩm khác (ví dụ gây nhiễm chéo hay lẫn lộn)

Đề phòng nhiễm chéo và nhiễm khuẩn trong sản xuất

- 16.10. Khi nguyên vật liệu và sản phẩm khô được sử dụng trong sản xuất, cần đặc biệt thận trọng tránh tạo ra và phân tán bụi. Cần có thiết bị và biện pháp kiểm soát không khí thích hợp (ví dụ khí cấp và khí thải phải đạt chất lượng phù hợp)
- 16.11. Cần tránh để một nguyên liệu ban đầu hoặc một sản phẩm nhiễm vào 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, tiểu phân, 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 côn trùng xâm nhập, 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 ví dụ như 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 tiêm truyền hoặc dùng trên các vết thương hở, và những sản phẩm dùng với liều lớn và/hoặc lâu dài.
- 16.12. Cần tránh nhiễm chéo bằng các biện pháp kỹ thuật và tổ chức phù hợp, ví dụ:
 - a) sản xuất ở các khu vực khép kín và riêng biệt (có thể cần thiết cho những sản phẩm như penicillin, vaccine sống, các chế phẩm vi khuẩn sống và một số sinh phẩm khác);
 - b) tiến hành sản xuất theo chiến dịch (tách biệt bằng thời gian) sau đó được làm vệ sinh thích đáng theo quy trình làm vệ sinh đã được thẩm định;
 - c) có các chốt gió phù hợp, chênh lệch áp suất, hệ thống cấp và thải không khí;
 - d) 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;

- e) mặc trang phục bảo hộ ở những khu vực chế biến các sản phẩm; hoặc nguyên liệu;
- f) sử dụng các quy trình làm vệ sinh và khử trùng đã được đánh giá về hiệu quả;
- g) sử dụng một “hệ thống khép kín” trong sản xuất;
- h) kiểm tra dư chất;
- i) sử dụng nhãn ghi tình trạng sạch trên máy móc.

16.13. Cần kiểm tra định kỳ các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của chúng theo các quy trình thao tác chuẩn.

16.14. Môi trường tại những khu vực chế biến các sản phẩm nhạy cảm cần được giám sát định kỳ (ví dụ theo dõi vi sinh vật và tiểu phân nếu phù hợp).

Thao tác chế biến

16.15. Trước khi bắt đầu bất kỳ thao tác chế biến nào, cần tiến hành các bước đảm bảo là khu vực làm việc và máy móc thiết bị được sạch và không có bất kỳ nguyên liệu ban đầu, sản phẩm, sản phẩm dư, nhãn hoặc tài liệu không cần thiết cho thao tác sắp diễn ra.

16.16. Cần tiến hành và ghi lại tất cả các kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm soát môi trường.

16.17. Cần có, phương tiện chỉ ra những sai sót của máy móc hoặc dịch vụ cấp cho máy móc (ví dụ nước, khí). Máy móc bị hỏng phải ngừng sử dụng cho tới khi hư hỏng được khắc phục. Sau khi sử dụng, máy móc thiết bị sản xuất phải được làm vệ sinh ngay theo các quy trình chi tiết bằng văn bản và bảo quản ở điều kiện sạch và khô trong khu vực riêng biệt sao cho tránh bị tạp nhiễm.

16.18. Giới hạn thời gian bảo quản máy móc thiết bị từ sau khi làm vệ sinh đến trước khi sử dụng phải được nêu rõ và dựa trên số liệu rõ ràng.

16.19. Bao bì để đóng thuốc phải được làm sạch trước khi đóng thuốc. Cần chú ý tránh và loại sạch mọi yếu tố gây tạp nhiễm, ví dụ như mảnh vỡ của thủy tinh, hoặc các mảnh kim loại.

16.20. Cần ghi chép và điều tra mọi sai lệch đáng kể so với sản lượng dự kiến.

16.21. Cần kiểm tra để đảm bảo rằng các ống dẫn và các máy móc thiết bị sử dụng để chuyển sản phẩm từ khu vực này sang khu vực kia được tiếp nối đúng cách.

16.22. Ống dẫn nước cất hoặc nước khử i-on và các đường ống nước khác, nếu có, phải được làm vệ sinh và bảo quản theo đúng quy trình thao tác bằng văn bản trong đó nêu chi tiết các giới hạn về vi sinh vật và biện pháp cần tiến hành khi giới hạn này không đạt.

- 16.23. Máy móc và dụng cụ đo lường, cân, ghi chép, và kiểm soát phải được bảo dưỡng và hiệu chuẩn theo định kỳ nhất định và việc bảo dưỡng, hiệu chuẩn phải được lưu hồ sơ. Để đảm bảo máy móc thiết bị hoạt động đạt yêu cầu, cần kiểm tra khả năng thực hiện thử nghiệm của dụng cụ hàng ngày hoặc trước khi dùng. Cần nêu rõ ngày hiệu chuẩn và bảo dưỡng và ngày cần hiệu chuẩn lại, tốt nhất là ghi ngay trên nhãn dán trên thiết bị.
- 16.24. Các thao tác sửa chữa và bảo dưỡng không được gây nguy hiểm cho chất lượng sản phẩm.

Thao tác đóng gói

- 16.25. Khi đang lập chương trình cho các thao tác đóng gói, cần đặc biệt chú ý giảm tối đa nguy cơ gây nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc bị tráo đổi. Các sản phẩm khác nhau không nên được đóng gói trong những khu vực gần nhau, trừ khi có vách ngăn cơ học hoặc một hệ thống ngăn cách nào khác có mức đảm bảo tương đương.
- 16.26. Trước khi bắt đầu thao tác đóng gói, cần có các bước kiểm tra để đảm bảo là khu vực làm việc, dây chuyền đóng gói, máy in, và các máy móc thiết bị khác đã sạch và không có sản phẩm, nguyên vật liệu hay tài liệu dùng trước đó mà không cần cho thao tác hiện thời. Việc dọn quang dây chuyền cần tiến hành theo đúng quy trình phù hợp và danh mục kiểm tra, và phải được lưu hồ sơ.
- 16.27. Tên và số lô của sản phẩm đang được xử lý trên dây chuyền phải được treo ở mỗi điểm hoặc dây chuyền đóng gói.
- 16.28. Thông thường, việc dán nhãn phải đi liền với việc đóng thuốc và gắn xi càng nhanh càng tốt. Nếu chưa dán nhãn ngay được cần thực hiện quy trình phù hợp để đảm bảo không xảy ra lẫn lộn hoặc dán nhãn nhầm.
- 16.29. Cần kiểm tra và ghi lại tính chính xác khi in ấn (ví dụ in mã số và ngày hết hạn) được thực hiện riêng biệt hoặc trong khi đóng gói. Cần chú ý việc in bằng tay, phải kiểm tra lại theo định kỳ phù hợp.
- 16.30. Cần đặc biệt thận trọng khi dùng nhãn đã cắt rời và khi thực hiện in đè ở ngoài dây chuyền và trong các thao tác đóng gói tay. Thường nên sử dụng cuộn nhãn cắt khi dán để tránh lẫn lộn. Dùng phương pháp kiểm tra nhãn bằng thiết bị điện tử tự động ngay trên dây chuyền sẽ giúp ích trong việc ngăn ngừa lẫn lộn, nhưng cần kiểm tra để đảm bảo rằng máy đọc mã, máy đếm nhãn hoặc các thiết bị điện tử tương tự khác hoạt động chính xác. Khi nhãn được dán bằng tay, cần thực hiện các kiểm tra trong quá trình thường xuyên hơn.

- 16.31. Những thông tin được in hoặc dập trên bao bì đóng gói phải rõ ràng, khó phai hoặc khó tẩy xoá.
- 16.32. Kiểm tra thường xuyên sản phẩm trên dây chuyền trong khi đóng gói ít nhất phải bao gồm việc kiểm tra đối với:
- a) hình thức chung của bao gói;
 - b) xem việc đóng gói có hoàn thiện không;
 - c) xem có dùng đúng sản phẩm và bao gói không;
 - d) xem việc in đề có đúng không;
 - e) máy giám sát trên dây chuyền có hoạt động chính xác không.
- Mẫu đã lấy ra khỏi dây chuyền đóng gói không được để trở lại.
- 16.33. Những sản phẩm có liên quan đến một sự cố bất thường trong đóng gói chỉ được đưa trở lại quy trình sau khi đã qua kiểm tra, điều tra đặc biệt và được người có thẩm quyền cho phép. Cần có hồ sơ chi tiết về thao tác này.
- 16.34. Những khác biệt có ý nghĩa hoặc bất thường trong việc đối chiếu lượng sản phẩm chờ đóng gói và bao bì có in ấn, với số lượng đơn vị thành phẩm, cần được điều tra, cân nhắc thoả đáng và ghi hồ sơ trước khi cho xuất lô.
- 16.35. Khi hoàn thành thao tác đóng gói, mọi nguyên liệu bao gói đã in số lô mà chưa dùng đến đều phải huỷ, việc huỷ bỏ phải được ghi hồ sơ. Nếu bao bì in sẵn chưa có số lô được trả về thì phải theo một quy trình trong đó quy định rõ các kiểm tra cần thực hiện trước khi trả lại nguyên vật liệu chưa dùng về kho.

17. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng

- 17.1. 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. 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.
- 17.2. Tính độc lập của bộ phận kiểm tra chất lượng so với bộ phận sản xuất được coi là yêu cầu cơ bản.
- 17.3. Mỗi nhà sản xuất (chủ sở hữu giấy phép sản xuất) đều phải có bộ phận kiểm tra chất lượng. Bộ phận kiểm tra chất lượng cần phải độc lập với các bộ phận 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. Các yêu cầu cơ bản đối với kiểm tra chất lượng như sau:

- (a) 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;
- (b) 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;
- (c) Phải thực hiện việc thẩm định;
- (d) 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;
- (e) Thành phẩm phải có chứa các 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;
- (f) 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, việc đánh giá những sai lệch so với quy trình đã định;
- (g) 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. Ở một số nước, bằng luật định, người ta quy định việc xuất lô phải là nhiệm vụ của người được uỷ quyền của bộ phận sản xuất và người được uỷ quyền của bộ phận kiểm tra chất lượng;
- (h) Cần lưu giữ đủ lượng mẫu 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.

17.4. 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, đánh giá, duy trì và bảo quản chất chuẩn, 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, và tham gia giám sát môi trường. 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.

- 17.5. 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, 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.
- 17.6. Nhân viên bộ phận kiểm tra chất lượng phải tiếp cận được khu vực sản xuất để lấy mẫu và điều tra, nếu cần.

Kiểm soát nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm

- 17.7. Tất cả các phép thử phải theo các hướng dẫn trong các quy trình thử nghiệm bằng văn bản có liên quan đối với mỗi nguyên vật liệu và sản phẩm. Kết quả phải được giám sát viên kiểm tra lại trước khi nguyên vật liệu hay sản phẩm được xuất hay bị loại.
- 17.8. Mẫu lấy phải đại diện cho lô nguyên vật liệu được lấy mẫu theo đúng quy trình bằng văn bản đã được duyệt.
- 17.9. Việc lấy mẫu phải được thực hiện sao cho tránh được tạp nhiễm hoặc các tác động bất lợi khác đối với chất lượng. Những thùng hàng được lấy mẫu phải được đánh dấu và niêm phong lại cẩn thận sau khi lấy mẫu.
- 17.10. Cần thận trọng khi lấy mẫu để tránh gây tạp nhiễm hay lẫn lộn cho nguyên vật liệu được lấy mẫu hoặc khiến nó gây tạp nhiễm hoặc lẫn lộn cho những nguyên vật liệu khác. Tất cả dụng cụ lấy mẫu có tiếp xúc với nguyên vật liệu phải sạch. Phải đặc biệt thận trọng với một số loại nguyên vật liệu đặc biệt nguy hiểm hoặc có hoạt lực mạnh.
- 17.11. Dụng cụ lấy mẫu phải được làm vệ sinh và nếu cần phải được vô trùng trước và sau mỗi lần sử dụng, dụng cụ lấy mẫu phải được bảo quản riêng không cùng chỗ với các thiết bị kiểm nghiệm khác.
- 17.12. Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn mang những thông tin sau:
 - a) tên nguyên vật liệu được lấy mẫu;
 - b) số lô hoặc mẻ;
 - c) số của thùng hàng từ đó mẫu được lấy;
 - d) số mẫu lấy;
 - e) chữ ký của người lấy mẫu; và
 - f) ngày lấy mẫu.

17.13. Những kết quả không đạt thu được khi kiểm nghiệm nguyên vật liệu hoặc sản phẩm cần được điều tra theo một quy trình đã được duyệt. Cần lưu hồ sơ về vấn đề này.

Yêu cầu thử nghiệm

Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói

17.14. Trước khi cho xuất một nguyên liệu ban đầu hay nguyên vật liệu bao gói cho sử dụng, trường phòng kiểm tra chất lượng phải đảm bảo rằng nguyên vật liệu đó đã được kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn về định tính, nồng độ, độ tinh khiết và các chỉ tiêu chất lượng khác.

17.15. Mỗi thùng hàng nguyên liệu ban đầu phải được lấy mẫu để kiểm tra định tính (xem thêm khoản 14.14).

17.16. Mỗi lô (mẻ) nguyên vật liệu bao gói có in ấn phải được kiểm tra sau khi nhận.

17.17. Thay vì nhà sản xuất tiến hành kiểm nghiệm, có thể chấp nhận phiếu kiểm nghiệm của nhà cung cấp, với điều kiện là nhà sản xuất phải xác định được độ tin cậy của các kiểm nghiệm của nhà cung cấp thông qua việc thẩm định kết quả kiểm nghiệm của nhà cung cấp theo định kỳ phù hợp (xem khoản 8.8 và 8.9) và thông qua việc kiểm tra cơ sở thực tế để đánh giá năng lực của nhà cung cấp. (Điều này không ảnh hưởng tới khoản 17.15). Phiếu kiểm nghiệm phải là bản gốc (không phải bản chụp) hoặc nếu không thì phải đảm bảo về tính pháp lý của chúng. Phiếu kiểm nghiệm ít nhất phải có các thông tin sau:

- a) đặc điểm nhận dạng (tên và địa chỉ) của nhà cung cấp đã cấp phiếu;
- b) chữ ký của cán bộ có thẩm quyền, và công bố về trình độ của người đó;
- c) tên của nguyên vật liệu được kiểm nghiệm;
- d) số lô của nguyên vật liệu được kiểm nghiệm;
- e) tiêu chuẩn và phương pháp sử dụng;
- f) kết quả kiểm nghiệm
- g) ngày kiểm nghiệm.

Kiểm tra trong quá trình sản xuất

17.18. Hồ sơ về kiểm tra trong quá trình sản xuất phải được lưu giữ và trở thành một phần trong hồ sơ lô (xem khoản 15.25).

Thành phẩm

17.19.Đối với mỗi lô thành phẩm, cần phải xác định bằng biện pháp kiểm nghiệm phù hợp rằng sản phẩm thoả mãn các tiêu chuẩn thành phẩm trước khi được xuất.

17.20.Những sản phẩm không đạt tiêu chuẩn quy định hoặc bất kỳ tiêu chí chất lượng phù hợp nào đều phải bị loại.

Xem xét hồ sơ lô

17.21.Hồ sơ sản xuất và kiểm nghiệm phải được xem xét, việc này là một hoạt động nằm trong quy trình phê duyệt để xuất lô sản phẩm. Bất kỳ sai lệch hoặc không đáp ứng tiêu chuẩn nào của lô đó cũng phải được điều tra thấu đáo. Nếu cần việc điều tra phải mở rộng sang các lô khác của cùng sản phẩm và cả các sản phẩm khác có thể có liên quan đến sự sai hỏng hoặc thiếu sót đó. Cần lập hồ sơ điều tra trong đó có nêu kết luận và biện pháp tiếp theo.

17.22.Mẫu lưu của mỗi lô thành phẩm phải được lưu giữ cho tới sau khi hết hạn sử dụng ít nhất một năm. Thành phẩm thường phải được lưu trong bao bì ngoài và bảo quản trong điều kiện khuyến cáo. Nếu bao bì ngoài đặc biệt lớn, có thể lưu mẫu nhỏ hơn trong các bao bì phù hợp. Mẫu lưu của hoạt chất phải được lưu giữ cho tới ít nhất một năm sau khi hết hạn sử dụng của thành phẩm tương ứng. Các nguyên liệu ban đầu khác (không phải là dung môi, khí và nước), phải được lưu tối thiểu hai năm nếu độ ổn định của chúng cho phép. Mẫu lưu của nguyên liệu và sản phẩm phải đủ cho ít nhất hai lần kiểm nghiệm lại đầy đủ tất cả các chỉ tiêu.

Nghiên cứu độ ổn định

17.23.Bộ phận kiểm tra chất lượng phải đánh giá chất lượng và độ ổn định của thành phẩm được và nếu cần thì của cả nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian.

17.24.Bộ phận kiểm tra chất lượng phải thiết lập được ngày hết hạn và các tiêu chuẩn về tuổi thọ dựa trên cơ sở các thử nghiệm về độ ổn định liên quan đến điều kiện bảo quản.

17.25.Cần xây dựng và thực hiện một chương trình bằng văn bản cho việc xác định độ ổn định lâu dài, chương trình cần có các yếu tố như:

- a) mô tả đầy đủ về thuốc được nghiên cứu độ ổn định;
- b) bộ tiêu chí thử nghiệm đầy đủ và phương pháp thử nghiệm, có mô tả tất cả phép thử về hoạt lực, độ tinh khiết, các đặc tính vật lý và các dẫn chứng có trong hồ sơ tài liệu cho thấy những thử nghiệm này chứng minh được độ ổn định;

- c) quy định có đủ số lượng lô nghiên cứu;
- d) lịch thử nghiệm cho mỗi thuốc;
- e) quy định điều kiện bảo quản đặc biệt;
- f) quy định việc lưu đủ mẫu; và
- g) tóm tắt tất cả các số liệu thu được, kể cả việc đánh giá và kết luận nghiên cứu.

17.26. Độ ổn định cần được xác định trước khi cho lưu hành sản phẩm và sau khi có những thay đổi đáng kể đối với quy trình sản xuất, máy móc thiết bị, nguyên vật liệu bao gói, vv...

PHẦN 2: THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU

18. HOẠT CHẤT DƯỢC DỤNG

Thuyết minh

Do có sự khác biệt cơ bản giữa sản xuất hoạt chất dược dụng và sản xuất thành phẩm dược, nên việc áp dụng nghiêm ngặt các nguyên tắc GMP được đặt ra trong phần chính của hướng dẫn này không phải lúc nào cũng là thực tế hoặc cần thiết. Hướng dẫn bổ sung này đưa ra các quy trình và cách thực hành mà các nhà sản xuất nên thực hiện để đảm bảo các phương pháp, cơ sở vật chất và các biện pháp kiểm tra chất lượng dùng trong sản xuất hoạt chất dược dụng được thực thi và quản lý sao cho có được những sản phẩm có chất lượng và độ tinh khiết phù hợp với mục đích sử dụng của chúng trong thành phẩm thuốc .

Những vấn đề quan tâm chung

18.1. Trong sản xuất các hoạt chất dược dụng, biện pháp quản lý tổng thể là rất cần thiết để đảm bảo chất lượng đạt ở mức cao. Các thao tác tùy tiện không được phép xảy ra trong sản xuất các chất sẽ được sử dụng để cứu người, hay phục hồi và nâng cao sức khỏe.

18.2. Các nguyên tắc thực hành trong sản xuất hoạt chất dược dụng được khuyến nghị ở các phần sau đây. Việc tuân thủ nghiêm túc các nguyên tắc thực hành này, cùng với việc tiến hành một số bước kiểm tra kể từ khi bắt đầu tới cuối chu kỳ sản xuất sẽ đóng góp rất lớn cho việc sản xuất ra các lô hoạt chất dược dụng có chất lượng cao và đồng đều.

18.3. Nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm đối với chất lượng các hoạt chất dược dụng được sản xuất ra. Chỉ riêng nhà sản xuất là có thể tránh được những sai lầm và phòng ngừa được những rắc rối bằng cách cẩn trọng đúng mức trong cả sản xuất lẫn kiểm tra chất lượng. Việc tuân thủ GMP phải được chứng minh đầy đủ ngay từ bước đầu tiên khi việc chế biến nguyên liệu ban đầu có ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng của hoạt chất dược dụng. Bước này cần phải được xác định đối với từng trường hợp bằng sự thống nhất giữa nhà sản xuất và cơ quan có thẩm quyền.

18.4. Các nguyên tắc thực hành tốt đề ra sau đây nên được coi là các chỉ dẫn chung; bất cứ khi nào thấy cần thiết, các nguyên tắc này có thể được vận dụng linh hoạt để đáp ứng từng nhu cầu riêng biệt với điều kiện là vẫn đảm bảo các tiêu chuẩn đã định về chất lượng của hoạt chất dược dụng. Các nguyên tắc thực hành tốt dự kiến áp dụng cho các quy trình sản xuất (kể cả đóng gói và dán nhãn) dùng trong sản xuất hoạt chất dược dụng.

18.5. Đôi khi một số hãng hợp tác với nhau trong sản xuất một hoạt chất được dụng (kể cả đóng gói và dán nhãn). Cũng có thể xảy ra trường hợp một hoạt chất được dụng đã được sản xuất, đóng gói và dán nhãn, nhưng lại được đóng gói và/hoặc dán nhãn lại và mang một tên mới. Những quy trình như vậy là một phần trong thao tác sản xuất, cho nên chúng vẫn phải được thực hiện theo các hướng dẫn tương ứng nêu sau đây.

18.6. Các nguyên tắc thực hành nêu ra dưới đây nhằm mục đích để áp dụng cho hoạt chất được dụng dùng trong các chế phẩm cả cho người và cho thú y.

Nhân sự

18.7. Mỗi công ty phải tuyển dụng những nhân viên có trình độ và năng lực cần thiết cho sản xuất và kiểm tra chất lượng hoạt chất được dụng. Cần có đủ số lượng nhân viên với chuyên môn, trình độ kỹ thuật và kinh nghiệm thực tế phù hợp với công việc của họ.

18.8. Công ty phải có một cơ cấu tổ chức trình bày dưới dạng sơ đồ. Trách nhiệm của từng người được ghi rõ trong các hướng dẫn bằng văn bản để đảm bảo không có sự chồng chéo cũng như kẽ hở. Mỗi nhân viên không nên được giao quá nhiều trách nhiệm khiến có thể gây ra nguy cơ đối với chất lượng.

18.9. Nhân viên ở mọi cấp đều phải được đào tạo đầy đủ về nhiệm vụ và trách nhiệm mà họ được giao.

18.10. Cần có biện pháp để đảm bảo rằng không một ai đang mắc bệnh truyền nhiễm hay có vết thương hở ở những bộ phận để trần của cơ thể được tham gia vào bất kỳ công đoạn nào có tiếp xúc trực tiếp với hoạt chất được dụng.

Nhà xưởng

18.11. Nhà xưởng phải được xây dựng phù hợp, kể cả khu vực có chứa các bồn để hở. Nhà xưởng phải tạo ra một môi trường phù hợp cho các thao tác sản xuất và phải thích hợp về kích cỡ với mục đích sử dụng. Nhà xưởng không được góp phần tạo ra sự lộn xộn hay tạp nhiễm cho hoạt chất được dụng, bất kể trong thực tế hay chỉ là nguy cơ. Cách bố trí phải phù hợp với trình tự hợp lý của công việc.

18.12. Đối với các mục đích đặc biệt, ví dụ như sản xuất sản phẩm vô trùng và một số loại kháng sinh, hóa môn và các chất kim tế bào, cần có những khu vực kín riêng biệt, với hệ thống xử lý không khí hoàn toàn tách biệt.

18.13. Để duy trì điều kiện làm việc đạt tiêu chuẩn vệ sinh, nhà xưởng phải có khu vực thay quần áo, rửa tay và vệ sinh, cũng như khu vực ăn uống và hút thuốc.

Máy móc thiết bị

18.14. Máy móc, thiết bị sản xuất phải được thiết kế, lắp đặt, định vị và bảo dưỡng sao cho:

(a) phù hợp với mục đích sử dụng;

(b) dễ làm vệ sinh;

(c) hạn chế tối đa tạp nhiễm cho sản phẩm và bao bì trong khi sản xuất; và

(d) tạo điều kiện cho việc tiến hành các thao tác có hiệu quả, và nếu cần, đã được thẩm định và đáng tin cậy.

18.15. Thiết bị sản xuất và kiểm nghiệm phải được làm vệ sinh, vô trùng khi cần thiết, sử dụng và bảo dưỡng theo đúng các văn bản hướng dẫn cụ thể. Đối với các thiết bị dùng cho nhiều sản phẩm khác nhau, trước khi sản xuất một sản phẩm khác cần phải làm vệ sinh kỹ lưỡng và kiểm tra độ sạch. Cần lưu giữ các hồ sơ phù hợp về các quy trình này.

18.16. Nếu cần, thiết bị dùng trong sản xuất và kiểm nghiệm phải được chứng minh là đủ khả năng thực hiện các quy trình dự kiến.

18.17. Cần có các hệ thống giám sát quy trình khi cần. Thiết bị cân đo, ghi chép và kiểm tra phải được hiệu chuẩn và kiểm tra định kỳ bằng các phương pháp phù hợp. Cần lưu giữ các hồ sơ phù hợp về các kiểm tra nói trên.

18.18. Những thiết bị hỏng cần được dán nhãn ngay lập tức, ghi rõ là bị hỏng và phải được sửa chữa hoặc chuyển đi ngay khi có thể. Việc bảo dưỡng kỹ thuật và sửa chữa phải được ghi trong hồ sơ.

Vệ sinh

18.19. Cần có chương trình làm vệ sinh bằng văn bản. Trong đó cần bao gồm các quy trình làm vệ sinh đã được thẩm định đối với nhà xưởng và trang thiết bị, tiêu chuẩn chất lượng đối với nước, hướng dẫn vệ sinh trong sản xuất và xử lý hàng hoá, và các chỉ dẫn liên quan đến sức khoẻ, thực hành vệ sinh, trang phục của nhân viên và quy trình xử lý đối với chất thải và các chất dư không còn sử dụng được.

18.20. Chương trình làm vệ sinh phải được thực hiện; và được nhắc nhở thường xuyên cho những nhân viên có liên quan cũng như được nhấn mạnh trong các chương trình đào tạo liên tục cho nhân viên.

18.21. Cần thực hiện mặc quần áo bảo hộ và các trang bị bảo hộ lao động khác phù hợp với các quy trình sản xuất đang tiến hành.

18.22. Ăn, hút thuốc và các hoạt động thiếu vệ sinh khác không được phép diễn ra trong khu vực sản xuất.

Hồ sơ tài liệu

Công thức gốc

18.23. Cần có các hướng dẫn bằng văn bản cho mỗi công đoạn sản xuất, bảo quản và kiểm tra chất lượng, các hướng dẫn phải được cập nhật khi cần thiết.

18.24. Cần có một công thức gốc bằng văn bản, trong đó ghi rõ các nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói (ghi rõ chất lượng và số lượng), cũng như chi tiết các quy trình sản xuất và kiểm tra chất lượng cho mỗi hoạt chất được dụng. Nếu được, cần soạn thảo một công thức gốc cho mỗi cỡ lô chuẩn.

18.25. Những người có thẩm quyền và có kinh nghiệm trong sản xuất và kiểm tra chất lượng cần phải chịu trách nhiệm về nội dung cũng như việc phân phát các hướng dẫn và công thức gốc. Các tài liệu này cần được ký đầy đủ và ghi ngày tháng.

18.26. Công thức gốc đã hết hiệu lực cần được thu hồi và lưu giữ để tham khảo. Khi chuẩn bị các bản chụp công thức gốc phải tránh không để xảy ra các lỗi sao chụp.

18.27. Trong một số trường hợp nhất định, ví dụ như đợt sản xuất đầu tiên ngay sau khi sản xuất thử nghiệm, có thể cần phải sửa chữa lại công thức gốc. Bất kỳ một sửa đổi nào cũng cần phải được phê duyệt chính thức và có chữ ký của (những) người có thẩm quyền. Tài liệu đã sửa chữa cần được nhanh chóng thay thế bằng công thức gốc mới được soạn thảo lại.

Hồ sơ lô

18.28. Bộ hồ sơ lô phải được hoàn tất trong khi sản xuất mỗi lô sản phẩm trung gian và hoạt chất được dụng. Trong đó cần bao gồm một số phần liên quan đến công thức gốc và các thông tin sau đây

- a) tên sản phẩm (tên chung quốc tế không bị sở hữu, nếu có) hoặc công đoạn và cỡ cũng như số lô;
- b) ngày của từng công đoạn sản xuất;
- c) chi tiết sản xuất, kể cả thông tin về thiết bị sử dụng chính và sản lượng;
- d) số lô hoặc số tham khảo (hoặc số kiểm nghiệm), nếu có, của nguyên liệu ban đầu sử dụng trong sản xuất;
- e) ghi chép về những kiểm tra trong quá trình sản xuất và kết quả thu được;
- f) chi tiết về bất kỳ sai lệch nào so với công thức gốc và chữ ký duyệt của người có thẩm quyền (bất kỳ một sai lệch không biết trước nào cũng đều phải được điều tra về những khía cạnh liên quan đến chất lượng sản phẩm);
- g) các nguyên vật liệu thu hồi và quy trình áp dụng;

- h) chữ ký tắt của nhân viên vận hành và chữ ký của người chịu trách nhiệm về các thao tác sản xuất, ngày ký.
- i) tất cả các hồ sơ phân tích liên quan đến lô, hoặc số tham chiếu giúp truy cập lại sau này;
- j) quyết định cho xuất hoặc loại một lô, có ngày tháng và chữ ký của người chịu trách nhiệm về quyết định đó;
- k) việc rà soát hồ sơ sản xuất (xem phần 16.15)

18.29. Trong trường hợp cần phải sản xuất và kiểm tra chất lượng theo hợp đồng, điều này cần được nêu rõ trong hồ sơ lô.

18.30. Có thể ghi lại số liệu bằng các hệ thống điện toán xử lý số liệu hoặc bằng phương pháp chụp hình hay các phương tiện đáng tin cậy khác. Cần có công thức gốc và quy trình thao tác chuẩn chi tiết liên quan đến những hệ thống này và cần phải kiểm tra độ chính xác của các số liệu ghi chép. Nếu hồ sơ được quản lý bằng phương pháp xử lý số liệu điện toán, chỉ những người có thẩm quyền mới được nhập hoặc thay đổi số liệu, và cần phải ghi lại những phần thay đổi hay xoá bỏ; nên hạn chế việc truy cập bằng cách dùng mật khẩu hoặc biện pháp khác, và việc nhập các số liệu quan trọng cần phải được kiểm tra một cách độc lập. Hồ sơ lô được lưu giữ trên máy tính cần phải được bảo vệ bằng cách chuyển sang các đĩa từ, vi phim, bản in, hoặc các cách khác. Điều đặc biệt quan trọng là trong thời gian lưu giữ, số liệu phải luôn sẵn sàng khi cần.

Lưu giữ hồ sơ và mẫu đối chiếu

18.31. Cần lưu giữ hồ sơ sao cho có thể truy ngược lại các hoạt động liên quan đến việc sản xuất và kiểm nghiệm các hoạt chất được dụng.

18.32. Hồ sơ và mẫu đối chiếu của hoạt chất được dụng và sản phẩm trung gian nếu có, cần phải được lưu giữ ít nhất sau ngày hết hạn của thành phẩm một năm, hoặc tới một ngày đã định nếu không quy định cụ thể ngày hết hạn.

Sản xuất

Quy trình chế biến

18.33. Cần tiến hành chế biến theo đúng công thức gốc.

18.34. Cần xác định những công đoạn quan trọng đối với chất lượng hoạt chất được dụng và thẩm định quy trình áp dụng cho các công đoạn đó.

18.35. Việc chế biến phải được sự giám sát và thực hiện bởi những người có năng lực.

18.36. Trong khi chế biến, các thùng, bồn chứa và các thiết bị chính cần phải được dán nhãn hoặc nhận dạng rõ ràng bằng tên sản phẩm và số lô.

18.37. Phải có những thông tin về hoạt động hàng ngày ở mỗi bộ phận chế biến cùng với hồ sơ lô.

Nguyên liệu ban đầu

18.38. Nguyên liệu ban đầu phải được nhận, biệt trữ, lấy mẫu, định tính, kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn, xuất hoặc loại, bảo quản, dán nhãn và cấp phát theo các hướng dẫn bằng văn bản.

18.39. Một số nguyên liệu ban đầu có thể không phải kiểm nghiệm do tính chất nguy hiểm (ví dụ như pentachloride phốt pho, hoặc dimethyl sulfate). Trường hợp này có thể chấp nhận được nếu đã có phiếu kiểm nghiệm lô của công ty cung cấp, có lý do về an toàn và những lý do thích đáng khác.

Sản phẩm trung gian

18.40. Khi cần thiết, sản phẩm trung gian phải được kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn và dán nhãn/ định dạng rõ ràng và bảo quản đúng cách.

Hoạt chất dược dụng

18.41. Mỗi lô hoạt chất dược dụng thành phẩm phải đạt các tiêu chuẩn đã xác lập về chất lượng, độ tinh khiết, định tính và hoạt lực, kể cả các tiêu chuẩn đối với các phép thử và giới hạn chất dư của dung môi và các chất phản ứng khác nếu cần thiết.

18.42. Trong sản xuất hoạt chất dược dụng vô trùng, có thể áp dụng phần 20 ("Dược phẩm vô trùng") cho các công đoạn mà trong đó quy trình chế biến có ảnh hưởng quan trọng đến các thuộc tính về chất lượng của thành phẩm dược.

Đóng gói

18.43. Cần thận trọng khi lựa chọn nguyên liệu bao gói cho hoạt chất dược dụng. Nguyên liệu bao gói không được có tác dụng có hại cho chất dược đóng gói, và phải bảo vệ được hoạt chất, tránh những ảnh hưởng từ bên ngoài và tránh tạp nhiễm. Cần có các tiêu chuẩn bao bì phù hợp được ban hành bằng văn bản.

18.44. Cần chú ý ở tất cả các công đoạn để tránh sai sót về đóng gói. Cần áp dụng quy trình phù hợp để bảo vệ chất lượng sản phẩm khi được đóng gói và để đảm bảo là đã dán đúng nhãn trên thùng chứa.

18.45. Thùng chứa cần được đánh dấu rõ ràng bằng những thông tin sau:

- a) tên sản phẩm;

- b) chất lượng, nếu có yêu cầu;
- c) số lô;
- d) ngày hết hạn và ngày kiểm tra lại, nếu được yêu cầu rõ;
- e) các cảnh báo, nếu cần;
- f) điều kiện bảo quản, nếu có yêu cầu; và
- g) tên nhà sản xuất và nhà phân phối.

Kiểm tra chất lượng

18.46. Mỗi nhà sản xuất phải có một bộ phận kiểm tra chất lượng độc lập, trưởng bộ phận này chịu trách nhiệm trực tiếp với lãnh đạo của công ty. Trách nhiệm chính của bộ phận kiểm tra chất lượng được liệt kê dưới đây:

a) Duyệt

tiêu chuẩn chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và nếu cần, đối với nguyên liệu bao gói và hoạt chất được dụng

quy trình lấy mẫu

các hướng dẫn về vệ sinh và làm vệ sinh

quy trình tái chế đối với những lô hàng bị loại hoặc nguyên vật liệu thu hồi.

các hướng dẫn khác liên quan đến chất lượng sản phẩm

- b) Chịu trách nhiệm xuất hoặc loại các nguyên liệu ban đầu, hoạt chất được dụng, nguyên liệu bao gói, và cả sản phẩm trung gian khi cần thiết.
- c) Đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của hoạt chất được dụng.
- d) Chịu trách nhiệm điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng của hoạt chất được dụng.

18.47. Mọi nhà sản xuất đều phải có điều kiện tiếp cận với một phòng kiểm nghiệm. Phòng kiểm nghiệm này phải có nhân viên và trang thiết bị đầy đủ để thực hiện tất cả các phép thử cần thiết trong kiểm tra chất lượng. Các phép thử phải được thực hiện theo đúng các quy trình bằng văn bản và đã được thẩm định. Các thiết bị phải được hiệu chuẩn theo định kỳ và thuốc thử phải có chất lượng phù hợp.

18.48. Trong trường hợp cần phải sử dụng phòng kiểm nghiệm bên ngoài thì cần nêu rõ trong hồ sơ kiểm nghiệm.

Nghiên cứu độ ổn định

18.49. Cần phải lập thành văn bản một chương trình thử độ ổn định đối với hoạt chất được dụng. Cần sử dụng các phương pháp chứng minh độ ổn định.

18.50. Cần lưu giữ mẫu thử trong các bao bì thích hợp và để nguyên trong bao bì thương phẩm ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ khuyến nghị và trong các điều kiện khắc nghiệt hơn.

18.51. Thường không cần phải quy định ngày hết hạn đối với hoạt chất được dụng. Nếu các thử nghiệm không cho thấy một tuổi thọ hợp lý trong các điều kiện bảo quản dự kiến, ví dụ 2 năm hoặc hơn, thì sản phẩm cần được dán nhãn ghi ngày hết hạn ước đoán, và phải được kiểm nghiệm lại vào ngày đó hoặc sớm hơn.

Tự thanh tra và kiểm tra chất lượng

18.52. Để bảo đảm việc áp dụng GMP và các quy trình sản xuất cũng như các biện pháp kiểm soát theo quy định, nhà sản xuất nên chỉ định một chuyên gia hoặc nhóm chuyên gia tiến hành thanh tra độc lập thường xuyên đối với toàn bộ các quy trình sản xuất và kiểm tra chất lượng. Những chuyên gia này phải càng độc lập càng tốt trong việc thanh tra các quy trình sản xuất và kiểm tra chất lượng.

18.53. Việc tự thanh tra và kiểm tra (xem phần 8: Tự thanh tra và kiểm tra chất lượng) phải được lưu lại trong hồ sơ.

Bảo quản

18.54. Hoạt chất được dụng cần được bảo quản trong các điều kiện do nhà sản xuất quy định dựa trên cơ sở các nghiên cứu độ ổn định.

18.55. Cần lưu giữ hồ sơ về phân phối đối với mỗi lô hoạt chất được dụng để tạo thuận lợi cho việc thu hồi lô sản phẩm khi cần thiết theo đúng các quy trình bằng văn bản.

Khiếu nại và sai sót

18.56. Nhà sản xuất cần có các hướng dẫn bằng văn bản cho việc giải quyết các khiếu nại và sai sót liên quan đến chất lượng của hoạt chất được dụng.

18.57. Cần ngay lập tức có các biện pháp cần thiết, điều tra thấu đáo về khiếu nại và ghi lại toàn bộ sự việc.

18.58. Nhà sản xuất cần có một hệ thống cho phép việc rà soát tất cả các sản phẩm có thể đã chịu ảnh hưởng của một lỗi lặp lại hoặc một thiếu sót trong quy trình.

Nguyên vật liệu bị loại

18.59. Nhà sản xuất cần có các hướng dẫn bằng văn bản liên quan đến việc xử lý các nguyên vật liệu bị loại, dù là nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, nguyên liệu bao gói, hay hoạt chất được dùng. Nguyên vật liệu bị loại cần phải được nhận dạng rõ ràng và bảo quản một cách có kiểm soát để chờ huỷ, tái chế hoặc trả lại cho nhà cung cấp.

19. TÁ DƯỢC

19.1. Những vấn đề chung

Hướng dẫn này tập trung vào các khía cạnh trong thực hành tốt sản xuất (GMP) áp dụng cụ thể cho tá dược, hỗ trợ thêm cho các hướng dẫn GMP chung đối với dược phẩm được WHO phát hành. Hướng dẫn này cũng kết hợp một số khái niệm về hệ thống quản lý chất lượng do Tổ chức Tiêu chuẩn Quốc tế (ISO) quy định.

Tá dược có ảnh hưởng lớn đến chất lượng thành phẩm, trong một số trường hợp còn tạo nên gần như toàn bộ sản phẩm. Nhiều tá dược còn được sử dụng trong các ngành công nghiệp khác với số lượng lớn hơn rất nhiều, ví dụ như công nghiệp thực phẩm, mỹ phẩm hoặc hoá chất công nghiệp. Sự đồng nhất và mức nghiêm ngặt về tiêu chuẩn sản phẩm ở các ngành công nghiệp này có thể không quan trọng như trong ngành dược phẩm, và nhiều tá dược sử dụng trong ngành dược có tính biến đổi cao. Vì thế cần phải có một chương trình theo dõi các tá dược này và đảm bảo rằng chúng đạt các thông số về chất lượng để dùng trong các quy trình sản xuất dược phẩm. Mục tiêu của tài liệu này là đặt ra một số tiêu chí được áp dụng để đạt được mức độ bảo đảm này.

Nhà sản xuất thành phẩm dược phụ thuộc rất nhiều vào nhà sản xuất tá dược trong việc cung cấp các tá dược đồng nhất về các đặc tính hoá lý. Điều này đặc biệt quan trọng trong quá trình xét duyệt sản phẩm, khi có so sánh tương đương sinh học giữa sản phẩm của lô tương đương sinh học trên lâm sàng ("lô sinh học") với sản phẩm của lô thương mại. Để có được bằng chứng đảm bảo đầy đủ về hoạt lực của thuốc trên người, tá dược sử dụng trong sản xuất các lô thương mại không được khác đáng kể so với tá dược sử dụng cho lô sinh học. Trường hợp dự kiến có khác biệt đáng kể, nhà sản xuất thành phẩm có thể cần phải thực hiện thêm các thử nghiệm để xác lập tương đương sinh học cho thành phẩm. Vấn đề không kém quan trọng là phải đảm bảo tương đương sinh học của các lô thương mại sau khi đã được phép lưu hành không bị ảnh hưởng bất lợi theo thời gian.

Nhìn chung, tá dược được sử dụng như khi mua, không được tinh chế hay tinh lọc thêm. Kết quả là tạp chất có mặt trong tá dược được đem sang dạng thành phẩm. Trong khi nhà sản xuất dạng thành phẩm chỉ kiểm soát được ở mức hạn chế đối với chất lượng tá dược (bằng cách lấy phiếu kiểm nghiệm và kiểm tra mẫu đại diện), thì nhà sản xuất tá dược lại có khả năng kiểm soát lớn hơn đối với các đặc tính vật lý, chất lượng và tạp chất hiện diện ở mức tìm thấy được trong tá dược. Nhà sản xuất tá dược cần thực hiện các phép phân tích xu hướng về hiệu năng của quy trình, và bên mua nguyên vật liệu cũng cần thực hiện các phân tích xu hướng của các kiểm nghiệm tá dược khi nhận hàng.

Trong sản xuất tá dược, các điều kiện môi trường, máy móc thiết bị và thao tác áp dụng mang tính chất của ngành công nghiệp hoá chất chứ không như ngành công nghiệp sản xuất thành phẩm dược. Trong một số quy trình, các cơ chế hoá học và hoá sinh không được mô tả đặc điểm đầy đủ; vì thế phương pháp và các quy trình sản xuất ra một số tá dược thường khác với quy trình sản xuất thành phẩm. Nhiều quy trình sản xuất hoá chất được thực hiện trong hệ thống kín có thể tránh được tạp nhiễm, ngay cả khi các bồn phản ứng không được đặt trong nhà. Tuy nhiên, điều này không loại bỏ được nguy cơ xâm nhập của yếu tố tạp nhiễm có từ máy móc thiết bị, nguyên vật liệu dùng để bảo vệ máy móc thiết bị, chất ăn mòn, chất làm vệ sinh và từ nhân viên.

Một số quy trình sản xuất tá dược đòi hỏi phải thực hiện các quy định về GMP áp dụng cho sản xuất thành phẩm hoặc hoạt chất do mục đích sử dụng của các tá dược đó. Tuy nhiên, đối với nhiều quy trình, đặc biệt trong các quy trình chế biến ở giai đoạn đầu, việc thực hiện như vậy không khả thi hoặc không cần thiết. Yêu cầu này tăng lên cùng với tiến trình chế biến. Trong một số bước chế biến theo trình tự, thường ngay trước công đoạn hoàn thiện cuối cùng, cần phải áp dụng nguyên tắc GMP và duy trì cho đến hết quá trình. Để xác định các công đoạn chế biến cần áp dụng GMP, cần phải có khả năng đánh giá tốt cũng như kiến thức toàn diện về quy trình. Sơ đồ quá trình chế biến phải chỉ rõ các thao tác đơn lẻ, máy móc thiết bị được sử dụng, các công đoạn cần thêm các chất, các bước chủ yếu trong quá trình, các thông số quan trọng (thời gian, nhiệt độ, áp suất, vv...) và các điểm kiểm soát.

Nhà sản xuất tá dược phải có khả năng xác định những điểm quan trọng và chủ yếu trong quá trình chế biến khi cần phải lấy mẫu chọn lọc và kiểm nghiệm bán thành phẩm với mục đích để theo dõi việc thực hiện quy trình. Ở giai đoạn cuối của quy trình, hồ sơ lại càng đòi hỏi cẩn thận chi tiết hơn.

Nhà sản xuất phải xác định rõ những bước chế biến quan trọng, cần thiết để đảm bảo sản xuất được tá dược đạt các chỉ tiêu hoá học và vật lý đã định. Những bước này có thể bao gồm một số các thao tác hoặc quy trình đơn lẻ. Các thao tác này bao gồm các bước chế biến vật lý cần đến sự chuyển giao năng lượng khi không có sự thay đổi về mặt hoá học đối với các phân tử. Quy trình là những bước chế biến tại đó phân tử trải qua một thay đổi về mặt hoá học.

Các bước chế biến quan trọng gồm có nhưng không chỉ những bước sau:

Thay đổi pha với sự tham gia của phân tử mong muốn, một dung môi hoặc chất vận chuyển trợ (ví dụ hoà tan, kết tinh, bay hơi, sấy khô, thăng hoa, chưng cất hoặc hấp thụ).

Tách pha (ví dụ: lọc hoặc ly tâm).

Thay đổi về hoá học với sự tham gia của phân tử mong muốn (ví dụ loại hoặc thêm nước trong thủy hợp, acetyl hoá, tạo thành muối).

Điều chỉnh dung dịch có chứa phân tử (ví dụ điều chỉnh độ pH).

Đo lường chính xác các thành phần tá dược được thêm vào, các dung dịch đang chế biến, các nguyên vật liệu tái sử dụng (ví dụ cân, đo thể tích).

Trộn lẫn nhiều thành phần.

Thay đổi xảy ra trên bề mặt, kích thước tiểu phân hoặc độ đồng nhất của lô (ví dụ nghiền, kết tụ hoặc trộn).

Các biện pháp kiểm tra quy trình và thiết bị chế biến tự động thường được sử dụng trong các nhà máy sản xuất tá dược hơn là trong nhà máy sản xuất thành phẩm. Việc sử dụng các máy móc thiết bị tự động sẽ phù hợp khi đã thực hiện đủ các quy trình kiểm tra, hiệu chuẩn và bảo dưỡng. Các máy móc thiết bị và thao tác sản xuất có thể khác nhau tùy thuộc vào loại tá dược được sản xuất, quy mô sản xuất, loại thao tác (ví dụ: sản xuất theo từng lô so với sản xuất liên tục).

Các nhà sản xuất thành phẩm ở các nước Hoa Kỳ, Châu Âu và Nhật Bản ngày càng đòi hỏi các nhà sản xuất tá dược phải có "chứng chỉ" ISO. Việc thực hiện các Tiêu chuẩn Quốc tế ISO 9000, cụ thể là ISO 9002, có thể đảm bảo khả năng các nhà cung cấp tá dược được chấp nhận hơn trên thị trường thế giới. Ngoài ra việc áp dụng các nguyên tắc ISO 9000 trong sản xuất tá dược còn có một số lợi ích khác nữa, bởi lẽ các biện pháp của hệ thống chất lượng giúp tăng cường GMP. Những vấn đề cần nhắc nói trên về ISO khi đáp ứng các quy định cụ thể của khách hàng, trong mua nguyên liệu và các kỹ thuật thống kê, sẽ có lợi cho cả khách hàng mua tá dược lẫn nhà sản xuất, và tăng cường mối quan hệ của cả hai bên.

Vì thế các nhà sản xuất tá dược nên thiết lập và thực hiện một chính sách về chất lượng có quy mô toàn công ty. Giới lãnh đạo công ty cần phải có cam kết đối với chính sách này và chỉ định những nhân viên phù hợp trong công ty chịu trách nhiệm việc điều phối và thực hiện hệ thống chất lượng. Giới lãnh đạo cần tham gia vào việc phát triển chính sách chất lượng của công ty và cung cấp những nguồn lực cần thiết cho việc phát triển, duy trì và rà soát theo định kỳ chính sách đó và hệ thống chất lượng. Bất kỳ thay đổi đáng kể nào trong các quy trình cũng phải được thẩm định về mặt tác dụng của tá dược. Người ta cũng khuyến nghị là tất cả các nhà sản xuất dược phẩm và kể cả các đại lý nội địa cũng phải được thông báo về những thay đổi này. Các nhà sản xuất tá dược tốt nhất không nên gia công bất kỳ một công đoạn nào trong quy trình chế biến một loại tá dược khi không hiểu rõ việc các nhà sản xuất dược phẩm sử dụng loại tá dược này như thế nào.

Nhà sản xuất tá dược cần có các hướng dẫn về an toàn nhằm đảm bảo các khách hàng được trang bị đầy đủ khi tiếp xúc với loại nguyên liệu đó. Hướng dẫn này bao gồm những thông tin về độc tính của nguyên liệu và các biện pháp xử lý khi tình cờ tiếp xúc. Cần nêu rõ các quy định về trang thiết bị để quản lý thích hợp đối với nguyên liệu có liên quan.

19.2. Giải thích thuật ngữ

Các định nghĩa dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ dùng trong hướng dẫn này. Trong những văn bản khác chúng có thể mang ý nghĩa khác.

Trộn lẫn

Việc trộn lẫn nguyên vật liệu được mang sang từ một cấp độ tá dược vào với một cấp độ tá dược khác, thường là do quy trình liên tục.

Hồ sơ thuốc gốc (Khái niệm này áp dụng riêng cho các quy chế của Hoa Kỳ)

Thông tin chi tiết về một cơ sở, quy trình hay sản phẩm cụ thể được nộp cho cơ quan quản lý dược, là một phần của hồ sơ xin phép lưu hành.

Sản phẩm mẫu

Một sản phẩm dùng làm mẫu điển hình cho một nhóm sản phẩm tương tự.

Dung dịch mẹ

Một dung dịch nồng độ cao từ đó sẽ thu được sản phẩm sau khi cho bay hơi, đông lạnh hay kết tinh.

Tá dược

Những chất không phải là hoạt chất đã được đánh giá thích đáng về độ an toàn và được đưa vào hệ thống phân bố thuốc để:

- hỗ trợ việc tạo thành hệ thống phân bố thuốc;
- bảo vệ, hỗ trợ hoặc tăng cường độ ổn định, sinh khả dụng hoặc khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân;
- hỗ trợ việc định tính sản phẩm; hoặc
- tăng cường các thuộc tính an toàn và hiệu lực toàn diện của thuốc trong quá trình bảo quản hoặc sử dụng.

19.3. Tự thanh tra và kiểm tra về chất lượng

Nhóm thanh tra bao gồm những nhân viên phù hợp (ví dụ như thanh tra viên, kỹ sư, chuyên viên phân tích, nhân viên mua hàng, chuyên gia máy tính, v.v.) thực hiện các đợt thanh tra. Cần đánh giá những hạn chế trong thao tác sản xuất và việc thẩm định các bước chế biến quan trọng trong cả quá trình sản xuất nhằm đảm bảo nhà sản xuất có những bước thích hợp để kiểm tra xem quy trình có hoạt động đồng nhất hay không.

Mục đích sử dụng cuối cùng của tá dược cần phải được xác định và cân nhắc trong khi thanh tra nhà sản xuất tá dược. Vấn đề đặc biệt quan trọng là phải xác định tá dược là thành phần trực tiếp hay gián tiếp trong thành phẩm; tá dược có được sử dụng trong chế biến một dạng bào chế vô trùng không; và tá dược có được đóng gói không chứa pyrogen/nội độc tố không. Nhà sản xuất tá dược phải có trách nhiệm

đảm bảo là tá dược không chứa pyrogen nếu như đã tuyên bố như vậy trong tiêu chuẩn, trên nhãn hoặc trên hồ sơ gốc của thuốc.

Một lần thanh tra nhà máy sản xuất tá dược nên bắt đầu với xuất phát điểm là việc xem xét những lĩnh vực sau:

Sản phẩm không đạt, ví dụ như một lô bị loại vì không đạt tiêu chuẩn, một sản phẩm bị khách hàng trả về, hay một sản phẩm bị thu hồi. Nhà sản xuất cần xác định lý do không đạt, chuẩn bị một báo cáo kết quả điều tra, nêu các biện pháp khắc phục đã triển khai sau đó và lưu hồ sơ. Hồ sơ và tài liệu cần được xem xét để đảm bảo rằng hiện tượng không đạt đó không phải là do quy trình không đồng nhất hoặc được xây dựng kém.

Hồ sơ về khiếu nại. Khách hàng có thể báo cáo là một số mặt trong thuộc tính sản phẩm không hoàn toàn phù hợp với mục đích sử dụng của chúng. Những vấn đề này có thể là do tạp chất hoặc tính không đồng nhất trong quá trình sản xuất tá dược.

Hồ sơ tài liệu theo dõi về thay đổi.

Công thức gốc và hồ sơ sản xuất lô. Việc sửa đổi các tài liệu này thường xuyên có thể gợi ý rằng quá trình sản xuất có vấn đề.

Tiêu chuẩn về sự hiện diện của các sản phẩm trung gian không phản ứng và các dung môi còn dư trong tá dược thành phẩm.

Khu vực bảo quản đối với sản phẩm bị loại.

Khi đánh giá sự thích hợp của các biện pháp đề phòng tạp nhiễm đối với nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, cần cân nhắc những yếu tố sau:

Loại hệ thống sản xuất (ví dụ kín hay hở). Những hệ thống “kín” trong các nhà máy hoá chất thường không đóng kín khi thêm các thành phần vào hoặc khi lấy thành phẩm ra. Cũng vậy, các bồn phản ứng đôi khi được sử dụng cho các loại phản ứng khác nhau.

Dạng nguyên liệu (ví dụ ướt hay khô)

Công đoạn chế biến và việc sử dụng máy móc thiết bị và/hoặc khu vực (ví dụ đa năng hay chuyên dụng)

Các yếu tố khác cũng cần được cân nhắc khi đánh giá một nhà máy sản xuất tá dược là:

Mức độ phơi nhiễm của nguyên liệu ở điều kiện môi trường không thuận lợi.

Mức độ dễ dàng tương đối và tính toàn diện trong làm vệ sinh

Các thao tác vô trùng và các thao tác không vô trùng

19.4. Máy móc thiết bị

19.4.1. Việc sử dụng máy móc thiết bị

Nhiều tá dược được sản xuất trên những thiết bị đa năng. Các bể lên men, thùng phản ứng, máy sấy, máy nghiền, máy ly tâm, và các loại thiết bị khác thường được sử dụng hoặc vận dụng cho nhiều sản phẩm khác nhau. Trừ một số trường hợp ngoại lệ, việc sử dụng cho nhiều mục đích như thế có thể chấp nhận được, với điều kiện là máy móc thiết bị được làm vệ sinh thoả đáng theo đúng các quy trình bằng văn bản. Máy móc thiết bị có chứa các chất dư tích tụ hoặc chất kết dính khó rửa sạch, chỉ nên dùng chuyên dụng cho những sản phẩm này thôi.

Một số bể lên men, thùng phản ứng, và các máy móc thiết bị khác không được đặt trong nhà và một số công đoạn chế biến đáng kể xảy ra ngoài trời. Việc chế biến như vậy có thể chấp nhận được với điều kiện được xảy ra trong một hệ thống kín.

Trong trường hợp việc kiểm soát nhiệt độ là quan trọng, cần sử dụng thiết bị ghi nhiệt độ và biểu đồ phải được lưu lại trong hồ sơ lô.

19.4.2. Chương trình làm vệ sinh

Nếu sử dụng máy móc thiết bị đa năng, vấn đề quan trọng là khi điều tra về nhiễm chéo hay nguy cơ nhiễm chéo, phải xác định được việc sử dụng máy móc trước đó. Nhật ký sử dụng và làm vệ sinh thiết bị không phải là biện pháp duy nhất để xác định mục đích sử dụng trước đó, mặc dù nên có. Bất kỳ hồ sơ tài liệu nào nhận dạng được rõ ràng lô sản xuất trước đó và chỉ ra rằng máy móc thiết bị đã được làm vệ sinh đều chấp nhận được. Đối với những thao tác trong đó một chất được chế biến ở nhiều cấp độ khác nhau, cần phải có hồ sơ chỉ rõ là cấp độ trước đó đã được lấy đi. Cần phải có số liệu thẩm định chứng minh quy trình làm vệ sinh là chấp nhận được.

Phải khẳng định việc làm vệ sinh những máy móc thiết bị đa năng. Nhà sản xuất phải xác định được hiệu quả của quy trình làm vệ sinh cho mỗi loại tá dược hay hoá chất trung gian sử dụng qua thiết bị cụ thể đó. Quy định về số liệu thẩm định tùy thuộc vào loại nguyên liệu đang được sản xuất trên thiết bị đa năng và ảnh hưởng của các yếu tố gây tạp nhiễm phát hiện được đối với tính an toàn cũng như hiệu quả của thuốc. Các số liệu thẩm định cần chứng minh được quy trình làm vệ sinh đã loại bỏ được các chất dư chỉ còn ở mức chấp nhận được.

Để làm ví dụ, chương trình làm vệ sinh máy móc thiết bị có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở những nội dung sau:

19.4.2.1. Quy trình làm vệ sinh chi tiết

Cần có một quy trình làm vệ sinh máy móc bằng văn bản trong đó nêu chi tiết những việc cần làm và những chất tẩy rửa nên dùng. Một số nhà sản xuất còn liệt kê danh mục các dung môi dùng cho mỗi loại tá dược và sản phẩm trung gian.

19.4.2.2. Kế hoạch lấy mẫu

Nên có kiểm tra định kỳ sau khi làm vệ sinh nhằm mục đích đảm bảo bề mặt thiết bị đã được làm sạch tới mức quy định. Một phương pháp phổ biến là phân tích nước

xả cuối hoặc dung môi rửa cuối cùng để tìm ra chất trước đó được sử dụng trên máy. Trong một số trường hợp, có thể kiểm tra bằng mắt thường. Thường không có sẵn một phương pháp phân tích đặc hiệu cho việc xác định dư chất, nhưng nếu có phương pháp này phải được ưu tiên sử dụng. Việc cần có một phương pháp phân tích nên dựa trên cơ sở các ảnh hưởng bất lợi có thể có đối với chất lượng, hiệu quả hoặc độ an toàn của sản phẩm. Nếu độ an toàn của sản phẩm là mối quan tâm chính nên có một phương pháp phân tích đặc biệt để tìm ra chất dư.

19.4.2.3. Phương pháp phân tích/giới hạn vệ sinh

Độc tính của nguyên vật liệu dư cần được cân nhắc khi quyết định phương pháp phân tích phù hợp và giới hạn vệ sinh đối với chất dư. Giới hạn chất dư được thiết lập đối với mỗi loại máy móc dụng cụ phải mang tính thực tiễn, có thể đạt được và xác minh được. Nhà sản xuất phải có thể chứng minh được bằng số liệu, là mức chất dư cho phép được xây dựng dựa trên căn cứ khoa học. Một yếu tố cần cân nhắc nữa là việc phân bố không đồng đều của chất dư. Mức chất dư phát hiện qua lấy mẫu ngẫu nhiên, ví dụ như lấy gạc lau một khu vực nhỏ trên máy, không nhất thiết đại diện cho mức tạp nhiễm cao nhất.

19.5. Nguyên vật liệu

19.5.1. Quy định chung

Đối với những sản phẩm không bền có thể nhạy cảm với các yếu tố môi trường như không khí, ánh sáng, nước, nóng hay lạnh, cần phải áp dụng điều kiện sản xuất và bảo quản phù hợp để đảm bảo chất lượng sản phẩm trong suốt quá trình.

19.5.2. Nguyên liệu ban đầu

Nhà sản xuất tá dược phải xác minh được là công ty cung cấp nguyên liệu ban đầu và các thành phần khác đáp ứng các quy định đã thống nhất. Việc này, nếu cần, đòi hỏi phải có kiểm tra định kỳ nhà máy của bên bán. Những thoả thuận mua bán phải có các số liệu mô tả rõ sản phẩm đặt mua, nếu phù hợp sẽ bao gồm các chi tiết sau:

Tên, loại, phẩm chất, quy cách, cấp độ, mã số mặt hàng hoặc các dấu hiệu nhận dạng chính xác khác, nếu phù hợp.

Hình vẽ, quy định về quy trình, hướng dẫn kiểm tra và các số liệu kỹ thuật có liên quan khác, kể cả quy định về duyệt hoặc xác minh sản phẩm, quy trình, máy móc và nhân sự.

Nguyên liệu ban đầu, kể cả dung môi và các dung môi thu hồi, đôi khi được bảo quản ở trong các xilô hoặc các thùng chứa lớn, khi đó khó có thể tách biệt chính xác các lô. Việc sử dụng những nguyên vật liệu như vậy cần phải được chứng minh với sự chính xác hợp lý thông qua thẻ kho hoặc các hồ sơ khác.

Khi các dung môi mua hoặc thu hồi được hoà lẫn, cần phải chứng minh tính phù hợp của dung môi thu hồi thông qua việc thẩm định hoặc kiểm nghiệm thực tế. Nguyên vật liệu đã mua phải đạt các tiêu chuẩn hiện hành.

Bảo quản nguyên liệu ban đầu ngoài trời (ví dụ acid, các chất ăn mòn, chất gây nổ) có thể chấp nhận được nếu thùng chứa có thể bảo vệ thích hợp chất đựng bên trong, nhãn phân biệt phải rõ ràng và thùng chứa được làm vệ sinh thích đáng trước khi mở và sử dụng.

19.5.3. Nguyên vật liệu bị loại và thu hồi

Nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian hoặc tá dược thành phẩm không đạt tiêu chuẩn phải được phân biệt rõ và tách riêng để phòng bị dùng nhầm hay xuất nhầm đi bán. Cần lưu giữ hồ sơ về những lô không đạt. Tất cả các trường hợp không đạt đều phải được điều tra để tìm ra nguyên nhân chính.

Những nguyên vật liệu này có thể:

Tái chế/ chế biến lại cho đạt tiêu chuẩn đã định;

Xác định lại phẩm chất để dùng cho mục đích khác; hoặc

Loại hoặc hủy.

Việc đôi khi tái chế một tá dược có thể chấp nhận được. Tuy nhiên, không thể chỉ dựa vào kết quả kiểm nghiệm cuối cùng để cho rằng tá dược tái chế đạt tiêu chuẩn. Chất lượng của nguyên vật liệu tái chế phải được đánh giá và lập hồ sơ việc đánh giá cho thấy đã có điều tra và minh chứng đầy đủ là tá dược tái chế ít nhất cũng tương đương với các tá dược được chấp nhận khác. Nếu việc tái chế diễn ra thường xuyên, đó có thể là dấu hiệu cho thấy quy trình chế biến, hướng dẫn làm việc hoặc đào tạo là không phù hợp, cần phải điều chỉnh hay củng cố lại.

19.5.4. Tá dược bị trả lại

Tá dược bị trả lại cần phải được phân biệt rõ và được bảo quản riêng. Nếu điều kiện bảo quản và vận chuyển sản phẩm, hoặc điều kiện của bản thân thùng hàng gây ra những nghi ngờ về an toàn, chất lượng hoặc độ tinh khiết của tá dược, thì sản phẩm cần phải được hủy, trừ khi có kiểm tra, kiểm nghiệm hoặc các biện pháp điều tra toàn diện khác cho thấy sản phẩm vẫn đạt tiêu chuẩn phù hợp đã định. Nếu thùng chứa tá dược bị trả về được sử dụng lại, tất cả nhãn cũ trên đó phải được gỡ bỏ hoặc xóa đi. Nếu thùng hàng được dùng lại nhiều lần chỉ đựng một loại tá dược thì số lô hoặc toàn bộ nhãn cũ phải được bỏ đi hoặc xóa đi.

19.5.5. Thực hành bảo quản

Tá dược phải được bảo quản trong điều kiện như nhà sản xuất quy định dựa trên các số liệu nghiên cứu độ ổn định. Cần lưu giữ hồ sơ về việc phân phối của mỗi lô tá dược để tạo thuận lợi cho việc thu hồi lô khi cần theo các quy trình bằng văn bản.

19.6. Hồ sơ tài liệu

19.6.1. Quy định chung

Nhà sản xuất tá dược phải có một hệ thống bao quát tất cả các hồ sơ tài liệu và số liệu có liên quan đến yêu cầu của hệ thống quản lý chất lượng. Hồ sơ tài liệu và những thay đổi sau này đối với hồ sơ phải do nhân viên được giao nhiệm vụ rà soát lại và phê duyệt trước khi phát cho các lĩnh vực liên quan như đã nêu trong hồ sơ. Cần lưu giữ hồ sơ về việc những tài liệu nào để ở đâu.

Những yêu cầu tối thiểu đối với hồ sơ tài liệu gồm có:

để quy định một số lô duy nhất cho mỗi lô tá dược được xuất và/hoặc được chứng nhận.

để chuẩn bị một hồ sơ lô.

để chứng minh lô đã được sản xuất trong các điều kiện đạt GMP kể từ công đoạn chế biến bắt đầu áp dụng GMP cho tá dược.

để chứng minh lô là đồng nhất theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Điều này không đòi hỏi phải có công đoạn trộn cuối cùng cho các nguyên liệu đã được chế biến liên tục, nếu như các kiểm tra trong quá trình sản xuất chứng minh được là sản phẩm đạt tiêu chuẩn cho cả lô.

để chứng minh lô đó không bị trộn lẫn với những nguyên liệu của lô khác vì mục đích giấu giếm hoặc pha loãng một chất không đạt tiêu chuẩn.

để chứng minh lô đã được lấy mẫu theo đúng kế hoạch lấy mẫu và đảm bảo lấy đúng mẫu đại diện.

để chứng minh lô đã được phân tích bằng các phép thử và phương pháp có căn cứ khoa học, được thiết kế để đảm bảo sản phẩm đạt tiêu chuẩn chấp nhận được về chất lượng, định tính và độ tinh khiết.

để chứng minh lô có đủ số liệu nghiên cứu độ ổn định cho thời gian sử dụng dự kiến; những số liệu này có thể rút ra từ các nghiên cứu thực tế trên tá dược cụ thể hoặc từ các nghiên cứu độ ổn định của "sản phẩm mẫu" nhưng có đủ căn cứ để áp dụng tương tự cho tá dược đó.

19.6.2. Tiêu chuẩn

Cần xây dựng tiêu chuẩn của nguyên liệu ban đầu để tách biệt giữa những phép thử thường quy và những phép thử tiến hành không thường xuyên hoặc chỉ áp dụng cho nhà cung cấp mới. Các chuyên luận của dược điển, nếu có, có thể dùng làm cơ sở cho việc xây dựng các tiêu chuẩn nội bộ của nhà sản xuất.

Cần xây dựng phép thử định tính dương tính áp dụng duy nhất cho các tá dược thông qua công nghệ phân tích, ví dụ phương pháp phổ hồng ngoại và phương pháp sắc ký.

Vấn đề quan trọng là nhà sản xuất phải xác định các tạp chất và đặt ra các giới hạn phù hợp cho các tạp chất này. Các giới hạn này phải dựa trên các số liệu độc tính phù hợp hoặc các giới hạn mô tả trong các dược điển quốc gia. Quy trình sản xuất phải được kiểm soát đầy đủ để đảm bảo lượng tạp chất không vượt quá mức giới hạn trong tiêu chuẩn.

Nhiều tá dược được chiết xuất từ hoặc được tinh lọc bằng cách sử dụng các dung môi hữu cơ. Những dung môi này thường được loại bỏ bằng cách sấy khô tá dược ướt. Do độc tính khác nhau và đôi khi còn chưa được biết đến của các dung môi, vấn đề quan trọng là tiêu chuẩn tá dược phải bao gồm các phép thử và giới hạn dư chất dung môi và các chất phản ứng khác.

Phải xác định tiêu chuẩn thùng chứa tá dược để đảm bảo tính đồng nhất trong việc bảo vệ sản phẩm trong quá trình vận chuyển từ nhà sản xuất tá dược đến cơ sở sản xuất dược phẩm. Các tiêu chuẩn này không chỉ đảm bảo cho các thùng chứa có đủ khả năng duy trì độ ổn định của sản phẩm, mà còn phải đạt yêu cầu bảo vệ trong khi vận chuyển bằng tàu biển, chống sự xâm nhập của côn trùng, trong quá trình xử lý, v.v.

19.6.3. Hồ sơ lô sản xuất

Các hệ thống máy tính ngày càng được sử dụng để triển khai, theo dõi, điều chỉnh và kiểm soát các quy trình sản xuất. Những hoạt động của hệ thống máy tính thường đi kèm với các biểu đồ theo dõi trên đó chỉ ra các thông số chủ yếu (ví dụ nhiệt độ) ở các khoảng thời gian phù hợp, hoặc thậm chí liên tục, trong suốt quá trình sản xuất. Trong các trường hợp khác, các phép đo lường chủ yếu (ví dụ như độ pH) có thể được hiển thị tạm thời trên màn hình nhưng không xuất hiện ở biểu đồ in ra.

Hồ sơ ghi nhận việc cho thêm các thành phần trong quá trình chế biến, thao tác trong thực tế được thực hiện bởi một người xác nhận được, và các thông tin khác thường được thấy trên các hồ sơ truyền thống, có thể bị thất lạc. Khi sử dụng máy tính và các thiết bị tinh vi khác cần chú trọng những vấn đề sau:

- hệ thống và quy trình cho thấy thiết bị và phần mềm đó trong thực tế hoạt động như dự kiến;
- kiểm tra và hiệu chuẩn máy móc thiết bị theo định kỳ phù hợp;
- lưu giữ các hệ thống lưu trữ thích hợp, ví dụ bản sao của chương trình và các file dữ liệu, bản sao của băng hoặc vi phim;

- đảm bảo những thay đổi trong chương trình chỉ do người có thẩm quyền thực hiện, những thay đổi này được ghi hồ sơ rõ ràng và được thẩm định.

19.6.4. *Những tài liệu khác*

Cần có các quy định về việc bảo quản và vận chuyển để đảm bảo sản phẩm khi đến nhà sản xuất còn giữ được các thuộc tính phù hợp về chất lượng. Vấn đề này thường được cùng thống nhất giữa bên bán và bên mua và được xác định từ trước khi sản phẩm được chuyển đi.

Cần thiết lập và thực hiện các quy trình bằng văn bản cho việc bảo dưỡng máy móc thiết bị. Tất cả các hoạt động bảo dưỡng tiến hành đều phải được ghi hồ sơ; có thể dưới dạng một sổ nhật ký, một cơ sở dữ liệu máy tính hoặc các hồ sơ tài liệu phù hợp khác, với điều kiện phải xác định được ai là người chịu trách nhiệm thực hiện mỗi công việc.

19.7. Thực hành tốt trong sản xuất và kiểm tra chất lượng

19.7.1. *Kiểm soát thay đổi và thẩm định quy trình*

Những thay đổi trong quy trình sản xuất có thể dẫn tới những thay đổi trong đặc tính vốn có của sản phẩm. Nhà sản xuất phải có một hệ thống kiểm soát thay đổi chính thức, với các quy trình thao tác chuẩn bằng văn bản cho những thay đổi đó. Trách nhiệm quản lý hệ thống kiểm soát thay đổi cần được giao cho một bộ phận chất lượng độc lập chịu trách nhiệm và có quyền hạn phê duyệt cuối cùng đối với những thay đổi trong quy trình sản xuất.

Nhà sản xuất tá dược thường sản xuất các lô thí nghiệm hoặc lô thí điểm. Việc mở rộng quy mô để sản xuất thương phẩm có thể phải qua nhiều bước và cần rà soát lại số liệu để chứng minh tính phù hợp của quy trình ở quy mô mở rộng. Việc mở rộng quy mô có thể dẫn đến những vấn đề lớn về sự đồng nhất giữa các lô. Các lô thí điểm nên được coi là cơ sở để xác lập nên tiêu chuẩn về độ tinh khiết của bán thành phẩm trong quá trình sản xuất và của thành phẩm.

Nhà sản xuất sẽ lập các báo cáo bàn luận về việc xây dựng quy trình và hạn chế của quy trình này. Cần phải rà soát bản tóm tắt của các báo cáo như vậy để xác định xem nhà máy có đủ năng lực sản xuất loại tá dược đó không. Các báo cáo này là cơ sở cho việc thẩm định các quy trình sản xuất và kiểm tra chất lượng, cũng như là hồ sơ tài liệu cơ bản chứng minh quy trình cho hiệu quả đồng nhất.

Cần thiết lập một hồ sơ chứa các số liệu về mở rộng quy mô và mô tả các phản ứng trong quá trình sản xuất, các thông số thao tác, các bước tinh khiết hóa, tạp chất và các phép thử chủ yếu khác cần thiết để kiểm soát quy trình. Việc phân tích hồi quy các số liệu lịch sử (thông qua số liệu thống kê và phép phân tích số liệu về năng lực

của quy trình) cũng như các hồ sơ tài liệu trước đó sẽ làm cơ sở tốt cho việc thẩm định.

19.7.2. Thực hành tốt trong sản xuất

19.7.2.1. Đề phòng nhiễm chéo

Cần cân nhắc nguy cơ nhiễm chéo khi thiết kế quy trình và cơ sở sản xuất. Mức độ nhiễm chéo có được hạn chế tới mức tối thiểu hay không tùy thuộc vào độ an toàn cũng như mục đích sử dụng của tá dược.

Những biện pháp thận trọng nhằm hạn chế tới mức tối thiểu nguy cơ nhiễm chéo phải phù hợp với điều kiện của cơ sở sản xuất và phải tính đến phạm vi của nguyên liệu sẽ được sản xuất. Khi tá dược bắt đầu được thu hồi lúc ban đầu, việc này phải tiến hành ở môi trường sạch và tá dược không được tiếp xúc với các yếu tố gây tạp nhiễm trong không khí, ví dụ bụi từ các tá dược khác hoặc hoá chất công nghiệp. Ví dụ sản phẩm ướt được chuyển vào các thùng sạch có nắp đậy và vận chuyển đi sấy khô và tiến hành công đoạn tiếp theo. Những hoạt động ở công đoạn sau phải được thực hiện trong những khu vực riêng hoặc trong điều kiện được kiểm soát, bởi lẽ một khi được sấy khô, tá dược có nhiều khả năng gây ô nhiễm ra môi trường hơn, kể cả gây nhiễm cho các sản phẩm xung quanh. Điều cần lưu ý trước hết là nhà xưởng và máy móc thiết bị không được góp phần vào việc gây tạp nhiễm trên thực tế hay sau này cho tá dược.

Hệ thống xử lý không khí tại địa điểm sản xuất phải được thiết kế sao cho có thể ngăn ngừa được nhiễm chéo. Trong những khu vực chuyên biệt chế biến cùng một loại tá dược, có thể cho lưu thông trở lại một phần khí thải trong cùng khu vực đó. Việc hệ thống xử lý không khí có phù hợp cho những khu vực đa năng hay không, đặc biệt là khi nhiều sản phẩm được chế biến đồng thời, cần được phân tích thấu đáo. Trong những khu vực đa năng khi nhiều sản phẩm được giữ hoàn toàn trong các thùng kín hoặc hệ thống ống dẫn, có thể chấp nhận được việc lọc không khí đầu vào (hỗn hợp không khí sạch và không khí lưu thông lại) nếu như các điều kiện đó thống nhất với các quy chế hiện hành (ví dụ quy định an toàn, môi trường).

Ở những khu vực nơi tá dược còn ở dạng ướt hoặc ẩm, ví dụ thùng lọc hoặc bình ly tâm, và có thể tiếp xúc với không khí trong phòng, hiệu suất lọc trong hệ thống cung cấp khí ở mức khoảng 85% là có thể đủ. Trong những khu vực có một hoặc nhiều sản phẩm đang được chế biến ở dạng khô, thì hiệu suất lọc đó có thể không đủ để tránh nhiễm chéo. Trong mọi trường hợp, nhà sản xuất phải có thể chứng minh được tính phù hợp của hệ thống xử lý không khí của mình.

Nhà sản xuất tá dược cần phải có một chương trình trên văn bản xác định rõ tất cả các chất diệt côn trùng, chất diệt chuột và chất diệt cỏ sử dụng tại địa điểm sản xuất. Cần có biện pháp thích đáng để ngăn ngừa các chất này nhiễm vào tá dược.

19.7.2.2. Gôm trộn trong quá trình sản xuất

Một số quy trình sản xuất đòi hỏi phải có bước gom trộn. Có thể chấp nhận được điều đó với điều kiện phải được ghi đầy đủ trong hồ sơ lô. Một số ví dụ:

Bước tập hợp nhiều lô hoặc các lô tích lũy liên tục ở một thời điểm cuối xác định vào trong một thùng chứa (có số lô mới).

Thu hồi lại nguyên vật liệu của một lô để dùng trong lô tiếp theo.

Lặp lại các bước kết tinh cho cùng dung dịch mẹ để đạt hiệu suất tốt hơn.

Đồn nhiều đợt điều chế bằng ly tâm vào trong cùng một máy sấy/trộn.

Mang sang ngẫu nhiên là một dạng khác của gom trộn trong quá trình sản xuất thường hay xảy ra. Ví dụ:

Chất dư bám vào thành máy tán sau khi nghiền mịn tá dược thành phẩm.

Lớp tinh thể ẩm dư lại trong lòng bình ly tâm sau khi xả tinh thể bán thành phẩm của một lô trước đó.

Dịch, tinh thể hoặc tiểu phân không được xả hết hoàn toàn khỏi bồn pha chế khi chuyển sang công đoạn tiếp theo của quy trình sản xuất.

Những chất dư bám lại này thường có thể chấp nhận được vì trong khi sản xuất không cần phải làm vệ sinh toàn bộ giữa các lô liên tiếp của cùng một tá dược. Tuy nhiên, trong trường hợp các đơn vị sản xuất không chuyên biệt, cần áp dụng các quy trình làm vệ sinh toàn diện khi đổi từ sản xuất một loại tá dược sang sản xuất một loại khác để ngăn ngừa các tạp nhiễm có thể làm thay đổi chất lượng tá dược. Khi kiểm tra hiệu quả của các quy trình làm vệ sinh này có thể phải sử dụng các phép phân tích đối với các chất có liên quan.

Ngược lại với việc gom trộn và mang sang trong sản xuất như nói ở trên, các thao tác trộn khác được dùng để đạt được độ đồng nhất trong lô tá dược thành phẩm. Ba khu vực chế biến các lô thành phẩm của một tá dược cần được kiểm tra kỹ và chặt chẽ là:

- thao tác trộn lần cuối để ra lô thành phẩm;
- tại thời điểm trong quá trình khi đạt số lô;
- quy trình lấy mẫu dùng để làm mẫu đại diện cho lô

Trộn các lô tá dược để tận dụng các nguyên vật liệu không đạt tiêu chuẩn là việc làm không chấp nhận được.

Các dung dịch mẹ có chứa lượng tá dược thu hồi được thường được tái sử dụng. Quy trình thu hồi thứ cấp cho những tá dược đó có thể chấp nhận được nếu như tá dược thu hồi đạt tiêu chuẩn và quy trình thu hồi được nêu rõ trong hồ sơ sản xuất lô. Quy trình thu hồi thứ cấp đối với các chất phản ứng và sản phẩm trung gian cũng có thể chấp nhận được với điều kiện là nguyên vật liệu thu hồi đạt các tiêu chuẩn phù hợp.

19.7.2.3. Kiểm soát nhiễm vi sinh

Việc sản xuất các tá dược vô trùng để sử dụng trong chế biến vô trùng là một thách thức kỹ thuật. Vấn đề cơ bản là cần sử dụng những nhân viên có trình độ và được đào tạo thích hợp để giám sát và thực hiện các quy trình liên quan đến sản xuất tá dược vô trùng. Môi trường thực hiện các quy trình và chính bản thân nhân viên vận hành cũng là nguồn gây tạp nhiễm tiềm tàng quan trọng trong các thao tác vô trùng. Cần thiết kế các quy trình sao cho có thể hạn chế tối đa sự tiếp xúc giữa tá dược với môi trường và với nhân viên vận hành. Đối với những thao tác chế biến vô trùng đòi hỏi nhiều can thiệp của nhân viên vận hành cần phải có biện pháp kiểm soát thích đáng. Những vấn đề chủ yếu có nguy cơ cao gồm có thao tác vô trùng dỡ tá dược ra khỏi bình ly tâm, chuyển bằng tay vào khay sấy và nghiền, và thiếu khả năng vô trùng cho máy sấy. Không phải tất cả các máy móc thiết bị đang sử dụng đều có thể vô trùng được.

Nhà sản xuất tá dược phải lưu hồ sơ việc làm vệ sinh các máy móc chế biến quan trọng, như máy ly tâm và máy sấy. Bất cứ thao tác xử lý bằng tay nào đối với tá dược sau khi vô trùng đều phải được thực hiện như một quy trình vô trùng đã được thẩm định. Điều này đặc biệt quan trọng đối với những tá dược không qua một bước vô trùng nào nữa trước khi đóng gói vào bao bì ngoài. Trong một số trường hợp, các chuyên luận của dược điển có thể quy định cụ thể là tá dược không đạt tiêu chuẩn ở cấp thuốc tiêm thì phải dán nhãn ghi rõ là không phù hợp dùng cho sản xuất thuốc tiêm.

Một số nhà sản xuất tá dược không vô trùng sử dụng nhiệt, tia gamma và các phương pháp khác để làm giảm lượng vi sinh vật. Những phương pháp này có thể chấp nhận được với điều kiện nhà sản xuất chứng minh được sản phẩm đạt quy định về vi sinh vật và quy trình được kiểm soát đạt tiêu chuẩn nhà sản xuất. Bất kỳ quy trình nào cũng phải được thẩm định theo các tiêu chuẩn được quốc tế thừa nhận để chứng minh là quy trình sẽ cho kết quả như mong muốn. Không được sử dụng phương pháp xử lý tá dược sau khi sản xuất để thay cho việc kiểm soát vi sinh vật trong quá trình sản xuất.

Có thể cần thiết phải có một môi trường được bảo vệ để tránh nhiễm vi sinh vật vào sản phẩm hoặc làm giảm phẩm chất của sản phẩm do tiếp xúc với nhiệt, không khí hoặc ánh sáng. Mức độ bảo vệ cần thiết có thể khác nhau tùy thuộc vào công đoạn sản xuất. Thường việc tiếp xúc trực tiếp của nhân viên vận hành diễn ra khi dỡ túi ly tâm, nên cần thiết kế vòi dẫn (đặc biệt loại vòi dùng để chuyển bột), máy sấy, bơm, và các máy móc thiết bị sao cho có thể hạn chế tối đa khả năng bị tạp nhiễm. Cần thẩm định thiết kế vệ sinh của các thiết bị truyền dẫn và chế biến. Những thiết bị có các phần chuyển động cần phải được đánh giá xem các tem niêm phong và bao bì đóng gói có toàn vẹn không để tránh tạp nhiễm cho sản phẩm.

Điều kiện môi trường đặc biệt quy định cho một số quy trình sản xuất phải luôn luôn được theo dõi để đảm bảo chất lượng sản phẩm (ví dụ bầu khí trơ, bảo vệ tránh ánh sáng). Nếu môi trường đặc biệt bị gián đoạn, cần có đủ bằng chứng cho thấy điều đó không ảnh hưởng tới chất lượng tá dược. Những mối quan tâm như vậy về môi trường càng trở nên quan trọng sau khi tá dược đã được tinh khiết hóa.

Môi trường mà tá dược tiếp xúc phải tương tự như môi trường sử dụng trong sản xuất dạng thuốc thành phẩm. Điều này đặc biệt đúng trong trường hợp tá dược dự kiến dùng trong sản xuất chế phẩm tiêm truyền. Ví dụ, cần phải có khu vực được kiểm soát cùng với các cấp độ chất lượng không khí phù hợp. Những khu vực như vậy phải được lắp đặt hệ thống xử lý không khí phù hợp và cần phải có chương trình giám sát môi trường thích hợp. Bất kỳ thao tác bằng tay nào đối với tá dược vô trùng sau khi đã vô trùng đều phải được tiến hành như một quy trình sản xuất vô trùng, sử dụng không khí Cấp 100 khí 5 và các biện pháp kiểm soát vô trùng khác.

19.7.2.4. Hệ thống nước/chất lượng nước

Trong khi nước uống dùng trong chế biến nhiều tá dược, thì nước tinh khiết cũng được sử dụng rộng rãi. Vì người ta đã biết rõ đến khả năng sinh sôi của vi sinh vật trong các hệ thống khử ion và siêu lọc hoặc hệ thống thẩm thấu ngược dùng sản xuất nước tinh khiết, những hệ thống này phải được thẩm định và kiểm tra thích đáng. Các biện pháp kiểm soát thích hợp bao gồm việc xác lập các tiêu chuẩn chất lượng nước và các mức hoạt động tương ứng, biện pháp khắc phục khi mức vi sinh vật vượt quá giới hạn, và các quy trình bảo dưỡng thích đáng ví dụ như tái sinh, và làm vệ sinh/vô trùng.

Cần xác lập các tiêu chuẩn phù hợp về hoá học và vi sinh đối với chất lượng nước và thực hiện kiểm tra theo định kỳ. Các tiêu chuẩn này sẽ thay đổi tùy thuộc vào quy trình và tại điểm của quy trình khi dùng đến nước. Ví dụ trong một số trường hợp, nếu nước được dùng trong các bước chế biến ở giai đoạn cuối, ví dụ như rửa lần cuối bình lọc, hoặc nếu tá dược được kết tinh từ một hệ thống sử dụng nước, thì tiêu chuẩn chất lượng có thể phải cao hơn so với tiêu chuẩn thông thường đối với nước tinh khiết. Điều này đặc biệt quan trọng khi mục đích sử dụng dự kiến của tá dược là dùng cho dạng bào chế tiêm truyền. Tần suất của các thử nghiệm vi sinh vật và hoá học của nước tinh khiết tùy thuộc nhiều yếu tố khác nhau, kể cả kết quả kiểm nghiệm và thời điểm trong quy trình khi dùng nước (ví dụ rửa lần cuối trong máy ly tâm).

Hầu hết các hệ thống nước tinh khiết và nước pha thuốc tiêm, kể cả hệ thống thẩm thấu ngược và siêu lọc, đều có khả năng bị nhiễm nội độc tố. Nếu tá dược thành phẩm không được chứa chí nhiệt tố hoặc vô trùng, hoặc sẽ được dùng để sản xuất sản phẩm tiêm truyền, thì cần tiến hành thẩm định hệ thống kiểm soát nội độc tố và cần thực hiện kiểm tra thường xuyên nội độc tố ở nước dùng để chế biến tá dược (tốt nhất là bằng phương pháp LAL (*limulus amoebocyte lysate*)).

19.7.2.5. Các thao tác đóng gói

Khi xây dựng một chương trình cho thao tác đóng gói, cần đặc biệt lưu ý giảm tối đa nguy cơ nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc bị đánh tráo. Các sản phẩm khác nhau không được đóng gói gần nhau, trừ khi có vách ngăn cơ học hoặc sử dụng hệ thống giám sát điện tử.

19.7.2.6. Giao hàng

Nhà sản xuất cần bố trí bảo vệ sản phẩm sau khi kiểm tra và kiểm nghiệm lần cuối. Nếu có thoả thuận theo hợp đồng, thì việc bảo vệ này phải được thực hiện cho tới khi giao hàng ở điểm cuối. Cần lưu giữ hồ sơ phân phối.

19.7.3. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng

19.7.3.1. Quy định chung

Bộ phận kiểm tra chất lượng, ngoài trách nhiệm và quyền hạn phê duyệt hoặc loại tất cả các thành phần, nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, nguyên vật liệu bao gói, tá dược thành phẩm, và rà soát lại hồ sơ sản xuất, v.v., còn phải chịu trách nhiệm phê duyệt hoặc loại các tá dược được một công ty khác sản xuất, chế biến, đóng gói hoặc bảo quản theo hợp đồng, cũng như phê duyệt hoặc loại tất cả các quy trình, tiêu chuẩn và các thay đổi trong quy trình sản xuất có ảnh hưởng tới chất lượng tá dược.

19.7.3.2. Kiểm tra chất lượng nguyên liệu ban đầu:

Tất cả các nguyên liệu ban đầu phải được thử nghiệm hoặc kiểm tra trước khi sử dụng. Việc kiểm tra phải bao gồm cả việc kiểm tra phiếu kiểm nghiệm của nhà cung cấp, và, nếu có thể, cả thử nghiệm định tính. Cần phải có các hướng dẫn rõ ràng hoặc quy trình thao tác chuẩn được xây dựng để phê duyệt mỗi loại nguyên liệu ban đầu.

Nguyên liệu ban đầu thường chỉ được thử nghiệm định tính và các thử nghiệm bổ sung để đảm bảo rằng chúng đáp ứng các tiêu chuẩn thích hợp. Một số nguyên liệu ban đầu không được nhà sản xuất kiểm nghiệm lại do những nguy cơ hoặc một số cân nhắc hợp lý khác. Trong những trường hợp như vậy, trong hồ sơ cần có giấy chứng nhận chất lượng cho mỗi lô của bên bán. Thường nhà sản xuất tá dược phải cung cấp bằng chứng về việc đã thực hiện phép định tính, ngay cả khi chỉ là kiểm tra bằng mắt thường đối với bao bì, kiểm tra nhãn hoặc ghi lại số lô ở trên nhãn.

19.7.3.3. Kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất

Kiểm tra, kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất phải được thực hiện bằng cách theo dõi quy trình sản xuất hoặc bằng cách phân tích mẫu thực tế ở những địa điểm và thời điểm xác định. Kết quả phải đạt các thông số quy trình đã được thiết lập, hoặc

nằm trong khoảng dung sai chấp nhận được. Bản hướng dẫn công việc phải mô tả chi tiết quy trình cần thực hiện và cách sử dụng các số liệu kiểm tra và kiểm nghiệm để kiểm soát quy trình sản xuất.

19.7.3.4. Hồ sơ chất lượng và mẫu lưu

Nhà sản xuất cần lập ra và duy trì các quy trình nhận biết, thu thập, lập danh mục, lập hồ sơ, bảo quản, duy trì hồ sơ chất lượng để sẵn sàng có khi cần. Hồ sơ chất lượng cần được duy trì để minh chứng là sản phẩm đạt chất lượng quy định và hệ thống chất lượng hoạt động có hiệu quả. Những số liệu này bao gồm cả các hồ sơ chất lượng của các bên hợp đồng có liên quan.

Tất cả hồ sơ chất lượng phải rõ ràng và giúp nhận biết được sản phẩm có liên quan. Hồ sơ chất lượng phải được bảo quản và duy trì sao cho có thể truy cập được dễ dàng tại các cơ sở đảm bảo có môi trường phù hợp nhằm hạn chế tối đa các hư hỏng và đề phòng mất mát. Cần quy định và lập hồ sơ về thời gian lưu giữ hồ sơ chất lượng. Khi đã thống nhất theo hợp đồng, hồ sơ chất lượng phải luôn sẵn sàng trong một thời hạn thoả thuận để bên mua hoặc đại diện của bên mua thẩm định.

Phải có tất cả các hồ sơ phù hợp về việc kiểm tra và kiểm nghiệm để rà soát. Khi quy trình sản xuất được theo dõi liên tục, cần phải có chứng nhận về việc đó và phải có kết quả theo dõi.

Mẫu lưu của tá dược đã được phép xuất phải được lưu giữ đến 1 năm sau khi hết hạn hoặc sau ngày kiểm nghiệm lại, hoặc một năm sau khi phân phối hết lô tá dược đó. Cỡ mẫu phải gấp đôi lượng cần thiết để tiến hành kiểm nghiệm các chỉ tiêu khi cho phép xuất.

19.7.3.5. Nghiên cứu độ ổn định

Nhiều sản phẩm tá dược rất ổn định, và có thể không cần thử nghiệm rộng rãi để kiểm tra độ ổn định. Độ ổn định của một số tá dược có thể bị ảnh hưởng bởi những thay đổi không phát hiện được trong tiêu chuẩn của nguyên liệu ban đầu, hoặc những thay đổi khó thấy trong quy trình sản xuất. Các tá dược cũng có thể được vận chuyển trong nhiều dạng bao bì khác nhau, có thể ảnh hưởng tới độ ổn định của chúng (ví dụ thùng, túi kim loại hoặc nhựa, chai nhựa hoặc thủy tinh, các bồn chứa lớn).

Một số tá dược có thể tương tự về cấu trúc hoá học với các tá dược khác, và một số lại là hỗn hợp hoặc được trộn với các tá dược khác. Những tá dược này có thể rất giống với tá dược khác trong cùng nhóm sản phẩm. Sự khác biệt đáng kể duy nhất có thể chỉ là rất nhỏ về định lượng một số thành phần giữa các sản phẩm. Đối với những tá dược này, việc áp dụng "sản phẩm mẫu" trong đánh giá độ ổn định là phù hợp. Nghiên cứu độ ổn định của loại sản phẩm này bao gồm việc lựa chọn một số "sản phẩm mẫu" với độ ổn định được cho là có thể tiêu biểu cho cả nhóm sản phẩm đem đánh giá. Việc lựa chọn này phải dựa trên cơ sở khoa học. Các số liệu từ các

nghiên cứu độ ổn định của các "sản phẩm mẫu" có thể được sử dụng để xác định độ ổn định trên lý thuyết của các sản phẩm tương tự.

Chương trình thử nghiệm độ ổn định đầy đủ, khi cần, thường có các đặc điểm và phải tính đến các số liệu có tính lịch sử sau:

Chương trình phải được xây dựng bằng văn bản và các nghiên cứu đang tiến hành phải được rà soát lại ít nhất là hàng năm.

Chương trình phải định kỳ đưa một mẫu từ ít nhất một lô thương phẩm vào nghiên cứu.

Các mẫu nghiên cứu độ ổn định phải được lưu trong bao bì tương đương với bao bì thương phẩm trực tiếp. Không cần phải mô phỏng tất cả các dạng bao gói, trừ khi trên lý thuyết có lý do chỉ ra rằng độ ổn định có thể chịu ảnh hưởng của loại bao bì.

Mẫu phải được lưu trong điều kiện tương tự như điều kiện khuyến nghị cho tá dược thương phẩm.

Có thể lưu thêm mẫu dưới điều kiện khắc nghiệt (ví dụ tăng nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm hoặc làm lạnh) nếu có lý do để cho rằng sẽ gặp phải những điều kiện đó trong thực tế phân phối và bảo quản.

Cần sử dụng phương pháp thử nghiệm chứng minh độ ổn định.

Khi độ ổn định của tá dược là vấn đề quan trọng nếu được sử dụng cho sản xuất dược phẩm, có thể phải thực hiện kiểm nghiệm bổ sung theo định kỳ đối với tá dược cụ thể, hoặc với "sản phẩm mẫu" để đảm bảo rằng độ ổn định dự đoán sẽ không có thay đổi lớn trong các lô sau đó. Tần suất thử nghiệm được xác định bằng việc độ ổn định của tá dược bị ảnh hưởng thế nào khi sử dụng.

19.7.3.6. Ngày hết hạn/ngày kiểm nghiệm lại

Thực hiện một chương trình nghiên cứu độ ổn định không nhất thiết đồng nghĩa với việc phải áp dụng ngày hết hạn. Khi nghiên cứu độ ổn định cho thấy một tuổi thọ hạn chế, thì trên nhãn phải nêu ngày hết hạn hoặc nêu ngày cần thử nghiệm lại với khoảng thời gian phù hợp để đảm bảo chất lượng của tá dược vào thời điểm sử dụng.

Nếu cần điều kiện bảo quản đặc biệt (bảo quản tránh ánh sáng, nhiệt), thì nêu yêu cầu đó trên nhãn.

19.7.3.7. Hiệu chuẩn thiết bị thử nghiệm và đo lường

Tất cả các thiết bị đo lường và thử nghiệm được xác định là một phần trong hệ thống chất lượng, phải được hiệu chuẩn và bảo dưỡng thích hợp. Các thiết bị này bao gồm tất cả các dụng cụ sử dụng trong quá trình sản xuất được xác định là các thiết bị chất lượng quan trọng, cũng như thiết bị kiểm nghiệm dùng trong phòng thí

nghiệm. Chương trình kiểm soát phải bao gồm việc chuẩn hoá hoặc hiệu chuẩn thuốc thử, dụng cụ, thiết bị, máy đo, và các thiết bị ghi số liệu theo định kỳ phù hợp, theo đúng chương trình được xác lập bằng văn bản trong đó có các chỉ dẫn, lịch trình, giới hạn độ chính xác và độ đúng, và các biện pháp khắc phục trong trường hợp không đạt giới hạn về độ chính xác/độ đúng. Thuốc thử, dụng cụ, thiết bị, máy đo và các thiết bị ghi số liệu không đạt các tiêu chuẩn đã định sẽ không được sử dụng. Hệ thống máy tính dùng để xác minh là sản phẩm đạt tiêu chuẩn phải được kiểm tra để đảm bảo chúng hoạt động đạt yêu cầu trong phòng thí nghiệm.

PHẦN 3: THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT: CÁC DƯỢC PHẨM CHUYÊN BIỆT

20. CÁC DƯỢC PHẨM VÔ TRÙNG

Lời nói đầu:

Tài liệu này là bản sửa đổi của phần 17, chương 3 của tài liệu Thực hành tốt sản xuất thuốc, trong đó nhấn mạnh đến những đặc điểm cần lưu ý trong việc sản xuất các sản phẩm vô trùng nhằm làm giảm đến mức tối thiểu nguy cơ bị nhiễm khuẩn, nhiễm các tiểu phân và chí nhiệt tố. Tài liệu này không toàn diện trong mọi khía cạnh, và một số yêu cầu kỹ thuật có thể được thay đổi cùng với sự phát triển trong lĩnh vực GMP hoặc sự tiến bộ trong thiết kế công nghệ.

20.1. Những nhận xét chung:

20.1.1 Quá trình sản xuất các sản phẩm vô trùng cần 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 đạt yêu cầu.

20.1.2 Các thao tác khác nhau trong chuẩn bị nguyên vật liệu (như chuẩn bị bao bì, nút), pha chế, đóng lọ và tiệt trùng phải được tiến hành ở các phòng riêng biệt nằm trong khu vực sạch. Những khu vực sạch này được phân loại thành 4 cấp độ (xem phần 20. 4.1).

20.1.3 Trong tài liệu này, các hoạt động sản xuất được chia thành 2 loại: các sản phẩm được tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng, và các sản phẩm được sản xuất trong điều kiện vô trùng ở một vài hoặc tất cả các công đoạn sản xuất.

20.2 Kiểm tra chất lượng:

20.2.1 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.

20.2.2 Độ vô trùng của thành phẩm được đảm bảo bằng việc thẩm định các chu kỳ tiệt trùng đối với sản phẩm tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng, và bằng “media-fills” (phương pháp thẩm định một quy trình sản xuất vô trùng bằng cách sử dụng môi trường nuôi cấy vi sinh vô trùng thay cho sản phẩm) đối với các sản phẩm được sản xuất vô trùng. Hồ sơ lô sản xuất - và hồ sơ về chất lượng môi trường (đối với trường hợp pha chế vô trùng) - cần phải được xem xét đánh giá cùng với việc xem xét kết quả của phép thử độ vô trùng. Quy trình thử nghiệm độ vô trùng phải được thẩm định đối với từng sản phẩm cụ thể. Việc thẩm định và thực hiện thử nghiệm vô trùng phải tuân theo các phương pháp của Dược điển.

20.2.3 Đối với các sản phẩm thuốc tiêm, nước dùng để tiêm, các sản phẩm trung gian và thành phẩm phải được theo dõi về nội độc tố bằng cách sử dụng các phương pháp có trong Dược điển, các phương pháp này đã được thẩm định đối với mỗi loại sản phẩm. Đối với dung dịch tiêm truyền dung tích lớn, bên cạnh các phép thử được yêu cầu trong tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm phải luôn theo dõi chất lượng nước và các sản phẩm trung gian như trên. Khi mẫu thử không đạt, phải tiến hành điều tra, xác định nguyên nhân không đạt và nếu cần thiết phải đưa ra các biện pháp khắc phục.

20.3 Vệ sinh

20.3.1 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. Việc theo dõi phải được tiến hành đều đặn nhằm phát hiện sự xuất hiện các chủng vi sinh vật đề kháng. Không nên dùng đèn tử ngoại để thay thế cho việc khử trùng bằng hoá chất, vì phương pháp này có hiệu quả tiệt trùng kém.

20.3.2 Chất khử trùng và chất tẩy rửa phải được kiểm tra về độ nhiễm khuẩn; 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 (xem phần 20.4.1) phải được tiệt trùng trước khi sử dụng.

20.3.4 Trong quá trình thao tác, phải tiến hành theo dõi để kiểm soát mức độ sạch về mặt vi sinh của các cấp độ sạch khác nhau trong khu vực sạch. 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 dùng gòn và đĩa thạch tiếp xúc). Phương pháp lấy mẫu trong quá trình thao tác không được gây ô nhiễm cho các 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.

20.3.5 Phải xây dựng các giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động cho việc phát hiện mức độ ô nhiễm vi sinh và theo dõi xu hướng chất lượng của không khí trong khu vực sản xuất. Các giới hạn (được biểu thị bằng số khuẩn lạc) sử dụng trong việc theo dõi mức độ nhiễm khuẩn tại khu vực sạch trong quá trình thao tác được nêu trong bảng 1. Phương pháp lấy mẫu và các giá trị bằng số trình bày trong bảng chỉ có giá trị thông tin, không được coi là tiêu chuẩn bắt buộc.

Bảng 1: Giới hạn mức độ ô nhiễm vi sinh vật^a

Cấp sạch ^b	Lấy mẫu không khí (CFU/m ³)	Đặt đĩa thạch (đường kính 90mm) (CFU/4h) ^c	Đĩa thạch tiếp xúc (đường kính 55mm) (CFU/đĩa)	In găng tay (5 ngón tay) (CFU/găng)
A	< 3	<3	<3	< 3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

^a Giá trị trung bình. Cấp sạch được định nghĩa trong mục 20.4.1

^b Phân loại 4 cấp độ theo số lượng tiểu phân được nêu trong bảng 2

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

20. 4. Sản xuất các chế phẩm vô trùng.

20.4.1 Khu vực sạch để sản xuất sản phẩm vô trùng được phân loại theo các yêu cầu đặc trưng về môi trường. Mỗi thao tác sản xuất đòi hỏi một 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.

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 lọ 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 $0,45\text{m/s} \pm 20\%$ (giá trị hướng dẫn) tại vị trí làm việc.

Cấp độ B: Trong 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 nhiễm tiểu phân trong không khí thành 4 cấp độ sạch được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2: Phân loại mức độ số lượng tiểu phân trong không khí khu vực sản xuất thuốc vô trùng.

Cấp sạch	Trạng thái nghỉ		Trạng thái hoạt động	
	Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m ³		Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m ³	
	0,5 - 5,0 m	>5,0 m	0,5 - 5,0 m	>5,0 m
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	350 000	2000
C	350 000	2000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Không qui định	Không qui định

Để có được không khí có chất lượng đáp ứng yêu cầu, phải sử dụng các phương pháp được qui định bởi các cơ quan quản lý quốc gia. Cần ghi nhớ là:

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. Thông thường, đối với các phòng có dòng không khí ổn định và có lọc HEPA (High Efficiency Particulate Air Filter) thích hợp, số lần trao đổi không khí ít nhất phải là 20 lần/giờ.

Ở đây không nêu lên những thông tin chi tiết về phương pháp xác định độ sạch về mặt vi sinh vật và tiểu phân của không khí, bề mặt, v.v. Cần tham khảo các tài liệu hướng dẫn khác đã được công bố trong các dược điển Châu Âu, Nhật bản và Hoa kỳ, hoặc các tài liệu được Ủy ban tiêu chuẩn hoá của Cộng đồng Châu Âu, hoặc bởi Tổ chức tiêu chuẩn hoá quốc tế (ISO) ban hành.

Các hệ thống phân loại mức độ nhiễm tiểu phân khác nhau trong không khí đối với khu vực sạch được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3 : So sánh các hệ thống phân loại mức độ tiểu phân trong không khí đối với khu vực sạch.

WHO (GMP)	Hoa Kỳ (209E)	Hoa Kỳ (Thông lệ)	ISO/TC (209)	EEC (GMP)
A	M 3.5	100	ISO 5	A
B	M 3.5	100	ISO 5	B
C	M 5.5	10 000	ISO 7	C
D	M 6.5	100 000	ISO 8	D

20.4.2 Các yêu cầu về tiểu phân nêu trong bảng 2 đối với “trạng thái nghỉ” phải đạt được khi không có mặt nhân viên vận hành sau một thời gian làm sạch ngắn khoảng 15-20 phút sau khi kết thúc thao tác sản xuất (giá trị này mang tính hướng dẫn). Các yêu cầu về tiểu phân nêu trong bảng 2 đối với khu vực sạch cấp độ A trong “trạng thái hoạt động” 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.

20.4.3 Trong quá trình thao tác, các khu vực sạch khác nhau phải được theo dõi để kiểm soát mức độ sạch về tiểu phân .

20.4.4 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, cần có các biện pháp khắc phục như đã mô tả trong qui trình thao tác.

20.4.5 Nhà sản xuất cần lựa chọn các cấp độ sạch quy định trong mục 20.4.6-20.4.14 căn cứ vào bản chất của các qui trình sản xuất được thực hiện và dựa trên cơ sở thẩm định (ví dụ: sterile media fills).

Việc xác định điều kiện môi trường thích hợp cho khu vực sản xuất và giới hạn thời gian phải dựa trên các kết quả thu được về mức độ nhiễm vi sinh vật.

Các sản phẩm tiệt trùng ở công đoạn cuối:

20.4.6 Các thành phần và phần lớn các sản phẩm phải được pha chế trong điều kiện ít nhất là cấp độ sạch D nhằm giảm thiểu số lượng 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), sản phẩm thường phải được pha chế trong môi trường sạch cấp độ C .

20.4.7 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.

20.4.8 Khi sản phẩm có nguy cơ bất thường về ô nhiễm từ môi trường (vì quá trình đóng lọ chậm hoặc bao bì có miệng rộng, hoặc cần thiết phải để hở trong vài giây trước khi đóng nút), quá trình đóng lọ phải được thực hiện trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh phải là cấp độ C trở lên.

20.4.9 Quá trình pha chế và đóng lọ thuốc mỡ, kem, hỗn dịch và nhũ dịch thường 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

20.4.10 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.

20.4.11 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.

20.4.12 Quá trình xử lý và đóng lọ các sản phẩm được pha chế vô trùng, cũng như việc xử lý các thiết bị vô trùng để hở phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ B.

20.4.13 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 hàn kín trong môi trường sạch cấp độ B.

20.4.14 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 được lọc sau đó.

Chế biến

20.4.15 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.

20.4.16 Không được sản xuất hoặc đóng lọ các chế phẩm có chứa vi sinh vật sống trong cùng khu vực dùng để chế biến các dược phẩm khác; tuy nhiên, vắc xin có chứa vi khuẩn chết hoặc dịch chiết vi khuẩn 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 và qui trình vệ sinh đã được thẩm định.

- 20.4.17 Việc thẩm định quy trình sản xuất vô trùng phải bao gồm cả việc mô phỏng quy trình sản xuất bằng cách sử dụng môi trường dinh dưỡng. Dạng của môi trường dinh dưỡng thường phải tương tự với dạng bào chế của sản phẩm. Các thực 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 cân nhắc việc mô phỏng các điều kiện xấu nhất có thể xảy ra. Các thực nghiệm mô phỏng quy trình phải được lặp lại ở những khoảng thời gian xác định, và sau bất kỳ một thay đổi đáng kể nào về thiết bị máy móc và qui trình. Phải sử dụng đủ số lượng các bao bì cho đóng gói 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.
- 20.4.18 Phải chú ý đảm bảo rằng bất cứ hoạt động thẩm định nào cũng không được ảnh hưởng bất lợi đến quá trình sản xuất.
- 20.4.19 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 nội độc tố để đảm bảo nước đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng. Phải lưu hồ sơ các kết quả theo dõi và các biện pháp khắc phục đã được thực hiện.
- 20.4.20 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.
- 20.4.21 Phải giảm đến mức tối thiểu sự hiện diện của các bao bì và nguyên liệu có thể tạo ra sợi trong khu vực sạch và phải hoàn toàn tránh các thành phần này khi các thao tác vô trùng đang được thực hiện.
- 20.4.22 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. Cần xác định rõ công đoạn xử lý các thành phần, bao bì chứa bán thành phẩm và thiết bị đó.
- 20.4.23 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 thẩm định.
- 20.4.24 Khoảng thời gian giữa thời điểm bắt đầu pha chế dung dịch và thời điểm tiệt trùng hoặc lọc qua màng lọc giữ vi khuẩn 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.
- 20.4.25 Bất kỳ một chất khí nào được sử dụng để sục vào dung dịch hoặc để bảo quản sản phẩm đều phải được lọc qua lọc tiệt trùng.

- 20.4.26 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 và nguy cơ nhiễm chí nhiệt tố. 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. Khi các dung dịch có dung môi là nước được bảo quản trong các bình kín, van cân bằng áp suất phải được bảo vệ, thí dụ bằng màng lọc vi sinh vật không thân nước.
- 20.4.27 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. Trong một số trường hợp, có thể chấp nhận các cách thức khác để ngăn ngừa việc đưa các tạp nhiễm vào khu vực này (thí dụ : bọc 3 lớp).
- 20.4.28 Cần phải thẩm định hiệu quả của bất kỳ một qui trình sản xuất mới nào và việc thẩm định phải được lặp lại theo định kỳ hoặc khi có bất kỳ sự thay đổi đáng kể nào về qui trình sản xuất hoặc máy móc thiết bị.

20.5. Tiệt trùng

- 20.5.1 Đối với sản phẩm vô trùng, tốt nhất nên tiệt trùng sản phẩm bằng nhiệt ở công đoạn cuối khi sản phẩm đã được đóng gói vào bao bì cuối cùng. Khi không thể tiến hành tiệt trùng ở công đoạn cuối bằng nhiệt do sự không bền vững của công thức, cần quyết định sử dụng một phương pháp thay thế để tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng sau khi đã lọc và/hoặc chế biến vô trùng.
- 20.5.2 Có thể thực hiện quá trình tiệt trùng bằng cách sử dụng nhiệt ẩm hoặc nhiệt khô, bằng cách chiếu phóng xạ với bức xạ ion hoá (không dùng tia cực tím, trừ khi phương pháp này đã được thẩm định kỹ lưỡng), bằng khí ethylen oxid, (hoặc các khí có tác dụng tiệt khuẩn thích hợp khác) hoặc bằng phương pháp lọc, tiếp theo là quá trình đóng lọ vô trùng vào bao bì cuối đã được tiệt trùng. Mỗi phương pháp có các ưu điểm và nhược điểm riêng. Nếu thực tế có thể áp dụng được nên chọn phương pháp tiệt trùng bằng nhiệt.
- 20.5.3 Phải giảm đến mức tối thiểu sự nhiễm khuẩn của nguyên liệu ban đầu, và mức độ nhiễm vi sinh vật của nguyên liệu phải được kiểm tra trước khi tiệt trùng. Tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu phải có các yêu cầu về vi sinh vật, nếu quá trình theo dõi cho thấy điều này là cần thiết.
- 20.5.4 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 hoặc các tiêu chuẩn quốc gia hoặc khi được sử dụng để tiệt trùng chế phẩm không phải là dung dịch nước hoặc dung dịch dầu đơn giản.

- 20.5.5 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.
- 20.5.6 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.
- 20.5.7 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 chỉ thị sinh học được sử dụng, phải hết sức thận trọng để tránh sự nhiễm khuẩn lây lan từ các chỉ thị này vào sản phẩm.
- 20.5.8 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.
- 20.5.9 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.

20.6 Tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng

Tiệt trùng bằng nhiệt

- 20.6.1 Mỗi chu kỳ tiệt trùng bằng nhiệt phải được ghi chép bằng các phương tiện có độ đúng và độ chính xác thích hợp, thí dụ trên biểu đồ thời gian/nhiệt độ với thang chia có độ rộng thích hợp. Nhiệt độ phải được ghi lại bằng đầu dò nhiệt ở vị trí có nhiệt độ thấp nhất của khối sản phẩm hoặc của thiết bị tiệt trùng, điểm này phải được xác định trong khi thẩm định quy trình tiệt trùng. Nhiệt độ phải được so sánh với một đầu dò nhiệt thứ hai được đặt tại cùng một vị trí. Biểu đồ, hoặc bản phôtô của biểu đồ phải là một phần của hồ sơ lô sản phẩm. Các chỉ thị hoá học hoặc sinh học cũng có thể được sử dụng, nhưng không thay thế được cách kiểm tra vật lý.
- 20.6.2 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.

20.6.3 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.

Tiệt trùng bằng nhiệt ẩm

20.6.4 Tiệt trùng bằng nhiệt ẩm (hấp trong nồi hấp) chỉ thích hợp cho các vật liệu chịu được ẩm và các dung dịch sử dụng dung môi là nước. Cả nhiệt độ và áp suất đều được sử dụng để theo dõi quá trình tiệt trùng. Thiết bị ghi nhiệt độ thường phải độc lập với dụng cụ kiểm tra cần có chỉ thị nhiệt độ độc lập, và nhiệt độ đọc từ chỉ thị này 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.

20.6.5 Ngoài 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 nước hoặc hơi nước bão hòa ở nhiệt độ yêu cầu trong một khoảng thời gian quy định.

20.6.6 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

20.6.7 Tiệt trùng bằng nhiệt khô thích hợp đối với các sản phẩm lỏng không phải là nước, hoặc sản phẩm bột khô. 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. Không khí nếu được cung cấp, cần được lọc qua màng lọc giữ lại vi khuẩn (vd màng lọc HEPA). Nếu dự định sử dụng phương pháp tiệt trùng bằng nhiệt khô để loại bỏ chỉ nhiệt tố thì khi thẩm định qui trình phải thực hiện thêm các thử nghiệm thách thức có sử dụng nội độc tố.

Tiệt trùng bằng bức xạ

20.6.8 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 để tiệt trùng ở công đoạn cuối cùng.

20.6.9 Nếu quá trình tiệt trùng bằng bức xạ được tiến hành bởi nhà hợp đồng bên ngoài, nhà sản xuất phải bảo đảm các yêu cầu ở phần 6.8 được đáp ứng và qui trình tiệt trùng đã được thẩm định. Phải qui định rõ trách nhiệm của người điều khiển phân xưởng bức xạ (vd: sử dụng đúng liều lượng).

20.6.10 Trong quá trình tiệt trùng, phải đo liều bức xạ. Để làm được điều này, thiết bị đo bức xạ phải độc lập đối với tỷ lệ liều bức xạ và phải cung cấp những phép đo định lượng liều bức xạ được tiếp nhận bởi sản phẩm. 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. Các chỉ thị sinh học chỉ nên được sử dụng như một kiểm tra bổ sung. Các đĩa màu nhạy cảm với bức xạ được sử dụng để phân biệt giữa các bao bì đã được chiếu xạ và bao bì chưa chiếu xạ; chúng không phải là các chỉ thị cho thấy quá trình tiệt trùng đã thành công. Các thông tin thu được phải được đưa vào hồ sơ lô.

20.6.11 Quá trình thẩm định phải đảm bảo rằng đã xem xét đến ảnh hưởng của sự thay đổi về tỷ trọng của bao bì.

20.6.12 Quá trình xử lý phải tránh việc xác định nhầm giữa vật liệu đã được chiếu xạ và chưa chiếu xạ. Mỗi bao gói phải mang một chỉ thị nhạy cảm với bức xạ để cho thấy chúng đã được chiếu hay chưa.

20.6.13 Phải xác định rõ tổng liều bức xạ cần sử dụng trong một khoảng thời gian xác định trước.

Tiệt trùng bằng khí gas và xông hơi.

20.6.14 Phương pháp tiệt trùng này chỉ được sử dụng đối với các sản phẩm mà không có phương pháp thay thế nào thích hợp.

20.6.15 Các khí và chất xông khác nhau được sử dụng để tiệt trùng (vd: ethylen oxid, hơi ôxy già). Ethylen oxid chỉ được sử dụng khi không có phương pháp nào khác khả thi hơn. Trong khi thẩm định qui trình, cần phải chứng minh rằng, chất khí không 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. Những giới hạn này phải được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng.

20.6.16 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.

- 20.6.17 Trước khi tiếp xúc với khí, vật liệu phải được để cân bằng về độ ẩm và nhiệt độ yêu cầu của quy trình. Yêu cầu này phải được cân đối với nhu cầu thu ngắn thời gian chờ trước khi tiệt trùng.
- 20.6.18 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.
- 20.6.19 Các chỉ thị sinh học phải được bảo quản và sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất, và hiệu năng của chúng phải được kiểm tra lại bằng các kiểm tra dương tính.
- 20.6.20 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. 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.
- 20.6.21 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 nồng độ của khí cặn và các sản phẩm phản ứng giảm đến mức cho phép. Quá trình này phải được thẩm định.

20.7 Chế biến vô trùng và tiệt trùng bằng phương pháp lọc

- 20.7.1 Mục đích của việc pha chế vô trùng là để duy trì sự vô trùng của một sản phẩm được pha trộn từ các thành phần, mỗi thành phần này đã được tiệt trùng bởi một trong các phương pháp tiệt trùng ở trên (xem phần 20.5 và 20.6).
- 20.7.2 Điều kiện tiến hành thao tác phải đảm bảo tránh được sự nhiễm vi sinh vật.
- 20.7.3 Nhằm duy trì sự vô trùng của các thành phần và của sản phẩm trong quá trình pha chế vô trùng, cần đặc biệt chú ý: (a) môi trường; (b) nhân viên; (c) các bề mặt quan trọng; (d) sự vô trùng của bao bì/nút và quá trình di chuyển; (e) thời gian lưu giữ tối đa của sản phẩm trước khi đóng lọ; và (f) lọc vô trùng.
- 20.7.4 Một số dung dịch và chất lỏng không thể tiệt trùng được trong bao gói cuối cùng, 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 khuẩn 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.
- 20.7.5 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 hai lớp hoặc lọc lần hai qua lọc có khả năng giữ lại vi khuẩn 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.

- 20.7.6 Cần làm giảm đến mức tối thiểu (thực tế là bằng không) tính chất nhả sợi của màng lọc. Trong bất cứ trường hợp nào cũng không được sử dụng màng lọc chứa amiăng.
- 20.7.7 Ngay sau khi sử dụng, phải kiểm tra tính toàn vẹn của màng 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 quy trình, bất cứ sự sai lệch đáng kể nào so với các 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. Cần xem xét tăng cường theo dõi tính nguyên vẹn của màng lọc trong các quá trình sản xuất có liên quan đến các điều kiện khắc nghiệt như có sự lưu chuyển của dòng không khí có nhiệt độ cao.
- 20.7.8 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.
- 20.7.9 Màng lọc không được làm hỏng sản phẩm do lấy đi hoạt chất hoặc do thải các chất lạ vào sản phẩm.

20.8 Nhân sự

- 20.8.1 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.
- 20.8.2 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 ban đầu và 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.
- 20.8.3 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 loại nhiễm rất cẩn thận.
- 20.8.4 Các tiêu chuẩn cao về vệ sinh cá nhân và cấp độ sạch là thiết yếu, và 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 khoẻ 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 khoẻ 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.

20.8.5 Quần áo bên ngoài không được đưa vào khu vực sạch, các nhân viên đi vào khu vực thay trang phục phải mặc sẵn quần áo bảo hộ lao động theo quy định. Việc thay trang phục và tắm rửa phải theo một qui trình bằng văn bản 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.

20.8.6 Không được mang đồng hồ đeo tay, đồ trang sức trong khu vực sạch, và các mỹ phẩm có thể tạo ra tiểu phân cũng không được sử dụng.

20.8.7 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. Đối với mỗi cấp độ sạch, trang phục được yêu cầu như sau:

Cấp độ D: Tóc và, nếu thích hợp, râu, ria 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. Nhân viên phải mang trang phục liền hay quần áo rời, khít ở cổ tay và cổ áo cao. 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 khuẩn. 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.

20.8.8 Quần áo mặc bên ngoài 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, hoặc ít nhất là một lần mỗi ngày nếu kết quả theo dõi cho phép điều đó. 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. Có thể cần thiết phải sử dụng quần áo mặc một lần rồi bỏ.

20.8.9 Quần áo sử dụng trong khu vực sạch phải được giặt hoặc làm sạch sao cho quá trình này không đưa thêm vào quần áo các chất gây nhiễm có thể sẽ được nhả ra sau đó. Cần có các phương tiện giặt ủi riêng cho các quần áo loại này. Nếu sợi quần áo bị làm hỏng bởi quá trình giặt hoặc tiệt trùng không thích hợp, có thể làm tăng nguy cơ thải ra các tiểu phân. Các thao tác giặt, tiệt trùng phải theo đúng qui trình thao tác chuẩn.

20.9 Nhà xưởng

20.9.1 Nếu được nhà xưởng phải được thiết kế tránh sự ra vào không cần thiết của người giám sát hoặc nhân viên kiểm tra chất lượng. Khu vực sạch cấp độ B phải được thiết kế sao cho tất cả các thao tác có thể được quan sát từ bên ngoài.

20.9.2 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.

20.9.3 Để giảm sự tích tụ bụi bặm và để 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.

20.9.4 Các khe hở của trần nhà phải được hàn kín để tránh sự nhiễm bẩn từ khoảng không phía trên.

20.9.5 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.

20.9.6 Phải tránh việc đặt bồn rửa và cống thoát nước nếu có thể, phải tránh hoàn toàn trong khu vực sạch cấp độ A/B, nơi các thao tác vô trùng được tiến hành. Nếu được lắp đặt, chúng phải được thiết kế, lắp đặt và bảo dưỡng sao cho giảm được tối đa nguy cơ nhiễm vi sinh vật. Chúng phải được gắn ống si phong để làm vệ sinh và có nút gió để ngăn trào ngược. Mọi đường máng ở sàn phải hở, dễ làm vệ sinh và được nối với cống thoát nước bên ngoài khu vực sạch sao cho ngăn ngừa được sự xâm nhập của vi sinh vật.

20.9.7 Phòng thay trang phục phải được thiết kế như một chốt gió, và được sử dụng để tách riêng 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. 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. Các phương tiện rửa tay chỉ được trang bị ở phòng thay trang phục, không được có trong khu vực chế biến vô trùng.

20.9.8 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 hoặc ánh sáng để tránh việc cùng lúc mở nhiều cửa của chốt gió.

- 20.9.9 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 virus sống hoặc vi khuẩn. 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.
- 20.9.10 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 các tiểu phân nhả ra từ người, từ thao tác hoặc từ máy móc không đi vào khu vực có nguy cơ cao đối với sản phẩm.
- 20.9.11 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, áp suất chênh lệch phải được thường xuyên ghi lại.
- 20.9.12 Phải xem xét việc sử dụng các rào cản cơ học để hạn chế việc ra vào không cần thiết tại những khu vực đóng lọ có nguy cơ cao, ví dụ khu vực đóng lọ cấp độ sạch A.

20.10 Thiết bị máy móc

- 20.10.1 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).
- 20.10.2 Khi có thể, thiết bị sử dụng trong chế biến sản phẩm vô trùng phải được lựa chọn sao cho chúng có thể được tiệt trùng hữu hiệu bằng hơi nước, bằng nhiệt khô hoặc các phương pháp khác.
- 20.10.3 Nếu có thể, 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. Các thiết bị được tháo rời để bảo dưỡng phải được tiệt trùng lại sau khi đã hoàn chỉnh việc tái lắp đặt.
- 20.10.4 Khi việc bảo dưỡng thiết bị được tiến hành trong khu vực sạch, phải sử dụng các dụng cụ sạch, và 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 bảo dưỡng.

20.10.5 Tất cả các thiết bị, bao gồm cả các thiết bị tiệt trùng, hệ thống lọc không khí và hệ thống xử lý nước, kể cả máy cát nước, đều phải được bảo dưỡng, thẩm định, và theo dõi theo kế hoạch định sẵn; việc chấp nhận cho sử dụng các hệ thống này sau khi bảo dưỡng phải được ghi hồ sơ.

20.10.6 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. Cần xem xét đưa một chương trình thử nghiệm vào hoạt động bảo dưỡng hệ thống nước. 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 hoặc thấp hơn 4 độ C.

20.11 Hoàn thành sản phẩm vô trùng

20.11.1 Các bao bì phải được hàn kín theo các phương pháp đã được thẩm định phù hợp. Phải kiểm tra các mẫu thử về tính nguyên vẹn theo các qui trình thích hợp.

20.11.2 Các bao bì được hàn kín trong chân không phải được lấy mẫu và thử nghiệm sau một khoảng thời gian thích hợp được xác định trước để đảm bảo vẫn duy trì được chân không.

20.11.3 Các bao bì đã được đóng các sản phẩm thuốc tiêm truyền phải được kiểm tra từng đơn vị một. 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.

21. CÁC CHẾ PHẨM SINH HỌC

21.1 Phạm vi điều chỉnh của hướng dẫn

Hướng dẫn này nhằm bổ sung cho những hướng dẫn được nêu trong tài liệu Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP).

Các qui trình quản lý cần thiết để kiểm soát các sản phẩm sinh học phần lớn được xác định bằng nguồn gốc sản phẩm và phương pháp sản xuất. Trong phạm vi của hướng dẫn này, các quy trình sản xuất bao gồm:

- Nuôi cấy các chủng vi sinh vật và tế bào eukaryotic.
- Chiết xuất các chất từ mô sinh học, bao gồm cả người, động vật, và mô nuôi cấy (tác nhân kháng nguyên - allergens)
- Kỹ thuật (rADN) tái tổ hợp ADN
- Kỹ thuật lai tạo (hybridoma)
- Sự nhân giống vi sinh vật trong phôi hoặc động vật.

Các sản phẩm sinh học sản xuất theo các phương pháp này bao gồm kháng nguyên, kháng thể, vắc xin, hormone, cytokines, men, máu người toàn phần, và các dẫn xuất của huyết tương, huyết thanh miễn dịch, globulin miễn dịch (bao gồm cả kháng thể đơn nhân), các sản phẩm của quá trình lên men (bao gồm các sản phẩm từ rDNA) và các chất chẩn đoán trong xét nghiệm sử dụng trong in vitro.

21.2 Nguyên tắc:

Việc sản xuất các sản phẩm sinh học phải được tiến hành phù hợp với các nguyên tắc cơ bản của GMP. Những điểm nêu trong hướng dẫn này phải được xem như là những yêu cầu bổ sung cho các qui định chung được nêu trong GMP, chúng có liên quan đặc biệt đến việc sản xuất, kiểm tra chất lượng các sản phẩm sinh học. Trong khi biên soạn hướng dẫn này, đã có xem xét thấu đáo đến nội dung dự thảo “Hướng dẫn về đảm bảo chất lượng các sản phẩm sinh học cho các cơ quan quản lý quốc gia”, bản cuối cùng của hướng dẫn này là phụ lục 2 của báo cáo thứ 42 của Ban chuyên gia WHO về tiêu chuẩn hóa sinh học.

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, kiểm tra chất lượng bằng các phương pháp hoá học, vật lý có tính lặp lại; các sản phẩm sinh học được sản xuất bằng các phương pháp có liên quan đến các tiến trình và nguyên liệu sinh học, như nuôi cấy tế bào, hoặc chiết xuất các chất từ cơ thể sống. Những quá trình này biểu hiện tính biến thiên vốn có, do vậy, các chủng loại và bản chất của sản phẩm phụ cũng biến đổi. Vì nguyên nhân này, trong quá trình sản xuất các sản phẩm sinh học, việc tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc GMP là cần thiết cho tất cả các giai đoạn sản xuất, bắt đầu từ lúc hoạt chất được sản xuất.

Việc kiểm tra chất lượng các sản phẩm sinh học gần như luôn luôn gắn với các kỹ thuật sinh học có sự sai số lớn hơn nhiều so với các phương pháp hoá lý. Kiểm soát trong quá trình sản xuất đóng vai trò rất quan trọng vì một số khiếm khuyết có thể không phát hiện được thông qua các thử nghiệm trên thành phẩm.

Hướng dẫn này không đưa ra các yêu cầu chi tiết đối với các loại sản phẩm sinh học cụ thể; cần chú ý tham khảo các hướng dẫn khác được WHO công bố, và đặc biệt là tài liệu “Yêu cầu đối với sản phẩm sinh học”, có nêu các yêu cầu đối với vắc xin.

21.3 Nhân sự

21.3.1 Cơ sở sản xuất và nhân sự phải chịu sự quản lý của một người đã được huấn luyện về các kỹ thuật sử dụng trong sản xuất các sản phẩm sinh học. Người này có những kiến thức khoa học làm cơ sở cho quá trình sản xuất các sản phẩm sinh học. Nhân sự phải bao gồm các chuyên gia đã được huấn luyện thích hợp về các sản phẩm được sản xuất tại cơ sở.

21.3.2 Nhân viên làm việc trong khu vực sạch và vô trùng phải được lựa chọn cẩn thận, để đảm bảo họ chấp hành tốt các qui định trong thực hành sản xuất và không mắc bất kỳ một chứng bệnh nào hoặc điều kiện nào có thể ảnh hưởng xấu đến tính toàn vẹn của sản phẩm về mặt vi sinh vật hoặc ngược lại. Tiêu chuẩn cao về vệ sinh cá nhân và độ sạch là thiết yếu. Các nhân viên phải được hướng dẫn báo cáo bất kỳ điều kiện sức khỏe nào (như tiêu chảy, ho, cảm lạnh, nhiễm trùng da hoặc tóc, vết thương, sốt không rõ nguyên nhân) có thể thải ra một số lượng hoặc chủng loại bất thường của sinh vật vào môi trường làm việc. Phải qui định việc kiểm tra sức khỏe cá nhân đối với các bệnh trên trước khi tuyển dụng và định kỳ sau đó. Nhân viên có bất kỳ một thay đổi nào về tình trạng sức khỏe có thể ảnh hưởng xấu tới chất lượng sản phẩm phải được đưa ra khỏi khu vực sản xuất.

21.3.3 Chỉ một số lượng tối thiểu nhân viên cần thiết được có mặt trong khu vực sạch và vô trùng khi công việc đang được tiến hành. Cần cố gắng tối đa để tiến hành thanh tra, kiểm tra từ bên ngoài những khu vực này.

21.3.4 Trong ngày làm việc, nhân viên không được đi từ khu vực có vi sinh vật sống hoặc động vật được xử lý vào khu vực đang xử lý các sản phẩm khác hoặc sinh vật khác, trừ trường hợp đã thực hiện các biện pháp tẩy trùng, bao gồm cả việc thay đổi quần áo, giày dép. Những nhân viên không liên quan đến quá trình sản xuất không được đi vào khu vực sản xuất, trừ khi thật cần thiết, và trong trường hợp này, họ phải được cung cấp quần áo bảo hộ vô trùng.

21.3.5 Những nhân viên tham gia vào quá trình sản xuất phải được tách riêng khỏi các nhân viên chịu trách nhiệm chăm sóc súc vật.

21.3.6 Phải đăng ký với cơ quan quản lý quốc gia tên và trình độ của những người chịu trách nhiệm thông qua hồ sơ chế biến lô.

- 21.3.7 Để đảm bảo sản xuất các sản phẩm với chất lượng cao, nhân viên phải được huấn luyện về Thực hành tốt sản xuất và Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm, trong các lĩnh vực thích hợp như vi khuẩn học, vi trùng học, hoá học, sinh học, y học, miễn dịch học và thuốc thú y.
- 21.3.8 Hồ sơ huấn luyện phải được lưu giữ và phải thực hiện việc đánh giá định kỳ về hiệu quả của chương trình đào tạo.
- 21.3.9 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 các vắc xin thích hợp, và nếu cần, phải thường xuyên được xét nghiệm xem có bị mắc lao tiến triển hay không. Ngoài việc tránh cho nhân viên tiếp xúc với các tác nhân nhiễm trùng, các chất độc và kháng nguyên tiềm ẩn cần thiết phải tránh cho lô sản xuất khỏi nguy cơ bị nhiễm bởi các chất trên.
- 21.3.10 Chỉ nhân viên đã được kiểm tra sức khoẻ thường xuyên mới được ra vào khu sản xuất vắc xin BCG. Trong trường hợp sản xuất các sinh phẩm dẫn xuất từ máu người hoặc huyết tương, công nhân cần phải được tiêm vắc xin phòng bệnh viêm gan B.

21.4. Nhà xưởng và thiết bị máy móc

- 21.4.1 Nguyên tắc chung là nhà xưởng phải có vị trí thích hợp, được thiết kế, xây dựng, sửa đổi và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác được tiến hành. Phòng thí nghiệm, phòng sản xuất, và tất cả các phòng và nhà xưởng khác (bao gồm các khu chăn nuôi súc vật) được sử dụng trong sản xuất các sản phẩm sinh học phải được thiết kế, xây dựng bằng các vật liệu có tiêu chuẩn cao nhất, để đảm bảo duy trì độ sạch, đặc biệt là không có bụi, côn trùng, và có thể bảo dưỡng dễ dàng.
- 21.4.2 Bề mặt bên trong (tường, nền nhà và trần nhà) phải trơn, không có các khe hở, vết nứt. Bề mặt không được nhả ra tiểu phân và cho phép làm vệ sinh và tẩy trùng dễ dàng. Nếu có thể, phải tránh sử dụng cống thoát, ngoại trừ trường hợp đặc biệt cần thiết và không được có cống thoát trong khu vực chế biến vô trùng. Nếu được lắp đặt cống thoát, phải được gắn xi phong để làm vệ sinh, và có bộ phận ngăn trào ngược. Xi phong có thể được gắn thiết bị đốt nóng bằng điện hoặc các phương tiện khác để khử trùng. Bất cứ rãnh thoát nào trên nền đều phải hở, nông, dễ làm vệ sinh và được nối với cống thoát bên ngoài khu vực sao cho tránh được sự xâm nhập của vi sinh vật.
- 21.4.3 Không được có bồn rửa trong khu vực vô trùng. Bất cứ bồn rửa nào được lắp đặt trong khu vực sạch phải được làm bằng vật liệu thích hợp, như thép không gỉ, không chảy tràn, và phải được cung cấp nước có chất lượng nước uống được. Phải thận trọng để tránh cho hệ thống thoát nước khỏi bị ô nhiễm bởi các chất thải nguy hiểm. Trong quá trình chế biến, phải tránh sự phát tán trong không khí các vi sinh vật và virus gây bệnh được sử dụng trong sản

xuất, và phải tránh khả năng bị nhiễm bởi các loại virus khác hoặc các chất khác, bao gồm cả các tác nhân gây nhiễm từ nhân viên.

21.4.4 Ánh sáng, nhiệt, quạt thông gió, và nếu cần thiết, các hệ thống điều hoà không khí phải được thiết kế để duy trì nhiệt độ và độ ẩm thích hợp, nhằm giảm thiểu sự ô nhiễm và đảm bảo nhân viên được thoải mái khi làm việc với quần áo bảo hộ. Nhà xưởng phải ở tình trạng được bảo dưỡng tốt. Tình trạng nhà xưởng phải được xem xét thường xuyên, và việc sửa chữa phải được tiến hành ở vị trí, thời điểm cần thiết. Phải chú ý đặc biệt để đảm bảo các hoạt động sửa chữa, bảo dưỡng nhà xưởng không ảnh hưởng xấu tới sản phẩm. Phải có đủ không gian, phù hợp với các thao tác diễn ra, cho phép công việc được tiến hành thuận lợi, và thông tin và giám sát có hiệu quả. Tất cả nhà xưởng và các phòng phải sạch, và đảm bảo vệ sinh ở mọi thời điểm. Nếu các phòng dùng sản xuất các chất sinh học được sử dụng cho mục đích khác chúng phải được vệ sinh một cách kỹ lưỡng, và nếu cần thiết, phải được tẩy trùng trước khi lại bắt đầu sản xuất các sản phẩm sinh học. Khu vực được sử dụng để chế biến các nguyên liệu từ mô động vật, và vi sinh vật không cần thiết cho quá trình sản xuất hiện hành và cho việc tiến hành các thử nghiệm về súc vật và vi sinh vật, phải được tách riêng khỏi nhà xưởng được sử dụng cho sản xuất sản phẩm sinh học vô trùng và phải có hệ thống cung cấp khí hoàn toàn riêng biệt, với đội ngũ nhân viên riêng biệt.

21.4.5 Nếu sản phẩm được sản xuất theo chiến dịch, thì mặt bằng và thiết kế nhà xưởng, cũng như thiết bị phải cho phép tẩy trùng hữu hiệu bằng cách xông hơi, nếu cần thiết, cũng như cho phép làm vệ sinh và tẩy trùng sau mỗi đợt sản xuất.

21.4.6 Mẻ chủng và ngân hàng tế bào (Seed lot and cell bank) sử dụng để sản xuất các sản phẩm sinh học phải được bảo quản tách riêng khỏi các nguyên liệu khác. Chỉ những người có thẩm quyền mới được phép ra vào khu vực này.

21.4.7 Các sinh vật sống phải được xử lý trong các thiết bị đảm bảo sao cho việc nuôi cấy được duy trì ở trạng thái thuần khiết và không bị ô nhiễm trong quá trình chế biến.

21.4.8 Các sản phẩm như vacxin vi khuẩn chết, kể cả vắc xin sản xuất bằng kỹ thuật ADN tái tổ hợp (rADN), các độc tố và dịch chiết vi khuẩn, sau khi bất hoạt, có thể được đóng gói vào bao bì tại cùng nhà xưởng với các sản phẩm sinh học vô trùng khác, với điều kiện phải thực hiện các biện pháp khử tẩy trùng đầy đủ sau khi đóng gói, kể cả quá trình tiệt trùng và rửa, nếu thích hợp.

21.4.9 Các sinh vật tạo bào tử phải được xử lý trong các phương tiện được dành riêng cho nhóm chế phẩm này cho tới khi quá trình bất hoạt hoàn thành. Đối với *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* và *Clostridium tetani*, phải sử dụng nhà xưởng, thiết bị tuyệt đối dành riêng cho mỗi sản phẩm. Nếu việc sản xuất các sinh vật tạo bào tử được tiến hành theo chiến dịch ở một hay

nhiều phương tiện thì chỉ được phép chế biến một sản phẩm tại một thời điểm.

21.4.10 Phải sử dụng các phương tiện và thiết bị dành riêng cho việc sản xuất các sinh phẩm dẫn xuất từ máu hoặc huyết tương của người.

21.4.11 Tất cả bao bì chứa các chất sinh học, bất kể ở giai đoạn sản xuất nào, phải có nhãn phân biệt được gắn một cách chắc chắn. Phải ngăn ngừa nhiễm chéo bằng cách thực hiện một số hoặc tất cả các biện pháp sau:

- Sản xuất và đóng lọ ở những khu vực riêng;
- Tránh việc sản xuất các sản phẩm khác nhau tại cùng một thời điểm, trừ khi chúng được tách biệt một cách hiệu quả;
- Kiểm soát sự phát tán của nguyên liệu bằng các phương tiện như chốt gió, lọc khí, thay đổi trang phục, rửa và khử nhiễm thiết bị một cách cẩn thận;
- Chống nguy cơ ô nhiễm do tái tuần hoàn không khí không được xử lý hoặc do sự tái xâm nhập ngẫu nhiên của khí thải;
- Sử dụng “hệ thống sản xuất khép kín”;
- Thực hiện các biện pháp chống sự tạo thành khí dung (đặc biệt là khi ly tâm và trộn);
- Loại bỏ các mẫu vi khuẩn gây bệnh ra khỏi những khu vực dùng để sản xuất các chất sinh học)
- Sử dụng các bao bì đã tiệt trùng hoặc đã được chứng minh có mức độ nhiễm vi sinh thật thấp.

21.4.12 Quá trình sản xuất sản phẩm vô trùng phải được thực hiện trong khu vực có áp suất dương, nhưng có thể chấp nhận áp suất âm tại khu vực dành riêng để sản xuất các tác nhân gây bệnh. Nói chung, bất kỳ sinh vật nào được coi là gây bệnh phải được xử lý trong các khu vực được thiết kế đặc biệt, có áp suất âm, phù hợp với yêu cầu khu trú sản phẩm liên quan.

21.4.13 Phải có các bộ xử lý không khí dành riêng cho khu vực chế biến. Không khí từ các hoạt động liên quan đến các tác nhân gây bệnh không được tái tuần hoàn, và trong trường hợp các sinh vật thuộc Nhóm nguy cơ số 2, không khí phải được thổi qua lọc tiệt trùng, lọc này phải được kiểm tra thường xuyên về hiệu năng lọc.

21.4.14 Phải trang bị các hệ thống khử nhiễm đặc hiệu đối với chất thải khi có sử dụng các nguyên liệu nhiễm khuẩn hoặc có khả năng nhiễm khuẩn để sản xuất.

21.4.15 Đường ống, van, và các lọc gió phải được thiết kế phù hợp tạo thuận lợi cho việc vệ sinh và tiệt trùng. Các van của bồn lên men phải tiệt trùng được hoàn toàn bằng hơi nước. Lọc khí phải là loại kỵ nước và phải được thẩm định đối với mục đích sử dụng.

21.4.16 Số lượng nhỏ các chất được đo lường hoặc cân trong quá trình sản xuất (vd: các chất đệm...) có thể được lưu giữ trong khu vực sản xuất, miễn là chúng

không được nhập trở lại tồn kho. Mặt khác các nguyên liệu khô dùng để pha chế đệm, môi trường nuôi cấy, v.v. phải được cân và pha thành dung dịch trong các khu vực kín, bên ngoài các khu vực tinh chế và khu vực vô trùng nhằm giảm thiểu sự nhiễm tiểu phân vào sản phẩm.

21.5 Khu vực nuôi súc vật và việc nuôi súc vật

Súc vật được sử dụng để sản xuất và kiểm tra chất lượng nhiều sản phẩm sinh học. Súc vật phải được nuôi trong khu nhà riêng với hệ thống thông gió riêng. Khu nhà phải được thiết kế và xây dựng bằng vật liệu cho phép duy trì các điều kiện sạch sẽ và vệ sinh, không có côn trùng, sâu bọ. Các phương tiện chăm sóc súc vật phải bao gồm những khu vực biệt lập để cách ly các súc vật mới mang về, và bảo quản thức ăn tránh sâu bọ. Các khu vực để tiêm phòng phải tách riêng khỏi phòng để xác súc vật. Phải có các phương tiện để tiệt trùng các chuồng nuôi, nếu có thể bằng hơi nước, và lò đốt để thiêu huỷ rác, và súc vật chết.

21.5.1 Các súc vật dùng để điều chế các nguyên liệu ban đầu, kiểm nghiệm và thử nghiệm độ an toàn phải được theo dõi và ghi lại tình trạng sức khoẻ. Các nhân viên làm việc tại khu nuôi súc vật phải được trang bị trang phục đặc biệt, chỗ thay đồ, và buồng tắm. Nếu sử dụng khí trong sản xuất, hoặc kiểm tra chất lượng các sản phẩm sinh học, cần có những yêu cầu đặc biệt như đã được nêu trong bản sửa đổi lần thứ 7 của tài liệu Yêu cầu đối với chất sinh học (Các yêu cầu đối với vắc xin phòng bệnh bại liệt dạng uống).

21.6 Sản xuất

21.6.1 Phải có sẵn các qui trình thao tác chuẩn và các quy trình này phải luôn được cập nhật cho tất cả các hoạt động sản xuất.

21.6.2 Nhằm đảm bảo tính phù hợp của nguyên liệu với mục đích sử dụng, tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu ban đầu phải bao gồm những chi tiết 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 các kiểm tra về vi sinh vật. Việc xuất xưởng các thành phẩm phụ thuộc vào các kết quả đạt yêu cầu thu được từ các thử nghiệm trên nguyên liệu ban đầu.

21.6.3 Môi trường nuôi cấy phải được thêm vào bình lên men, và các bồn pha chế khác trong điều kiện được kiểm soát để tránh ô nhiễm. Phải thận trọng để đảm bảo các bồn được tiếp nối nhau một cách đúng đắn khi thêm môi trường nuôi cấy vào.

21.6.4 Nếu có thể, môi trường phải được tiệt trùng ngay tại chỗ. Nếu được, phải sử dụng các lọc tiệt trùng gắn sẵn trên đường ống dùng cho việc thêm khí, môi trường, acid, kiềm, tác nhân loại bọt vào bình lên men.

21.6.5 Phải chú trọng việc thẩm định phương pháp tiệt trùng.

21.6.6 Khi quá trình bất hoạt được tiến hành trong khi sản xuất, phải có các biện pháp để tránh nguy cơ nhiễm chéo giữa sản phẩm đã xử lý và sản phẩm chưa xử lý.

21.6.7 Có nhiều loại thiết bị được sử dụng cho quá trình tách các chất bằng phương pháp sắc ký; nói chung, các thiết bị này phải được dành riêng cho việc tinh chế một sản phẩm, và phải được tiệt trùng hoặc làm vệ sinh giữa các lô sản xuất. Có thể nảy sinh các vấn đề trong quá trình tẩy trùng và tinh chế do việc sử dụng lặp đi lặp lại cùng thiết bị ở cùng một giai đoạn hay nhiều giai đoạn của quá trình chế biến. Tuổi thọ của cột và phương pháp tiệt trùng phải được xác định. Phải đặc biệt quan tâm theo dõi lượng vi sinh vật và nội độc tố.

21.7 Nhãn

21.7.1 Tất cả các sản phẩm phải được xác định rõ ràng bằng nhãn. Nhãn sử dụng phải luôn được gắn với bao bì trực tiếp trong mọi điều kiện bảo quản, một phần của bao bì phải được để hở, không bị nhãn che phủ để cho phép kiểm tra sản phẩm bên trong. Nếu bao bì trực tiếp không thích hợp cho việc dán nhãn (ví dụ: ống mao quản...), thì phải dán nhãn trên bao bì ngoài.

21.7.2 Các thông tin ghi trên nhãn của bao bì trực tiếp và trên nhãn của bao bì ngoài phải được cơ quan quản lý duyệt.

21.7.3 Nhãn trên bao bì trực tiếp phải cho thấy:

- tên sản phẩm
- danh mục các hoạt chất và khối lượng của mỗi thành phần, với khối lượng tịnh: ví dụ: số đơn vị liều, khối lượng hoặc thể tích.
- số lô được ấn định bởi nhà sản xuất;
- hạn sử dụng;
- các điều kiện bảo quản được khuyến nghị, hoặc những thận trọng cần lưu ý;
- hướng dẫn sử dụng, và những cảnh báo, thận trọng cần thiết;
- tính chất và khối lượng của bất kỳ chất nào được sử dụng trong pha chế chế phẩm sinh học, có khả năng làm tăng tác dụng phụ của các chất có trong công thức pha chế;
- tên và địa chỉ nhà sản xuất hoặc công ty và /hoặc người chịu trách nhiệm cho phép xuất xưởng sản phẩm.

21.7.4 Trên nhãn của bao bì ngoài, ngoài các thông tin đã ghi trên nhãn của bao bì trực tiếp, ít nhất phải ghi tính chất và số lượng của bất kỳ chất bảo quản hoặc chất phụ gia nào có trong sản phẩm.

21.7.5 Tờ hướng dẫn sử dụng trong bao bì ngoài phải cung cấp các thông tin về sử dụng sản phẩm và nêu các chống chỉ định, hoặc các phản ứng phụ có thể gặp.

21.8 Hồ sơ sản xuất và hồ sơ phân phối lô:

21.8.1 Hồ sơ chế biến của các lô sản xuất thường quy phải có các dữ liệu đầy đủ về lịch sử sản xuất của mỗi lô chế phẩm sinh học, cho thấy lô sản phẩm đã được sản xuất, kiểm nghiệm, đóng gói và phân phối phù hợp với các qui trình đã được cấp phép.

21.8.2 Mỗi lô sản phẩm sinh học phải có 1 bộ hồ sơ chế biến riêng, trong đó có các thông tin sau đây:

- Tên và liều lượng sản phẩm
- Ngày sản xuất
- Số lô
- Công thức đầy đủ của lô sản phẩm, kể cả việc nhận dạng tế bào mầm hoặc nguyên liệu ban đầu.
- Số lô của mỗi thành phần được sử dụng trong công thức.
- Hiệu suất ở mỗi công đoạn khác nhau của quá trình sản xuất
- Bản ghi chép của mỗi công đoạn có đầy đủ chữ ký, các thận trọng đã được thực hiện, và những nhận xét đặc biệt trong quá trình sản xuất
- Bản ghi chép các kiểm tra trong quá trình sản xuất và kết quả thu được
- Mẫu nhãn
- Nhận dạng nguyên liệu đóng gói, bao bì, và nút/nắp đậy
- Ngày tháng, chữ ký của người chịu trách nhiệm phê duyệt các thao tác sản xuất.
- Báo cáo phân tích, có ghi ngày, và ký xác nhận bởi người chịu trách nhiệm, cho thấy lô sản phẩm đã đáp ứng các yêu cầu chất lượng được mô tả trong qui trình thao tác chuẩn đã đăng ký với cơ quan quản lý quốc gia.
- Bản ghi chép quyết định của phòng kiểm tra chất lượng liên quan đến việc cho xuất xưởng hoặc loại bỏ lô sản phẩm, và nếu lô bị loại bỏ, ghi chép của việc sử dụng lại hoặc xử lý hủy lô sản phẩm;

21.8.3 Hồ sơ lô phải đúng với mẫu đã được chấp nhận bởi cơ quan quản lý quốc gia. Hồ sơ này phải được lưu đến ít nhất 2 năm sau ngày hết hạn của lô sản phẩm sinh học và phải luôn luôn có sẵn cho việc thanh tra của cơ quan quản lý.

21.8.4 Hồ sơ lô phải cho phép truy lại được tất cả các bước trong quá trình sản xuất và kiểm nghiệm lô sản phẩm, và phải bao gồm các ghi chép về quá trình tiết trùng tất cả các thiết bị và nguyên liệu được sử dụng trong sản xuất lô sản phẩm đó. Hồ sơ phân phối phải được lưu giữ sao cho, khi cần thiết, cho phép thu hồi nhanh bất kỳ lô sản phẩm nào.

21.9 Đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng

21.9.1 Phòng đảm bảo chất lượng và /hoặc phòng kiểm tra chất lượng phải có những nhiệm vụ chủ yếu sau đây:

- soạn thảo những hướng dẫn chi tiết cho mỗi thử nghiệm và phân tích;

- đảm bảo xác định và tách riêng các mẫu thử nghiệm một cách đúng đắn để tránh nhầm lẫn và nhiễm chéo;
- đảm bảo việc theo dõi môi trường và thẩm định thiết bị được tiến hành một cách thích hợp cho việc đánh giá sự phù hợp của các điều kiện sản xuất;
- cho phép xuất xưởng hoặc loại bỏ nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian, nếu cần thiết;
- cho phép xuất xưởng hoặc loại bỏ bao bì đóng gói, nhãn và bao bì trực tiếp chứa sản phẩm;
- cho phép xuất xưởng hoặc loại bỏ mỗi lô thành phẩm;
- đánh giá mức độ phù hợp của các điều kiện bảo quản đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và thành phẩm sinh học;
- đánh giá chất lượng và độ ổn định của thành phẩm, và khi cần thiết, chất lượng và độ ổn định của nguyên liệu, và sản phẩm trung gian;
- xác định hạn sử dụng của sản phẩm trên cơ sở xác định thời gian còn hiệu lực có liên quan đến điều kiện bảo quản
- xây dựng, và khi cần thiết, sửa đổi các qui trình kiểm tra và tiêu chuẩn chất lượng; và
- chịu trách nhiệm về kiểm tra đánh giá các sản phẩm bị trả về để xác định những sản phẩm này có thể được xuất xưởng, tái chế hay hủy bỏ. Hồ sơ phân phối các chế phẩm này phải được lưu đầy đủ.

21.9.2 Phòng kiểm tra chất lượng của nhà sản xuất phải tách riêng khỏi khu vực sản xuất, và tốt nhất là nằm trong một tòa nhà riêng biệt. Phòng kiểm tra chất lượng phải được thiết kế và trang bị và phải có kích thước phù hợp sao cho là một đơn vị khép kín, với đầy đủ các điều kiện cho việc lưu trữ tài liệu và mẫu thử, cho việc chuẩn bị hồ sơ và thực hiện các phép thử cần thiết.

21.9.3 Kiểm tra trong quá trình sản xuất đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong việc đảm bảo chất lượng ổn định của sản phẩm sinh học. Các thử nghiệm quan trọng trong việc kiểm tra chất lượng sản phẩm nhưng lại không thể tiến hành trên thành phẩm phải được thực hiện ở một công đoạn sản xuất thích hợp.

21.9.4 Việc thực hiện tất cả các phép thử định tính và định lượng nêu trong tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu có thể thay thế bằng hệ thống các chứng nhận của nhà sản xuất nguyên liệu, miễn là:

- nhà sản xuất có lịch sử sản xuất đáng tin cậy,
- nhà sản xuất được thanh tra thường xuyên,
- ít nhất một phép thử định tính đặc hiệu được tiến hành bởi nhà sản xuất thành phẩm.

21.9.5 Mẫu sản phẩm trung gian và thành phẩm phải được lưu giữ đủ về số lượng, và trong điều kiện bảo quản thích hợp cho phép lặp lại hoặc xác nhận các kiểm tra chất lượng của một lô. Tuy nhiên, mẫu đối chiếu của một số nguyên

liệu ban đầu, ví dụ như các thành phần của môi trường nuôi cấy, không cần phải lưu.

21.9.6 Một số thao tác đòi hỏi sự theo dõi liên tục các dữ liệu trong quá trình sản xuất, ví dụ theo dõi và ghi lại các thông số vật lý trong quá trình lên men.

21.9.7 Phải đặc biệt chú trọng đến các yêu cầu kiểm tra chất lượng nảy sinh trong quá trình sản xuất các chế phẩm sinh học bằng việc nuôi cấy liên tục.

22. THUỐC DÙNG CHO THỬ LÂM SÀNG TRÊN NGƯỜI

22.1 Lời nói đầu

Các qui định về thuốc dùng cho thử lâm sàng trên người thay đổi theo mỗi nước; ở một số nước (ví dụ, Đức, Mỹ và các nước khác) các sản phẩm này được sản xuất và thanh tra như một dược phẩm thông thường đã được cấp phép. Tuy nhiên, tại phần lớn các nước khác, chúng không được điều chỉnh bởi các qui định luật pháp, quản lý nhà nước trong lĩnh vực thanh tra Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP), v.v.

Tuy nhiên, trong hướng dẫn Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP) của EC có khuyến cáo rằng những nguyên tắc GMP nên được áp dụng đối với việc pha chế các sản phẩm này; và như nêu trong phần xem xét chung, GMP của WHO cũng được áp dụng cho việc pha chế các sản phẩm để thử lâm sàng.

22.2 Những xem xét chung

Tài liệu hướng dẫn này bổ sung cho cả tài liệu hướng dẫn GMP của WHO và hướng dẫn về Thực hành tốt thử lâm sàng (GCP) đối với việc thử lâm sàng các dược phẩm. Việc áp dụng các nguyên tắc GMP trong pha chế các thuốc dùng cho nghiên cứu là cần thiết vì một số lý do sau:

- Để đảm bảo sự đồng nhất giữa các lô thuốc nghiên cứu và qua đó đảm bảo độ tin cậy của phép thử lâm sàng.
- Để đảm bảo sự đồng nhất giữa thuốc đang nghiên cứu và sản phẩm thương mại trong tương lai và như thế bảo đảm sự tương quan giữa việc thử lâm sàng với hiệu quả, và độ an toàn của sản phẩm lưu hành trên thị trường.
- Để bảo vệ các đối tượng tham gia thử lâm sàng không phải sử dụng các sản phẩm kém chất lượng do những sai sót trong sản xuất (bỏ mất các bước quan trọng như tiệt trùng, bị nhiễm và nhiễm chéo, lẫn lộn, dán nhầm nhãn, vv..) hoặc do các nguyên liệu và thành phần không đủ chất lượng.
- Để lưu hồ sơ tất cả các thay đổi trong quy trình sản xuất.

Trong bối cảnh này, việc lựa chọn một dạng thuốc thích hợp để thử lâm sàng là rất quan trọng. Trong giai đoạn đầu của thử nghiệm có thể chấp nhận việc, dạng bào chế đem thử có thể rất khác với dạng thuốc dự định sau này (ví dụ: viên nang thay cho viên nén), nhưng trong giai đoạn 3, dạng thuốc sử dụng trong thử nghiệm phải tương tự như dạng thuốc thương mại dự kiến; nếu không, các thử nghiệm này sẽ không chứng minh được rằng sản phẩm lưu hành trên thị trường sẽ hiệu quả và an toàn.

Nếu có sự khác nhau đáng kể giữa dạng thuốc thử lâm sàng và dạng thuốc thương mại, các dữ liệu phải được trình cho cơ quan đăng ký để chứng minh rằng dạng thuốc cuối cùng sử dụng trong thương mại là tương đương về mặt sinh khả dụng và

độ ổn định với dạng thuốc được sử dụng trong thử lâm sàng. Phải tái thẩm định phương pháp sản xuất sau cùng sau khi có những thay đổi trong quá trình sản xuất, kích cỡ lô, thay đổi nơi sản xuất.v.v..

Phụ lục này đặc biệt đề cập đến những thực hành có thể được áp dụng khác biệt đối với sản phẩm nghiên cứu do những sản phẩm này thường không được sản xuất theo các quy trình sản xuất thường quy, và có thể chưa hoàn toàn biết rõ đặc tính trong các giai đoạn đầu của nghiên cứu lâm sàng.

22.3 Các thuật ngữ

Các định nghĩa dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ sử dụng trong hướng dẫn này. Chúng có thể có nghĩa khác trong các bối cảnh khác.

Thử lâm sàng

Bất kỳ nghiên cứu có tính hệ thống nào về dược phẩm trên đối tượng là con người, dù là người tình nguyện hoặc là bệnh nhân, nhằm phát hiện hoặc xác minh các ảnh hưởng của, và/hoặc xác định bất kỳ phản ứng phụ nào của sản phẩm nghiên cứu, và /hoặc để nghiên cứu sự hấp thụ, phân bố, chuyển hoá và đào thải của sản phẩm với mục đích để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sản phẩm.

Thử lâm sàng thường được phân chia thành các pha từ I-IV. Không thể đưa ra sự phân biệt rõ ràng giữa các pha, và còn tồn tại nhiều ý kiến khác nhau về chi tiết và phương pháp luận. Tuy nhiên, từng pha riêng biệt, dựa trên mục đích liên quan đến việc nghiên cứu lâm sàng của dược phẩm, có thể được định nghĩa ngắn gọn như sau:

Pha 1: Đây là những thử nghiệm đầu tiên của các hoạt chất mới hoặc công thức mới trên người, thường được tiến hành trên người tình nguyện khoẻ mạnh. Mục đích của pha này là đưa ra những đánh giá sơ bộ về độ an toàn, và những sơ lược về dược động học, dược lực học của hoạt chất.

Pha 2: Mục đích của những nghiên cứu thử tác dụng điều trị ban đầu này là để xác định hoạt tính, và đánh giá độ an toàn ngắn hạn của hoạt chất ở những bệnh nhân mắc các bệnh hoặc các tình trạng bệnh mà thuốc có thể chữa được. Các thử nghiệm này được tiến hành trên một số lượng giới hạn bệnh nhân và thường, ở giai đoạn sau, là một thiết kế so sánh (ví dụ: thuốc vờ, kiểm chứng). Pha này cũng liên quan đến việc xác định khoảng liều lượng phác đồ thích hợp, và (nếu có thể) làm rõ sự liên hệ liều - đáp ứng nhằm cung cấp những thông tin cơ sở tối ưu cho việc thiết kế các thử nghiệm điều trị mở rộng.

Pha 3: Pha này liên quan đến việc thử nghiệm trên những nhóm bệnh nhân đồng (và có thể mang những đặc điểm khác nhau) nhằm xác định cán cân hiệu quả- độ an toàn ngắn hạn và dài hạn của một (hoặc nhiều) công thức bào chế của cùng một hoạt chất và đánh giá hiệu quả điều trị tổng thể và tương đối của hoạt chất đó. Hình thái và thông tin về bất kỳ phản ứng phụ thường gặp nào phải được điều tra, xem xét, và những tính chất đặc biệt của sản phẩm cũng phải được phát hiện (ví dụ tương

tác thuốc, các yếu tố dẫn đến sự khác nhau về hiệu quả, như tuổi tác). Các thử nghiệm thường là thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên nhưng những thiết kế khác cũng có thể được chấp nhận, ví dụ nghiên cứu độ an toàn dài hạn. Nói chung, các điều kiện tiến hành thử nghiệm lâm sàng càng gần tương tự như điều kiện sử dụng bình thường càng tốt

Pha 4: Trong pha này, các nghiên cứu được tiến hành sau khi thuốc đã được lưu hành trên thị trường. Các nghiên cứu này dựa trên những đặc tính sản phẩm đã được công bố trong giấy phép lưu hành, và thường được tiến hành ở dạng giám sát hậu mại, cùng với việc đánh giá hiệu quả điều trị hoặc chiến lược điều trị. Mặc dù các phương pháp có thể khác nhau, nhưng cùng một tiêu chuẩn khoa học và đạo đức phải được áp dụng trong các nghiên cứu pha 4 cũng như được áp dụng trong các nghiên cứu trước khi lưu hành. Sau khi một sản phẩm được đưa ra lưu hành trên thị trường, các thử nghiệm lâm sàng được thiết kế để phát hiện các chỉ định mới, đường dùng mới hoặc các phối hợp mới .v.v., thường được coi là thử nghiệm lâm sàng của các dược phẩm mới.

Sản phẩm nghiên cứu

Bất kỳ dược phẩm nào (sản phẩm mới hoặc sản phẩm đối chiếu) hoặc thuốc vờ, được thử nghiệm hoặc sử dụng như là thuốc đối chiếu trong thử lâm sàng.

Người nghiên cứu

Người chịu trách nhiệm về thử nghiệm và bảo vệ quyền, sức khỏe, và lợi ích của người tham gia thử nghiệm. Người nghiên cứu phải là người có trình độ chuyên môn thích hợp được pháp luật cho phép thực hành ngành y/nha khoa.

Người theo dõi

Người được chỉ định bởi và chịu trách nhiệm trước người tài trợ để theo dõi và báo cáo tiến độ của việc thử nghiệm và kiểm tra dữ liệu.

Lệnh

Một lệnh để chế biến, đóng gói, và /hoặc gửi đi một số lượng đơn vị của sản phẩm nghiên cứu.

Dược phẩm

Trong phụ lục này, thuật ngữ dược phẩm được định nghĩa như cách định nghĩa nêu trong hướng dẫn về GCP của WHO, tức là bất kỳ chất hoặc hỗn hợp các chất, có tác dụng điều trị, chẩn đoán, dự phòng, hoặc dự định làm thay đổi chức năng sinh lý, và được trình bày dưới dạng phân liều thích hợp để sử dụng cho người.

Tài liệu tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm

Tài liệu so sánh chứa tất cả các thông tin cần thiết để dự thảo nên những hướng dẫn cụ thể bằng văn bản cho việc chế biến, đóng gói, dán nhãn, kiểm tra chất lượng, cho phép xuất xưởng lô thuốc, điều kiện bảo quản và vận chuyển.

Đề cương

Tài liệu đưa ra những cơ sở, tính hợp lý và mục đích của việc thử lâm sàng, và mô tả thiết kế, phương pháp luận, tổ chức, kể cả những xem xét thống kê, và những điều kiện để tiến hành và quản lý thử nghiệm. Đề cương phải được ghi ngày và được ký bởi người nghiên cứu/ hoặc cơ sở nghiên cứu liên quan và người tài trợ và ngoài ra có thể đóng vai trò của một bản hợp đồng.

Vận chuyển

Việc lắp ráp, đóng gói để vận chuyển, và gửi đi các thuốc thử lâm sàng được yêu cầu.

Người tài trợ

Cá nhân, công ty, viện hoặc tổ chức chịu trách nhiệm khởi xướng, quản lý và/hoặc cung cấp tài chính cho thử nghiệm lâm sàng. Khi một người nghiên cứu độc lập khởi xướng và nhận trách nhiệm đầy đủ về thử nghiệm, người nghiên cứu cũng đóng vai trò của người tài trợ.

22.4 Đảm bảo chất lượng

Đảm bảo chất lượng các dược phẩm đã được định nghĩa và bàn luận cụ thể trong hướng dẫn GMP.

Chất lượng của dạng bào chế dùng trong pha 3 của thử lâm sàng phải được xác định và đảm bảo ở cùng mức độ như với các sản phẩm được sản xuất thường quy. Hệ thống đảm bảo chất lượng, được thiết kế, xây dựng, và kiểm tra bởi nhà sản xuất, phải được mô tả bằng văn bản, có tính đến các nguyên tắc GMP ở một mức độ khả thi. Hệ thống này phải bao gồm cả các tương tác giữa nơi sản xuất và nơi thử lâm sàng (ví dụ gửi hàng, bảo quản, dán nhãn bổ sung).

22.5 Thẩm định

Một số quy trình sản xuất sản phẩm nghiên cứu chưa được phép lưu hành, có thể không cần phải thẩm định kỹ như đối với các quy trình sản xuất thường quy. Tiêu chuẩn sản phẩm và các hướng dẫn sản xuất có thể thay đổi trong quá trình nghiên cứu sản phẩm. Sự phức tạp tăng lên trong các hoạt động sản xuất đòi hỏi hệ thống đảm bảo chất lượng phải có hiệu quả hơn.

Đối với sản phẩm vô trùng, sẽ không có sự giảm bớt mức độ thẩm định của thiết bị tiệt trùng. Thẩm định các quy trình vô trùng thường gặp phải những vấn đề đặc biệt khi kích cỡ lô nhỏ, vì số lượng đơn vị được đóng thuốc có thể không đủ cho việc thực hiện thẩm định. Việc đóng lọ và đậy nắp thường được tiến hành bằng tay có thể ảnh hưởng xấu đến việc duy trì độ vô trùng của sản phẩm. Cần phải quan tâm đến việc giám sát môi trường.

22.6. Khiếu nại

Kết luận của bất kỳ cuộc điều tra nào được tiến hành để trả lời các khiếu nại cần được thảo luận giữa nhà sản xuất và người tài trợ (nếu hai người này khác nhau) hoặc giữa người chịu trách nhiệm về sản xuất và người chịu trách nhiệm về thử lâm sàng nhằm đánh giá bất cứ ảnh hưởng đáng kể nào đến việc thử nghiệm và đến việc nghiên cứu sản phẩm, để xác định nguyên nhân và đưa ra các biện pháp khắc phục cần thiết.

22.7. Thu hồi:

Quy trình thu hồi phải được người tài trợ, người nghiên cứu, người giám sát và người chịu trách nhiệm về thu hồi hiểu rõ, như được mô tả trong hướng dẫn về GMP.

22.8. Nhân sự:

Mặc dù số lượng nhân viên có liên quan là tương đối ít, người được chỉ định chịu trách nhiệm về sản xuất và kiểm tra chất lượng phải riêng biệt. Tất cả các hoạt động sản xuất đều phải được thực hiện dưới sự kiểm soát của một người được giao trách nhiệm rõ ràng. Những người có liên quan đến nghiên cứu sản phẩm, tham gia vào hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng, cần được hướng dẫn về những nguyên tắc GMP.

22.9. Nhà xưởng và thiết bị

Trong quá trình sản xuất các sản phẩm nghiên cứu, các sản phẩm khác nhau có thể được xử lý tại cùng nhà xưởng và ở cùng một thời gian, điều này làm tăng nhu cầu phải loại bỏ tất cả các nguy cơ ô nhiễm, kể cả nhiễm chéo. Cần chú ý đặc biệt đối với việc dọn quang dây chuyền nhằm tránh nhầm lẫn. Phải tuân thủ các quy trình vệ sinh đã được thẩm định nhằm tránh nhiễm chéo.

Đối với việc sản xuất các sản phẩm đặc biệt nêu trong phần 11.20 của hướng dẫn GMP, việc sản xuất theo chiến dịch có thể được chấp nhận thay vì phải có các phương tiện khép kín, dành riêng cho sản xuất một loại sản phẩm. Vì độc tính của nguyên liệu có thể còn chưa được biết đầy đủ, việc làm sạch là yếu tố đặc biệt quan trọng; cũng cần phải tính đến độ hoà tan của sản phẩm và của tá dược trong các chất tẩy rửa khác nhau.

22.10. Nguyên liệu

Nguyên liệu ban đầu

Tính ổn định của quá trình sản xuất có thể bị ảnh hưởng bởi chất lượng của nguyên liệu ban đầu. Các đặc tính lý, hoá và vi sinh của nguyên liệu, nếu có, phải được xác định, xây dựng thành tiêu chuẩn chất lượng, và được kiểm tra. Nếu có thể, cần xem xét các tiêu chuẩn dược điển hiện hành. Tiêu chuẩn hoạt chất cần phải càng dễ hiểu

càng tốt, phù hợp với các hiểu biết hiện có. Tiêu chuẩn của cả hoạt chất và tá dược phải được định kỳ đánh giá lại.

Những thông tin cụ thể về chất lượng của hoạt chất và tá dược, cũng như của bao bì đóng gói cần phải có sẵn sao cho có thể nhận biết và khi cần thiết, cho phép bất kỳ thay đổi nào trong quá trình sản xuất

Chuẩn đối chiếu hoá học và sinh học cho mục đích phân tích

Nếu có sẵn, phải sử dụng các chuẩn đối chiếu từ nguồn có uy tín (WHO hoặc chuẩn quốc gia); nếu không có sẵn thì các chất đối chiếu của hoạt chất phải được pha chế, thử nghiệm, và xuất xưởng bởi nhà sản xuất sản phẩm nghiên cứu hoặc bởi nhà sản xuất ra hoạt chất được sử dụng để sản xuất sản phẩm nghiên cứu.

Những nguyên tắc áp dụng cho sản phẩm so sánh trong thử lâm sàng

Trong các nghiên cứu có sự so sánh giữa sản phẩm nghiên cứu với sản phẩm đã được lưu hành, phải thực hiện các bước để đảm bảo tính toàn vẹn, và chất lượng của các sản phẩm so sánh (dạng bào chế sau cùng, vật liệu bao bì, điều kiện bảo quản..). Nếu có những thay đổi đáng kể về sản phẩm, cần phải có các dữ liệu (về độ ổn định, độ hoà tan so sánh) để chứng minh rằng những thay đổi đó không ảnh hưởng đến những đặc tính chất lượng ban đầu của sản phẩm.

22.11. Hồ sơ tài liệu

Tiêu chuẩn chất lượng (cho nguyên liệu ban đầu, bao bì đóng gói sơ cấp, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm), công thức gốc, các hướng dẫn chế biến và đóng gói có thể được thay đổi thường xuyên do có những kinh nghiệm mới từ việc phát triển sản phẩm nghiên cứu. Mỗi một bản mới cần bao gồm các dữ liệu mới nhất và có tham chiếu đến các bản trước đây, để đảm bảo việc truy lại được. Tính hợp lý của các thay đổi phải được tuyên bố và ghi lại.

Hồ sơ chế biến và đóng gói lô phải được lưu trữ ít nhất là 2 năm sau khi kết thúc hoặc ngưng thử lâm sàng, hoặc sau khi sản phẩm nghiên cứu được chấp nhận.

Đơn đặt hàng

Đơn đặt hàng có thể yêu cầu chế biến và/hoặc đóng gói và gửi đi một số đơn vị sản phẩm nhất định. Đơn đặt hàng chỉ có thể do nhà tài trợ gửi cho nhà sản xuất sản phẩm nghiên cứu. Đơn đặt hàng phải bằng văn bản (mặc dù có thể được chuyển đi bằng phương tiện điện tử), 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 đã được chấp nhận.

Hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm

Hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng phải có đủ các thông tin cần thiết cho việc dự thảo các hướng dẫn chi tiết về chế biến, đóng gói, kiểm tra chất lượng, cho phép xuất xưởng, điều kiện bảo quản và /hoặc gửi hàng. Hồ sơ cũng phải chỉ ra người đã được chỉ

định hoặc được đào tạo để chịu trách nhiệm cho xuất xưởng lô sản phẩm. Hồ sơ phải được cập nhật liên tục nhưng vẫn phải đảm bảo việc truy lại được các phiên bản trước đó.

Tiêu chuẩn chất lượng

Trong quá trình xây dựng tiêu chuẩn chất lượng, cần đặc biệt chú ý những đặc tính có thể ảnh hưởng tới hiệu quả, và độ an toàn của dược phẩm, như:

- Tính chính xác của liều điều trị hoặc đơn vị liều đóng gói: độ đồng nhất, độ đồng đều hàm lượng
- Sự phóng thích hoạt chất từ dạng bào chế: thời gian hoà tan, v.v.
- Độ ổn định dự tính, nếu cần thiết, dưới các điều kiện lão hoá cấp tốc, điều kiện bảo quản ban đầu, và hạn dùng của thuốc.

Ngoài ra, quy cách đóng gói cũng phải phù hợp với yêu cầu thử nghiệm.

Tiêu chuẩn chất lượng có thể thay đổi theo quá trình phát triển sản phẩm. Tuy nhiên, những thay đổi phải được thực hiện theo một qui trình bằng văn bản được người có trách nhiệm phê duyệt và được ghi lại rõ ràng. Tiêu chuẩn chất lượng phải dựa trên các dữ liệu khoa học sẵn có, các kỹ thuật hiện tại, các qui định pháp luật và yêu cầu của dược điển.

Công thức gốc và hướng dẫn chế biến gốc.

Công thức gốc và hướng dẫn chế biến có thể thay đổi theo kinh nghiệm, nhưng phải cân nhắc các hậu quả có thể có đối với độ ổn định và trên hết, đối với tính tương đương sinh học giữa các lô thuốc thành phẩm.

Các thay đổi phải được thực hiện theo một qui trình bằng văn bản, được người có thẩm quyền phê duyệt và được ghi lại một cách rõ ràng.

Đôi khi, không cần thiết phải xây dựng công thức gốc và các hướng dẫn chế biến, nhưng phải có các hướng dẫn và hồ sơ ghi chép bằng văn bản đầy đủ và rõ ràng cho tất cả các hoạt động sản xuất hoặc cung cấp thuốc. Các hồ sơ ghi chép là đặc biệt quan trọng đối với việc soạn thảo các bản cuối cùng của các tài liệu sẽ được sử dụng trong sản xuất thường quy.

Hướng dẫn đóng gói:

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 làm mẫu đối chiếu cho các cuộc kiểm tra lại và các kiểm soát tiếp theo. Phải tiến hành việc đối chiếu so sánh ở cuối giai đoạn đóng gói và dán nhãn.

Hướng dẫn về dán nhãn.

Những thông tin cần thể hiện trên nhãn gồm có:

- Tên của người tài trợ

- Tuyên bố: “Chỉ sử dụng cho nghiên cứu lâm sàng”
- Số tham chiếu tới thử nghiệm
- Số lô sản phẩm
- Mã số nhận dạng bệnh nhân

(Ghi chú: mã số nhận dạng bệnh nhân không nhất thiết phải được ghi trên nhãn tại cơ sở sản xuất, nhưng có thể ghi thêm vào ở giai đoạn sau).

- Điều kiện bảo quản
- Hạn sử dụng (tháng/năm) hoặc ngày kiểm nghiệm lại.

Những thông tin bổ sung phải được trình bày phù hợp với đơn đặt hàng (ví dụ hướng dẫn về liều dùng, thời gian điều trị, các cảnh báo chuẩn) . Khi cần thiết cho mục đích thử mù đôi, số lô có thể được cung cấp riêng. Phải lưu giữ một copy của mỗi loại nhãn trong hồ sơ đóng gói lô.

Hồ sơ chế biến và đóng gói lô

Hồ sơ chế biến và đóng gói lô phải được lưu giữ với đầy đủ chi tiết để thứ tự các hoạt động được truy tìm một cách chính xác. Hồ sơ phải có các nhận xét liên quan, làm tăng những hiểu biết hiện có về sản phẩm, cho phép cải tiến các hoạt động sản xuất, và đánh giá đúng về qui trình sử dụng.

Hệ thống đánh mã số (hoặc hệ thống ngẫu nhiên)

Phải xây dựng các qui trình cho việc đặt ra, phân phối, xử lý và lưu giữ bất kỳ mã số ngẫu nhiên nào được sử dụng trong đóng gói sản phẩm nghiên cứu. Phải sử dụng hệ thống mã số để nhận diện đúng sản phẩm “mù”. Mã số, cùng với danh sách ngẫu nhiên, phải cho phép xác định đúng sản phẩm, kể cả bất cứ sự truy tìm cần thiết nào đối với mã số và số lô sản phẩm, trước khi tiến hành sản xuất sản phẩm mù. Hệ thống mã số, trong tình trạng khẩn cấp, phải cho phép xác định một cách không chậm trễ đúng sản phẩm đang được mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu sử dụng.

22.12. Sản xuất

Nếu được, sản phẩm dự kiến sử dụng cho thử lâm sàng (nghiên cứu pha 2 muộn và pha 3) phải được sản xuất trong các cơ sở sản xuất đã được cấp phép, ví dụ:

- Nhà máy sản xuất sản phẩm thử nghiệm, được thiết kế và sử dụng cho nghiên cứu phát triển qui trình.
- Các cơ sở có quy mô nhỏ (đôi khi được gọi là “pharmacy”) tách riêng khỏi nhà máy sản xuất sản phẩm thử nghiệm và sản xuất bình thường.

(Ghi chú: một số nhà sản xuất sử dụng thuật ngữ “pharmacy” cho các loại nhà xưởng khác như: khu vực cấp phát các nguyên liệu ban đầu, và việc kết hợp các lô).

- Dây chuyền sản xuất quy mô lớn được lắp ráp để sản xuất nguyên liệu có cỡ lô lớn hơn, ví dụ để sử dụng cho thử nghiệm pha 3 muộn và các lô thương phẩm đầu tiên.

- Dây chuyền sản xuất bình thường sử dụng để sản xuất các lô thương phẩm đã được lưu hành và đôi khi được dùng để sản xuất các sản phẩm nghiên cứu, nếu như số lượng, vd ống tiêm, viên nén, hoặc các dạng bào chế khác, đủ lớn.

Mối liên quan giữa cỡ lô của sản phẩm nghiên cứu được sản xuất tại nhà máy sản xuất thử nghiệm hoặc tại các cơ sở nhỏ, với các lô có kích cỡ lớn cho sản xuất thường quy, có thể thay đổi nhiều, phụ thuộc vào kích cỡ lô yêu cầu của nhà máy sản xuất thử nghiệm hoặc “nhà thuốc” và năng lực sản xuất khi sản xuất thường quy.

Những hướng dẫn này áp dụng cho các cơ sở đã được cấp phép của loại thứ nhất (nhà máy sản xuất pilot và pharmacy) và loại thứ hai (dây chuyền sản xuất thương mại). Các tiêu chuẩn GMP được đáp ứng dễ dàng hơn tại các cơ sở thuộc loại thứ hai, do các quy trình đã được giữ ổn định trong quá trình sản xuất và thường không bị thay đổi do việc nghiên cứu phát triển qui trình. Các cơ sở còn lại (thuộc loại thứ nhất), cần được kiểm tra theo các nguyên tắc GMP đối với dược phẩm.

Về mặt hành chính, nhà sản xuất có một lựa chọn khác đó là gia công sản xuất các sản phẩm nghiên cứu. Tuy nhiên về mặt kỹ thuật, các cơ sở đã được cấp phép sẽ là một trong các loại cơ sở được nêu trên. Hợp đồng phải nêu một cách rõ ràng việc sử dụng các dược phẩm trong thử lâm sàng. Sự hợp tác chặt chẽ giữa các bên hợp đồng là đặc biệt cần thiết.

Các hoạt động sản xuất.

Trong giai đoạn nghiên cứu, không phải lúc nào cũng có sẵn các qui trình đã được thẩm định, điều này dẫn đến việc khó biết trước những thông số nào là quan trọng, và những kiểm soát trong quá trình nào sẽ giúp kiểm tra các thông số đó. Các thông số sản xuất và các kiểm tra trong quá trình được sử dụng tạm thời thường sẽ giảm đi nhờ kinh nghiệm sản xuất các sản phẩm tương tự. 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.

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. Các qui trình vệ sinh phải được thẩm định và được thiết kế thích hợp trong điều kiện những hiểu biết về độc tính của sản phẩm nghiên cứu còn chưa đầy đủ. Khi những quy trình, như giai đoạn trộn, chưa được thẩm định, cần thiết phải có thêm các phép thử kiểm tra chất lượng bổ sung.

Đóng gói và dán nhãn

Việc đóng gói và dán nhãn các sản phẩm nghiên cứu có lẽ phức tạp và dễ bị sai sót (các sai sót này cũng rất khó phát hiện) hơn so với các sản phẩm được lưu hành do sử dụng nhãn “mù”. Các qui trình giám sát như đối chiếu nhãn, dọn quang dây chuyền,...và sự kiểm tra độc lập của nhân viên kiểm tra chất lượng cần được tăng cường.

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 phải được phát hiện dễ dàng.

Các hoạt động sản xuất sản phẩm mù

Khi sản xuất các sản phẩm “mù”, kiểm tra trong quá trình phải bao gồm cả việc kiểm tra sự giống nhau về hình thức bên ngoài của các sản phẩm và bất kỳ các đặc tính nào khác của các sản phẩm khác nhau được đem ra so sánh.

22.13 Kiểm tra chất lượng

Khi qui trình chưa được tiêu chuẩn hoá hoặc thẩm định đầy đủ, các thử nghiệm trên sản phẩm cuối cùng là quan trọng nhằm đảm bảo mỗi lô sản phẩm đạt tiêu chuẩn chất lượng.

Việc xuất xưởng sản phẩm thường được tiến hành qua hai giai đoạn, trước và sau khi đóng gói cuối cùng:

1. Đánh giá bán thành phẩm: việc đánh giá này cần bao gồm tất cả các yếu tố có liên quan, kể cả điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, việc xem xét các tài liệu sản xuất và việc đạt hay không đạt các tiêu chuẩn chất lượng của sản phẩm và đơn đặt hàng.
2. Đánh giá thành phẩm: ngoài việc đánh giá bán thành phẩm, đánh giá thành phẩm phải bao gồm tất cả các yếu tố có liên quan, kể cả điều kiện đóng gói, kết quả kiểm tra trong quá trình, việc xem xét các tài liệu đóng gói và việc đạt hay không đạt các tiêu chuẩn chất lượng của sản phẩm và đơn đặt hàng.

(Ghi chú: Tại một số hãng dược phẩm lớn, quá trình đánh giá này cũng được thực hiện đối với các sản phẩm đã được lưu hành)

Khi cần thiết, việc kiểm tra chất lượng cũng cần được thực hiện để xác minh kiểm tra sự tương tự về hình thức bên ngoài và các đặc tính vật lý khác, mùi, và vị của sản phẩm “mù” dùng trong nghiên cứu.

Mẫu lưu của mỗi lô sản phẩm phải được lưu giữ trong bao bì trực tiếp được sử dụng trong nghiên cứu hoặc trong một bao bì thích hợp trong thời gian ít nhất 2 năm sau khi kết thúc hoặc hoàn thành nghiên cứu thử lâm sàng. Nếu mẫu lưu không được bảo quản trong bao bì đã được sử dụng trong nghiên cứu, thì phải có sẵn các số liệu nghiên cứu độ ổn định để chứng minh tuổi thọ của thuốc trong bao bì sử dụng.

22.14. Gửi thuốc, trả lại và huỷ thuốc

Việc gửi, trả lại và huỷ bỏ các sản phẩm không sử dụng phải được tiến hành theo các qui trình bằng văn bản được đề cập trong đề cương. Nếu được, tất cả các sản phẩm không sử dụng được gửi ra bên ngoài nhà máy phải được trả lại cho nhà sản xuất hoặc huỷ bỏ theo một hướng dẫn rõ ràng.

Gửi thuốc

Các sản phẩm nghiên cứu phải được gửi đi theo đúng đơn đặt hàng của nhà tài trợ.

Gói hàng được gửi đến cho người nghiên cứu chỉ sau khi thực hiện qui trình xuất xưởng hai bước sau: (i) xuất xưởng sản phẩm sau khi đã kiểm tra chất lượng (được phép về mặt kỹ thuật) và (ii) việc cho phép sử dụng sản phẩm của người tài trợ (được phép về mặt pháp lý). Cả hai bước cho phép đều phải được ghi lại.

Người tài trợ phải đảm bảo rằng gói hàng sẽ được nhận và khẳng định là đã nhận bởi đúng người nhận được ghi trong đề cương.

Nhà sản xuất phải làm một thẻ kho chi tiết về những lần gửi hàng, thẻ kho này phải được lưu giữ, và phải có thông tin cụ thể về người nhận.

Trả hàng

Các sản phẩm nghiên cứu phải được trả lại theo những điều kiện thoả thuận do nhà tài trợ quy định, các điều kiện này được mô tả trong qui trình bằng văn bản, và được thông qua bởi các nhân viên có thẩm quyền.

Sản phẩm trả về phải được nhận dạng rõ ràng và được bảo quản tại một khu vực riêng. Phải lưu giữ thẻ kho của sản phẩm trả về. Trách nhiệm của người nghiên cứu và người tài trợ được chỉ rõ hơn trong hướng dẫn của WHO về GCP.

Hủy thuốc

Nhà tài trợ phải chịu trách nhiệm hủy các sản phẩm nghiên cứu không được sử dụng, do đó nhà sản xuất không được hủy những sản phẩm này nếu không được phép của người tài trợ. Các hoạt động hủy thuốc phải được tiến hành theo đúng các qui định về an toàn môi trường.

Các hoạt động hủy thuốc phải được ghi lại theo đúng thứ tự, và tất cả các hoạt động được ghi vào văn bản. Các bản ghi chép phải được lưu giữ bởi người tài trợ.

Nếu được yêu cầu hủy thuốc, nhà sản xuất phải cung cấp cho người tài trợ một chứng nhận về việc hủy thuốc hoặc hoá đơn tiếp nhận để hủy thuốc. Những tài liệu này phải cho phép xác định rõ ràng các lô thuốc liên quan.

23. THUỐC THẢO DƯỢC

23.1 Thuật ngữ.

Những định nghĩa dưới đây được áp dụng cho các thuật ngữ trong hướng dẫn này. Chúng có thể có những nghĩa khác trong các bối cảnh khác.

Thành phần có hoạt tính điều trị đã biết

Các chất hoặc nhóm các chất đã xác định về mặt hoá học và được biết là có đóng góp vào hoạt tính điều trị của dược liệu hoặc của chế phẩm.

Thảo dược

Các sản phẩm thuốc chỉ chứa dược liệu và/hoặc chế phẩm thảo dược, như là thành phần hoạt tính. Thuật ngữ này thường được áp dụng đối với thành phẩm. Nếu thuật ngữ được dùng để chỉ bán thành phẩm, thì phải nói rõ điều đó.

Chất đánh dấu

Thành phần có trong một dược liệu, đã được xác định về mặt hoá học và có thể kiểm nghiệm được. Chất đánh dấu nói chung được sử dụng khi thành phần có hoạt tính điều trị đã biết không tìm thấy được hoặc không chắc chắn, và có thể được sử dụng để tính toán lượng dược liệu hoặc chế phẩm thảo dược trong thành phẩm. Khi kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, chất đánh dấu trong dược liệu hoặc chế phẩm thảo dược phải được xác định một cách định lượng.

Cây thuốc

Cây, mọc hoang dại hoặc được trồng, được sử dụng cho mục đích làm thuốc.

Dược liệu

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

Chế phẩm từ dược liệu

Dược liệu được tán nhỏ hoặc nghiền thành bột, dịch chiết, cồn thuốc, dầu béo hoặc tinh dầu, nhựa, keo, dịch ép,... được điều chế từ dược liệu, và các chế phẩm có nguồn gốc dược liệu bằng các phương pháp chiết, tinh chế hoặc cô đặc, nhưng không bao gồm các thành phần được phân lập từ dược liệu đã được xác định về mặt hoá học. Chế phẩm từ dược liệu có thể được coi là hoạt chất cho dù tác dụng điều trị của các thành phần đã được biết rõ hay chưa.

23.2 Tổng quan

Không như các dược phẩm quy ước khác, thường được pha chế từ các nguyên liệu tổng hợp bằng các kỹ thuật và quy trình sản xuất có tính lặp lại, các thảo dược được pha chế từ các nguyên liệu có nguồn gốc thực vật có thể bị ô nhiễm và phân huỷ, và

có thể thay đổi về mặt thành phần và đặc tính. Thêm vào đó, trong việc sản xuất và kiểm tra chất lượng các thảo dược, các quy trình và kỹ thuật được sử dụng thường khác biệt nhiều so với các quy trình, kỹ thuật được dùng trong sản xuất dược phẩm quy ước.

Việc kiểm tra nguyên liệu ban đầu, việc bảo quản và việc chế biến đóng vai trò đặc biệt quan trọng do bản chất dễ biến đổi và phức tạp của nhiều thảo dược và do số lượng, và khối lượng rất ít của các hoạt chất hiện diện trong thảo dược.

23.3 Nhà xưởng

Khu vực bảo quản

Các dược liệu phải được bảo quản trong khu vực riêng. Khu vực bảo quản phải được thông gió tốt, được trang bị chống sự xâm nhập của côn trùng, hoặc các động vật khác, đặc biệt là loài gặm nhấm. Phải thực hiện các biện pháp hữu hiệu để giới hạn sự phát tán của động vật và vi sinh vật được đưa vào cùng với dược liệu và để phòng chống nhiễm chéo. Các bao bì phải được sắp xếp sao cho đảm bảo sự lưu thông tự do của luồng không khí.

Phải đặc biệt chú ý đến tình trạng vệ sinh và việc bảo dưỡng tốt đối với khu vực bảo quản, đặc biệt tại khu vực có bụi dược thải ra.

Việc bảo quản dược liệu, dịch chiết, cồn thuốc và các chế phẩm khác có thể đòi hỏi những điều kiện đặc biệt về độ ẩm, và nhiệt độ hoặc tránh ánh sáng; phải thực hiện các bước để đảm bảo các điều kiện này được duy trì và theo dõi.

Khu vực sản xuất

Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc làm vệ sinh và để tránh nhiễm chéo ở các nơi sinh ra bụi, phải thực hiện những biện pháp thận trọng đặc biệt trong quá trình lấy mẫu, cân, trộn và chế biến các dược liệu, bằng cách sử dụng các thiết bị lọc bụi hoặc khu nhà xưởng dành riêng cho sản xuất thuốc từ dược liệu.

23.4 Hồ sơ tài liệu

Tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu ban đầu

Ngoài các dữ liệu được yêu cầu trong các phần 14 và 18 của hướng dẫn GMP cho dược phẩm, tiêu chuẩn chất lượng của dược liệu ít nhất phải bao gồm các yêu cầu sau:

- Tên thực vật, với tham chiếu tên tác giả
- Chi tiết về nguồn gốc của cây (tên nước hoặc vùng xuất xứ của cây, và nếu được, phương pháp trồng, thời gian thu hoạch, qui trình thu hái, các thuốc bảo vệ thực vật được sử dụng,....)
- Ghi rõ toàn bộ cây hay chỉ một phần của cây được sử dụng
- Hệ thống sấy khô, nếu mua dược liệu khô,
- Mô tả về dược liệu, trên cơ sở kiểm tra bằng mắt thường và/hoặc kiểm tra bằng kính hiển vi

- Các phép thử định tính phù hợp, nếu được, bao gồm các phép thử định tính các hoạt chất đã biết hoặc các chất đánh dấu.
- Định lượng, các thành phần có hoạt tính điều trị đã biết hoặc chất đánh dấu, nếu được.
- Các phương pháp thích hợp để xác định các chất bảo vệ thực vật có thể đã nhiễm vào dược liệu, và giới hạn chấp nhận được đối với các chất này.
- Các kết quả thử nghiệm các kim loại độc và các chất gây nhiễm có thể có, các tạp chất lạ và các chất giả mạo
- Các kết quả thử độ nhiễm khuẩn và aflatoxin

Bất cứ biện pháp xử lý nào được sử dụng để giảm độ nhiễm nấm, vi khuẩn, hoặc các sâu bọ khác phải được ghi lại. Hướng dẫn để thực hiện các quy trình này phải có sẵn và phải bao gồm các chi tiết về quá trình, các thử nghiệm và giới hạn của các chất còn sót lại.

Các yêu cầu về định tính và định lượng

Các yêu cầu này phải được thể hiện như sau:

1. Dược liệu:

- a- Phải ghi rõ khối lượng của dược liệu; hoặc
- b- Khoảng khối lượng dược liệu tương ứng với một lượng xác định của thành phần có hoạt tính điều trị đã biết.

Ví dụ

Tên của hoạt chất	Khối lượng
Hoa senna	a- 900mg hoặc b- 830-1000mg, tương ứng với 25mg hydroxyanthracen glucozid, tính theo sennosid B

2. Chế phẩm từ thảo dược

- (a) - Phải ghi rõ khối lượng tương đương hoặc tỷ lệ của các dược liệu trong chế phẩm từ thảo dược (điều này không áp dụng đối với các chất béo, hoặc tinh dầu); hoặc
- (b) - Khoảng khối lượng của chế phẩm tương ứng với một lượng xác định của các thành phần có hoạt tính điều trị đã biết (xem ví dụ).

Phải nêu rõ thành phần của các dung môi hoặc hỗn hợp dung môi được sử dụng và trạng thái vật lý của dịch chiết.

Nếu bất cứ chất nào khác được đưa thêm vào trong quá trình sản xuất các chế phẩm thảo dược để điều chỉnh tỷ lệ của các thành phần có hoạt tính điều trị đã biết, hoặc vì bất kỳ mục đích nào khác, các chất thêm vào này phải được mô tả như “các thành phần khác” và dịch chiết chính được mô tả là “thành phần hoạt chất”.

Ví dụ

Tên của hoạt chất	Khối lượng
Hoa Senna	(a) 125 mg dịch chiết ethanol (8:1) hoặc 125mg dịch chiết ethanol, tương ứng với 1000 mg hoa Senna, hoặc (b) 100-130mg dịch chiết ethanol (8:1) tương ứng với 25mg hydroxyanthracen glycozid, tính theo sennosid B
Các thành phần khác	
Dextrin	20 - 50mg

Tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm

Các phép thử kiểm tra chất lượng thành phẩm phải cho phép xác định định tính và định lượng các hoạt chất. Nếu hoạt tính điều trị của các thành phần đã được biết rõ, thì các thành phần này phải được nêu cụ thể và được định lượng. Nếu điều này là không khả thi, tiêu chuẩn chất lượng phải dựa trên việc xác định chất đánh dấu.

Nếu thành phẩm hoặc chế phẩm có chứa một số dược liệu, và việc định lượng từng hoạt chất là không khả thi thì phải xác định hàm lượng tổng của nhiều hoạt chất. Cần chứng minh sự cần thiết phải có một qui trình như vậy.

Hướng dẫn chế biến

Các hướng dẫn chế biến phải liệt kê các thao tác khác nhau được tiến hành trên dược liệu, như sấy khô, thái và nghiền nhỏ, cũng cần nêu nhiệt độ cần thiết cho quá trình sấy khô, và phương pháp được sử dụng để kiểm tra các mảnh hoặc kích thước tiểu phân. Cần đưa ra các hướng dẫn về sàng lọc hoặc phương pháp khác dùng để loại bỏ các tạp chất lạ. Phải nêu chi tiết của bất kỳ quy trình nào, ví dụ xông khói, được sử dụng để làm giảm nhiễm vi sinh vật, cùng với phương pháp xác định mức độ của các ô nhiễm này.

Đối với việc sản xuất các chế phẩm thảo dược, các hướng dẫn phải chỉ rõ chất dẫn, hoặc dung môi được sử dụng, thời gian và nhiệt độ phải bảo đảm trong suốt quá trình chiết, và bất cứ phương pháp cô đặc nào.

23.5 Kiểm tra chất lượng

Nhân viên của bộ phận kiểm tra chất lượng phải có chuyên môn sâu về các thảo dược để có thể tiến hành các phép thử định tính, và kiểm tra sự giả mạo, sự hiện diện của nấm mốc, hoặc côn trùng, sự không đồng nhất trong lô hàng dược liệu, v.v. Phải có sẵn các mẫu đối chiếu của dược liệu để sử dụng trong các thử nghiệm so sánh, vd: các kiểm tra bằng mắt thường, và bằng kính hiển vi, các phép thử bằng sắc ký.

Lấy mẫu.

Mẫu phải được lấy một cách đặc biệt thận trọng bởi người có kinh nghiệm cần thiết, vì dược liệu có thể là toàn bộ cây hoặc các phần của cây, và vì thế ở một mức độ nào đó là không đồng nhất.

Những hướng dẫn về việc lấy mẫu, kiểm tra bằng mắt thường, các phương pháp phân tích, được nêu trong tài liệu “Các phương pháp kiểm tra chất lượng dược liệu”.

23.6 Thử độ ổn định.

Nếu chỉ xác định độ ổn định của các thành phần có hoạt tính điều trị đã biết thì chưa đủ, do toàn bộ dược liệu hoặc các chế phẩm từ dược liệu được xem là thành phần có hoạt tính. Nếu có thể, phải chứng minh được, ví dụ bằng cách so sánh các sắc ký đồ, rằng các chất khác cũng ổn định và rằng hàm lượng của chúng tính theo tỷ lệ trong toàn bộ chế phẩm là không đổi.

Nếu một thảo dược chứa nhiều loại dược liệu hoặc chứa các chế phẩm của nhiều dược liệu, và việc xác định độ ổn định của từng hoạt chất là không khả thi, độ ổn định của sản phẩm phải được xác định bằng các phương pháp như sắc ký, các phương pháp định lượng được sử dụng phổ biến, các thử nghiệm vật lý, cảm quan và các thử nghiệm thích hợp khác.

24. THUỐC PHÓNG XẠ

24.1. Phạm vi của hướng dẫn

Mục đích của hướng dẫn này là để bổ sung cho những hướng dẫn đã ban hành đối với dược phẩm cũng như đối với dược phẩm vô trùng.

Các quy trình quản lý cần thiết để kiểm soát dược phẩm phóng xạ phần lớn được xác định bởi nguồn gốc của các sản phẩm này và phương pháp sản xuất. Quy trình sản xuất trong phạm vi của hướng dẫn này bao gồm:

Việc pha chế các dược phẩm phóng xạ trong các khoa dược phóng xạ của bệnh viện

Việc pha chế các dược phẩm phóng xạ tại các khoa dược phóng xạ tập trung.

Việc sản xuất dược phẩm phóng xạ tại các trung tâm và các viện nghiên cứu nguyên tử và các cơ sở sản xuất.

Việc pha chế và sản xuất dược phẩm phóng xạ tại các trung tâm chụp bức xạ positron (PET)

Dược phẩm phóng xạ có thể được phân thành 4 nhóm như sau:

1. Sản phẩm phóng xạ dùng được ngay
2. Các chất tạo nuclide phóng xạ
3. Các thành phần không có tính phóng xạ (các kit) dùng để pha chế với một thành phần có tính phóng xạ (thường được tách ra từ một chất tạo nuclide phóng xạ) để được những hợp chất được đánh dấu phóng xạ
4. Các tiền chất dùng để đánh dấu phóng xạ những chất khác trước khi sử dụng (ví dụ mẫu lấy từ bệnh nhân).

Dược phẩm phóng xạ bao gồm các hợp chất vô cơ, hợp chất hữu cơ, các peptide, các protein, các kháng thể và đoạn kháng thể đơn vô tính (monoclonal) và các oligonucleotide được đánh dấu bằng các nuclide phóng xạ với thời gian bán hủy có thể từ vài giây đến vài ngày.

24.2. Các nguyên tắc

Dược phẩm phóng xạ phải được sản xuất theo đúng các nguyên tắc cơ bản của thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP). Vì vậy, những vấn đề nêu trong hướng dẫn này phải được coi là bổ trợ cho các yêu cầu chung về GMP đã ban hành trước đây và chúng có liên quan đặc biệt đến việc sản xuất và kiểm soát dược phẩm phóng xạ. Khi xây dựng hướng dẫn này, đã có sự cân nhắc thấu đáo đến các hướng dẫn an toàn phóng xạ của quốc tế cũng như của các quốc gia.

Do có thời gian bán huỷ ngắn, cho nên nhiều dược phẩm phóng xạ được xuất xưởng và sử dụng cho bệnh nhân ngay sau khi được sản xuất, vì vậy đôi khi việc kiểm soát chất lượng các sản phẩm này phải thực hiện bằng phương pháp hồi cứu. Chính vì vậy việc thực hiện nghiêm ngặt các nguyên tắc GMP là điều bắt buộc.

24.3. Nhân sự

24.3.1. Cơ sở sản xuất, dù là khoa dược phóng xạ, khoa dược phóng xạ tập trung, các viện và trung tâm nguyên tử, các cơ sở sản xuất hay các trung tâm PET, và nhân viên làm việc ở đó phải chịu sự kiểm soát của một người được có bằng cấp khoa học chính thức với kỹ năng chuyên sâu và kinh nghiệm thực hành nhất định trong lĩnh vực dược phóng xạ và vệ sinh phóng xạ. Các nhà khoa học, các kỹ thuật viên giúp việc phải được đào tạo sau đại học hoặc đào tạo kỹ thuật và có kinh nghiệm phù hợp với chức năng, nhiệm vụ của họ.

24.3.2. Những nhân viên cần phải làm việc trong các khu vực phóng xạ, khu vực sạch hoặc vô trùng phải được lựa chọn cẩn thận nhằm đảm bảo là họ sẽ tuân thủ các nguyên tắc thực hành phù hợp và không bị mắc bất kỳ bệnh tật gì có thể gây ảnh hưởng xấu tới tính toàn vẹn của sản phẩm.

Tất cả nhân viên phải được kiểm tra tình trạng sức khỏe khi tuyển dụng và định kỳ sau đó. Nhân viên có bất kỳ sự thay đổi nào về tình trạng sức khỏe cá nhân (vd: bệnh về máu) đều phải tạm thời đưa ra khỏi khu vực có phơi nhiễm phóng xạ.

24.3.3. Chỉ một số lượng tối thiểu nhân viên cần thiết được phép có mặt trong khu vực sạch và vô trùng khi đang tiến hành công việc. Việc ra vào những khu vực này phải hạn chế khi đang pha chế các dược chất phóng xạ, các kit hoặc các bộ dụng cụ vô trùng. Nếu có thể, các quá trình kiểm tra, kiểm soát nên được thực hiện từ bên ngoài những khu vực này.

24.3.4. Trong ngày làm việc, nhân viên chỉ có thể qua lại giữa khu vực phóng xạ và không phóng xạ nếu tuân thủ theo các quy định an toàn trong kiểm soát phóng xạ (kiểm soát y tế).

24.3.5. Việc xuất xưởng một lô chỉ có thể do một dược sỹ hoặc người có trình độ khoa học được đăng ký chính thức phê duyệt. Những người này phải có trình độ, và kinh nghiệm phù hợp trong sản xuất dược phẩm phóng xạ.

24.3.6. Để đảm bảo sản xuất dược phẩm phóng xạ một cách an toàn, nhân viên cần phải được đào tạo về GMP, về việc xử lý an toàn đối với các nguyên vật liệu phóng xạ và về các quy trình an toàn phóng xạ. Họ cũng phải tham gia các khoá đào tạo định kỳ để đảm bảo tiếp cận kịp thời những tiến bộ mới nhất trong lĩnh vực của họ.

24.3.7. Cần lưu giữ hồ sơ về việc đào tạo cho nhân viên và tiến hành đánh giá định kỳ hiệu quả của các chương trình đào tạo.

24.3.8. Tất cả nhân viên tham gia vào việc sản xuất, bảo dưỡng và kiểm nghiệm đều phải thực hiện các hướng dẫn phù hợp về việc xử lý các sản phẩm phóng xạ và phải được theo dõi xem có khả năng bị nhiễm và/hoặc phơi nhiễm phóng xạ không.

24.4. Nhà xưởng và máy móc thiết bị

24.4.1. Nguyên tắc chung là nhà xưởng phải có vị trí, được thiết kế, xây dựng, sử dụng và bảo dưỡng sao cho phù hợp với các thao tác diễn ra tại đó. Những phòng thí nghiệm để xử lý nguyên vật liệu phóng xạ phải được thiết kế đặc biệt có tính đến những khía cạnh bảo vệ tránh ảnh hưởng của phóng xạ ngoài những yêu cầu về độ sạch và vô trùng. Những bề mặt bên trong (tường, sàn và trần) phải nhẵn, không thấm và không có các kẽ nứt; chúng không được tạo ra các tiểu phân và cho phép làm vệ sinh và khử nhiễm dễ dàng. Nếu có thể, không nên có các đường ống thoát nước, và, không được có đường ống thoát nước trong khu vực vô trùng, trừ trường hợp đặc biệt cần thiết.

24.4.2. Phải có các hệ thống xử lý đặc biệt đối với chất thải phóng xạ. Những hệ thống này phải được bảo dưỡng cẩn thận và có hiệu quả để bảo vệ cho nhân viên ở bên trong lẫn bên ngoài cơ sở sản xuất khỏi nguy cơ nhiễm và phơi nhiễm các chất thải phóng xạ.

24.4.3. Không được có các bồn rửa trong khu vực vô trùng. Bất kỳ loại bồn rửa nào lắp đặt trong các khu vực sạch khác phải bằng loại vật liệu phù hợp và phải được vệ sinh thường xuyên. Cần thận trọng tránh cho hệ thống thoát nước bị nhiễm các chất thải phóng xạ.

24.4.4. Hệ thống ánh sáng, sưởi, thông gió và điều hoà không khí (nếu cần) phải được thiết kế để duy trì nhiệt độ và độ ẩm thích hợp đảm bảo cho nhân viên làm việc mang quần áo bảo hộ lao động cảm thấy thoải mái. Nhà xưởng phải luôn ở trạng thái được sửa chữa bảo dưỡng tốt. Phải đánh giá điều kiện của nhà xưởng thường xuyên và tiến hành bảo dưỡng ở những nơi và vào lúc cần thiết. Cần đặc biệt thận trọng để đảm bảo việc sửa chữa, bảo dưỡng nhà xưởng không ảnh hưởng tới sản phẩm. Nhà xưởng phải có đủ diện tích cho các hoạt động diễn ra trong đó, cho phép công việc được thực hiện với hiệu suất cao và việc giám sát, trao đổi có hiệu quả. Tất cả nhà xưởng và các phòng trong đó đều phải sạch, vệ sinh và không bị nhiễm phóng xạ.

24.4.5. Việc thông gió của các cơ sở sản xuất được phẩm phóng xạ phải đáp ứng các yêu cầu trong việc phòng ngừa tạp nhiễm cho sản phẩm và phơi nhiễm của nhân viên với chất phóng xạ. Cần duy trì áp suất và luồng khí phù hợp bằng các phương pháp cô lập và/hoặc khép kín thích hợp. Tất cả các hệ thống xử lý không khí ở khu vực phóng xạ và khu vực không phóng xạ đều phải được lắp đặt thiết bị báo động để nhân viên có thể biết được ngay khi những hệ thống này có vấn đề.

24.4.6. Phải sử dụng các cơ sở, nhà xưởng, thiết bị riêng biệt cho việc sản xuất bất kỳ dược phẩm phóng xạ nào có nguồn gốc từ máu hoặc huyết tương người. Các nồi hấp sử dụng trong khu vực sản xuất dược phẩm phóng xạ có thể được đặt sau một tấm chắn bằng chì để tránh phơi nhiễm phóng xạ cho nhân viên vận hành. Những nồi hấp này phải được kiểm tra mức độ nhiễm phóng xạ ngay sau khi sử dụng để giảm tối đa khả năng nhiễm chéo phóng xạ với các sản phẩm được hấp tiệt trùng sau đó.

24.4.7. Tất cả các bao bì đựng các dược chất phóng xạ cho dù ở công đoạn sản xuất nào cũng phải được dán nhãn nhận dạng một cách an toàn. Vận dụng một số hoặc đầy đủ các biện pháp sau có thể ngăn ngừa được nhiễm chéo:

- Chế biến và đóng lọ ở các khu vực riêng biệt;
- Tránh sản xuất các sản phẩm khác nhau cùng một lúc, trừ khi chúng được tách riêng một cách có hiệu quả;
- Hạn chế sự phát tán các nguyên vật liệu bằng cách sử dụng chốt gió, lọc khí, thay quần áo và rửa và khử nhiễm cẩn thận cho máy móc, thiết bị;
- Tránh nguy cơ nhiễm phóng xạ do sự hồi lưu của không khí chưa qua xử lý, hoặc do vô tình để lọt khí thải vào;
- Sử dụng “hệ thống khép kín” trong sản xuất;
- Thận trọng tránh tạo ra khí dung (aerosol);
- Sử dụng bao bì vô trùng.

24.4.8. Việc chế biến các sản phẩm vô trùng phải được tiến hành trong khu vực có áp suất dương. Nhìn chung, bất kỳ chất phóng xạ nào cũng phải được xử lý trong khu vực được thiết kế đặc biệt và duy trì dưới áp suất âm. Vì thế, việc sản xuất sản phẩm phóng xạ vô trùng phải được tiến hành dưới áp suất âm với vùng không khí xung quanh ở áp suất dương, đảm bảo đáp ứng được yêu cầu về chất lượng không khí.

24.4.9. Cần sử dụng các bộ xử lý không khí riêng cho khu vực phóng xạ và không phóng xạ. Không khí từ các thao tác có liên quan đến chất phóng xạ phải được thải ra qua các màng lọc thích hợp được kiểm tra hiệu quả lọc thường xuyên.

24.4.10. Các ống dẫn, van và lọc khí phải được thiết kế thích hợp nhằm tạo điều kiện cho việc làm vệ sinh và khử nhiễm có hiệu quả như thẩm định.

24.5. Sản xuất

24.5.1. Cần có các quy trình thao tác chuẩn (SOP) cho tất cả các thao tác, các quy trình này cần được rà soát thường xuyên và được cập nhật. Mọi việc điền số liệu vào

hồ sơ lô phải do nhân viên vận hành thực hiện và được một nhân viên vận hành khác hoặc giám sát viên kiểm tra một cách độc lập.

24.5.2. Tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu cần phải nêu chi tiết về nguồn cung cấp, nguồn gốc của nguyên liệu (nếu có thể), phương pháp sản xuất và các biện pháp kiểm soát nhằm đảm bảo chúng thích hợp cho sử dụng. Việc xuất thành phẩm phải có điều kiện nhất định dựa trên kết quả thoả đáng của các phép thử đối với nguyên liệu ban đầu.

24.5.3. Cần cân nhắc thận trọng tới việc thẩm định phương pháp tiệt trùng.

24.5.4. Nhiều máy móc thiết bị được sử dụng để chế biến dược phẩm phóng xạ. Nói chung, thiết bị sắc ký phải được dùng riêng cho việc chế biến và tinh chế một hoặc nhiều sản phẩm có cùng nuclide phóng xạ nhằm tránh nhiễm phóng xạ chéo. Cần phải xác định tuổi thọ của các cột. Cần đặc biệt thận trọng khi làm vệ sinh, tiệt trùng và vận hành các thiết bị làm đông khô sử dụng trong việc pha chế các kit.

24.5.5. Cần lập một danh sách các thiết bị chủ yếu, trong đó gồm có các thiết bị như cân, lò khử chí nhiệt tố, thiết bị chuẩn liều, máy lọc vô trùng, v.v.. khi một sai sót trong đọc kết quả, hoặc trong vận hành thiết bị có thể gây hại cho bệnh nhân sử dụng thành phẩm. Những thiết bị này phải được hiệu chuẩn hoặc thử nghiệm thường xuyên và phải được kiểm tra hàng ngày hoặc trước khi bắt đầu sản xuất. Kết quả của các thử nghiệm, kiểm tra như vậy phải được ghi vào hồ sơ sản xuất hàng ngày.

24.5.6. Có thể cần phải có các thiết bị đo lường phóng xạ đặc hiệu cũng như các chất chuẩn phóng xạ. Để đo lường thời gian bán huỷ rất ngắn cần phải liên hệ với các phòng thí nghiệm quốc gia để thực hiện hiệu chuẩn dụng cụ. Nếu không làm như thế được, phải sử dụng các biện pháp khác, ví dụ như các quy trình bằng văn bản.

24.5.7. Trong trường hợp các kit đánh dấu, quá trình đông khô phải được tiến hành trong điều kiện vô trùng. Nếu có dùng khí trơ, ví dụ như nitrogen, để đóng lọ, khí trơ này phải được lọc để loại bỏ khả năng nhiễm vi sinh.

24.5.8. Việc cấp phát, đóng gói và vận chuyển các dược phẩm phóng xạ phải tuân thủ các quy chế quốc gia và các hướng dẫn quốc tế có liên quan.

24.6. Dán nhãn

24.6.1. Tất cả các sản phẩm phải được nhận biết rõ ràng bằng nhãn, và nhãn phải luôn được gắn trên bao bì trong mọi điều kiện bảo quản. Cần có một phần bao bì không phủ nhãn để có thể kiểm tra sản phẩm chứa bên trong. Nếu bao bì đóng gói trực tiếp không thích hợp cho việc dán nhãn, nhãn phải được dán trên bao bì ngoài. Cần cung cấp thông tin về cách đánh mã số lô sản phẩm cho các cơ quan quốc gia và/hoặc khu vực.

24.6.2. Nhãn dược phẩm phóng xạ phải theo đúng các quy chế quốc gia và các thoả ước quốc tế có liên quan. Đối với các dược phẩm phóng xạ có đăng ký, thì cơ quan quản lý quốc gia phải là người duyệt nhãn.

24.6.3. Nhãn trên bao bì cần chỉ rõ:

- (a) tên sản phẩm và/hoặc mã nhận dạng sản phẩm;
- (b) tên nuclide phóng xạ;
- (c) tên nhà sản xuất hoặc công ty và/hoặc người chịu trách nhiệm đưa sản phẩm ra thị trường;
- (d) hoạt tính phóng xạ trên đơn vị liều lượng:
 - đối với chế phẩm dạng lỏng: tổng hoạt tính phóng xạ có trong cả đơn vị đóng gói, hoặc nồng độ phóng xạ trên mililit, tại thời điểm là ngày và giờ (nếu cần) công bố, và dung tích chất lỏng chứa trong bao gói;
 - đối với chế phẩm dạng rắn, như chế phẩm đông khô: tổng hoạt tính phóng xạ tại thời điểm là ngày và giờ (nếu cần) công bố;
 - đối với viên nang: hoạt tính phóng xạ tính trên mỗi viên tại thời điểm là ngày và giờ (nếu cần) công bố, và số lượng viên trong một bao gói;
 - nếu có, ghi ký hiệu quốc tế về hoạt tính phóng xạ.

24.6.4. Nhãn trên bao bì ngoài cần nêu:

- (a) thành phần định tính và định lượng;
- (b) các chất đồng vị phóng xạ và lượng hoạt tính phóng xạ tại thời điểm gửi hàng;
- (c) đường dùng;
- (d) ngày hết hạn
- (e) điều kiện bảo quản đặc biệt;
- (f) những thông tin bắt buộc liên quan đến các quy định vận chuyển chất phóng xạ;

24.6.5. Tờ hướng dẫn sử dụng trong bao bì ngoài phải có những thông tin và chỉ định sử dụng cụ thể của sản phẩm. Những thông tin này đặc biệt quan trọng đối với các kit pha chế sẵn (các kit lạnh), và phải có:

- (a) tên sản phẩm và mô tả công dụng của sản phẩm;
- (b) dung lượng của kit;
- (c) các yêu cầu về định tính và chất lượng liên quan đến chất đánh dấu phóng xạ có thể được sử dụng để pha chế dược phẩm phóng xạ, đó là:

- các hướng dẫn pha chế dược phẩm phóng xạ, bao gồm khoảng hoạt tính và thể tích, với một tuyên bố về yêu cầu trong bảo quản đối với dược phẩm phóng xạ được pha chế;
- một tuyên bố về tuổi thọ của dược phẩm phóng xạ được pha chế;
- các chỉ định và chống chỉ định (trường hợp thai nghén, trẻ em, phản ứng với thuốc, vv...) của dược phẩm phóng xạ được pha chế;
- những cảnh báo và thận trọng đối với các thành phần và đối với dược phẩm được pha chế, kể cả các khía cạnh về an toàn phóng xạ;
- nếu có, nêu các đặc tính dược lý và độc tính của dược phẩm phóng xạ được pha chế, bao gồm đường thải và thời gian bán hủy có hiệu lực;
- liều phóng xạ mà một bệnh nhân sẽ nhận được từ dược phẩm phóng xạ được pha chế;
- những thận trọng mà người sử dụng và bệnh nhân cần lưu ý khi pha chế và sử dụng sản phẩm, và những thận trọng đặc biệt trong việc huỷ bỏ bao bì và những phần của sản phẩm không dùng đến;
- khuyến nghị về công dụng của dược phẩm phóng xạ và liều lượng;
- tuyên bố về đường dùng của dược phẩm phóng xạ được pha chế;
- nếu có thể, thì đối với các kit đặc biệt, (nghĩa là những kit có khả năng biến đổi ngoài giới hạn khuyến nghị), cần có tiêu chuẩn và phương pháp cần thiết để kiểm tra mức độ tinh khiết của hoá chất phóng xạ.

24.7. Hồ sơ sản xuất và phân phối

24.7.1. Hồ sơ chế biến các lô sản xuất thường xuyên phải trình bày đầy đủ lịch sử quá trình sản xuất của mỗi lô dược phẩm phóng xạ, chứng tỏ rằng nó đã được sản xuất, kiểm nghiệm, đóng gói và phân phối theo đúng các quy trình bằng văn bản.

24.7.2. Các hồ sơ riêng rẽ về việc tiếp nhận, bảo quản, sử dụng và xử lý nguyên vật liệu phóng xạ phải được lưu giữ theo đúng các quy chế về bảo vệ chống nhiễm xạ

24.7.3. Cần lưu giữ hồ sơ phân phối. Vì việc trả lại sản phẩm phóng xạ là không thực tế, nên mục đích của quy trình thu hồi những sản phẩm này là để ngăn ngừa việc sử dụng chúng chứ không phải để chúng được trả lại. Nếu cần, phải thực hiện việc trả lại dược phẩm phóng xạ theo đúng các quy định về vận chuyển của quốc gia và quốc tế.

24.8. Đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng

24.8.1. Dược phẩm phóng xạ hầu như luôn được sử dụng trước khi hoàn thành tất cả các phép thử kiểm tra chất lượng (ví dụ các phép thử về vô trùng, nội độc tố, tạp

chất nuclide phóng xạ, v.v.). Do vậy việc thực hiện và tuân thủ chương trình đảm bảo chất lượng là đặc biệt cần thiết.

24.8.2. Đảm bảo chất lượng và/hoặc kiểm tra chất lượng phải bao gồm các trách nhiệm chính sau đây:

- (a) xây dựng các hướng dẫn chi tiết cho từng phép thử và phân tích;
- (b) đảm bảo nhận dạng và tách biệt thích hợp các mẫu thử để tránh lẫn lộn và nhiễm chéo;
- (c) đảm bảo việc theo dõi môi trường và việc thẩm định máy móc thiết bị và quy trình được thực hiện một cách thích hợp để đánh giá sự phù hợp của các điều kiện sản xuất.
- (d) cho phép sử dụng hoặc loại bỏ các nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian;
- (e) cho phép sử dụng hoặc loại bỏ các nguyên vật liệu bao gói và nhãn;
- (f) cho phép xuất xưởng hoặc loại bỏ một lô thành phẩm;
- (g) đánh giá sự phù hợp của các điều kiện cho việc bảo quản nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian và thành phẩm được phóng xạ;
- (h) đánh giá chất lượng và độ ổn định của thành phẩm và khi cần, của nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian;
- (i) xác lập ngày hết hạn dựa trên thời hạn còn giá trị sử dụng của sản phẩm trong điều kiện bảo quản quy định;
- (j) thiết lập và sửa đổi các quy trình kiểm tra và tiêu chuẩn chất lượng
- (k) chịu trách nhiệm lưu mẫu được phẩm phóng xạ;
- (l) chịu trách nhiệm lưu giữ đầy đủ hồ sơ về việc phân phối được phẩm phóng xạ.

24.8.3. Nếu quy mô của cơ sở cho phép, đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng nên được tổ chức thành hai bộ phận riêng biệt.

Bộ phận đảm bảo chất lượng cũng phải chịu trách nhiệm theo dõi và thẩm định quy trình sản xuất.

24.8.4. Phòng kiểm nghiệm của một nhà sản xuất phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Phòng kiểm nghiệm phải được thiết kế, trang bị và có quy mô khép kín, có đủ trang bị cho việc bảo quản tài liệu và mẫu, cho việc chuẩn bị hồ sơ và việc thực hiện các phép thử cần thiết.

24.8.5. Việc thực hiện tất cả các phép thử định tính và định lượng nêu trong tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu có thể được thay thế bằng các giấy chứng nhận của nhà cung cấp những nguyên vật liệu này, với điều kiện là:

- (a) nhà sản xuất đã có lịch sử sản xuất đáng tin cậy;
- (b) nhà sản xuất hay nhà cung cấp nguyên vật liệu đó được thanh tra thường xuyên;
- (c) nhà sản xuất thành phẩm phóng xạ phải thực hiện ít nhất một phép thử định tính đặc hiệu đối với nguyên liệu ban đầu.

24.8.6. Phải lưu giữ mẫu của sản phẩm trung gian và thành phẩm với số lượng đủ và trong điều kiện bảo quản phù hợp, cho phép thử nghiệm lại hoặc xác minh việc kiểm nghiệm lô. Những mẫu này phải được lưu giữ trong một khoảng thời gian bằng với tuổi thọ của các thành phần phóng xạ có liên quan. Tuy nhiên, điều này đôi khi không thực hiện được, ví dụ đối với các dược phẩm phóng xạ có thời gian bán huỷ ngắn.

24.8.7. Các qui trình lấy mẫu có thể được điều chỉnh thích hợp tùy theo mục đích của việc lấy mẫu, loại kiểm tra được áp dụng, bản chất của nguyên vật liệu được lấy mẫu (vd: tùy theo cỡ lô nhỏ, và/hoặc dung lượng phóng xạ). Quy trình này cần được mô tả trong một đề cương bằng văn bản.

PHẦN 4: THANH TRA

25. HƯỚNG DẪN THANH TRA TRƯỚC KHI DUYỆT CHO PHÉP LƯU HÀNH

25.1 Quy định chung

Những hướng dẫn nêu ở đây là phần mở rộng cho những hướng dẫn trong "Hướng dẫn tạm thời về việc thanh tra các cơ sở sản xuất dược phẩm"

Mục đích của một cuộc thanh tra, như được nêu trong phần giới thiệu của hướng dẫn, đó là:

- kiểm tra và tăng cường sự tuân thủ các nguyên tắc thực hành sản xuất thuốc tốt nói chung (GMP), và
- cho phép việc sản xuất các dược phẩm cụ thể, thường thì theo một đơn xin cấp giấy phép lưu hành

Những hướng dẫn này áp dụng chủ yếu cho những thanh tra dạng thứ nhất, dù là điều kiện để được cấp giấy phép sản xuất, hoặc thanh tra định kỳ. Về cơ bản chúng liên quan đến các thanh tra đối với các cơ sở sản xuất và kiểm nghiệm được tiến hành trước khi cấp phép lưu hành một dược phẩm (giấy phép hoặc đăng ký sản phẩm).

25.2 Giải thích thuật ngữ:

Các định nghĩa dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ sử dụng trong hướng dẫn này. Trong những ngữ cảnh khác, chúng có thể có nghĩa khác.

Đơn xin phép

Đơn xin cấp phép lưu hành cho một thuốc mới

Nhà sản xuất

Một công ty thực hiện ít nhất một bước trong sản xuất

Sản xuất

Tất cả các thao tác liên quan đến việc mua nguyên vật liệu và sản phẩm, sản xuất (kể cả đóng gói), kiểm tra chất lượng, xuất xưởng, bảo quản, phân phối dược phẩm và các biện pháp kiểm soát có liên quan.

Thẩm định/xác minh phương pháp

Việc thẩm định phương pháp được thực hiện khi trong hồ sơ xin cấp phép lưu hành có các phương pháp phân tích không có trong dược điển, nhằm khẳng định phương pháp phân tích mà hãng đăng ký đề xuất là phù hợp cho mục đích quản lý. Nên có so sánh song song với phương pháp dược điển, nếu được. Việc xác minh phương pháp được thực hiện đối với các phương pháp có trong dược điển, nhằm khẳng định

xem thành phẩm có thể được phân tích thoả đáng bằng phương pháp chính thức hay không.

Những lô sản xuất trước khi được phép lưu hành

Những lô sản xuất thử (pilot) hoặc sản xuất ở quy mô thí nghiệm để làm cơ sở cho hồ sơ xin đăng ký lưu hành, ví dụ những lô dùng cho các thử nghiệm lâm sàng chủ yếu và/hoặc dùng cho các nghiên cứu sinh khả dụng, tương đương sinh học và độ ổn định, và các lô thương phẩm.

25.3 Mục tiêu

Trước khi phê duyệt bất kỳ đơn xin cấp phép lưu hành nào cũng cần phải xác định xem tất cả các cơ sở tham gia trong sản xuất dạng bào chế thành phẩm có tuân thủ theo các nguyên tắc GMP và các cam kết trong đơn xin phép hay không. Thanh tra trước khi cấp phép lưu hành có những mục đích cụ thể sau:

Đánh giá việc tuân thủ GMP của cơ sở, cụ thể là đối với các khía cạnh về môi trường, quản lý chất lượng, nhân sự, cơ sở và trang thiết bị.

Đánh giá các quy trình và các biện pháp kiểm soát thực hiện trong sản xuất sản phẩm (các lô sản xuất trước khi được phép lưu hành), để xác định xem chúng có tuân thủ theo các cam kết trong hồ sơ xin đăng ký hay không.

Kiểm tra sự đầy đủ và chính xác của các thông tin sản xuất và kiểm nghiệm nộp trong hồ sơ xin đăng ký, và sự đồng nhất của các lô sản xuất trước khi được phép lưu hành với các lô thương phẩm dự kiến (đề cương thẩm định quy trình).

Thu thập mẫu để thẩm định và xác minh phương pháp phân tích nêu trong hồ sơ xin đăng ký lưu hành.

25.4 Các ưu tiên

Thanh tra trước khi cấp đăng ký lưu hành được xem là một phần quan trọng trong việc đánh giá hồ sơ và quy trình xét duyệt. Tuy nhiên, vì công việc này khá nặng nề, nên thanh tra thường không được tiến hành như một việc làm thường xuyên, mà chỉ đối với một số trường hợp đặc biệt khi có khả năng cơ sở không tuân thủ. Vì vậy, việc thanh tra trước khi cấp phép lưu hành có thể cần thiết đối với:

- dược chất mới;
- những thuốc có phạm vi điều trị hẹp, và những thuốc điều trị các bệnh nặng mà sự đáp ứng điều trị cần được đảm bảo;
- những sản phẩm trước đó có liên quan tới các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, có khiếu nại, thu hồi, vv...
- những sản phẩm khó sản xuất hoặc kiểm nghiệm, hoặc có độ ổn định không bảo đảm (và vì thế liên quan đến nguy cơ sai hỏng);
- những hãng xin đăng ký lần đầu hoặc nhà sản xuất mới;

- những hồ sơ xin đăng ký lưu hành của các nhà sản xuất trước đó đã không đạt GMP hoặc không đạt tiêu chuẩn chất lượng chính thức.

Đối với các hồ sơ xin đăng ký khác, cơ quan quản lý dược sẽ dựa vào kết quả thanh tra gần nhất đối với cơ sở của hãng xin đăng ký hoặc của nhà sản xuất cho việc sản xuất các dạng bào chế tương tự như sản phẩm xin đăng ký.

25.5 Bước chuẩn bị thanh tra

Nếu có thể, nhóm thanh tra cần bao gồm các cán bộ kiểm nghiệm và các chuyên gia khác, ví dụ chuyên gia về công nghiệp dược, hoặc nếu có, những người chuyên sâu về lĩnh vực này, nếu cần. Thành viên của nhóm có thể được giao thanh tra những hoạt động sản xuất mới hay cơ sở sản xuất có liên quan đến các sản phẩm không đạt. Nếu có thể, chuyên viên phân tích tham gia vào việc kiểm nghiệm sản phẩm đang xem xét nên có mặt trong nhóm thanh tra. Thanh tra trước khi cấp phép lưu hành thường được thực hiện bởi một thanh tra viên.

Cần phải xác minh xem hãng xin đăng ký có sở hữu một giấy phép sản xuất phù hợp không, và việc sản xuất có được thực hiện theo đúng giấy phép sản xuất đó hay không.

Bước cơ bản trong thẩm định hồ sơ xin đăng ký là việc xác định xem thực tế nhà sản xuất có thực hiện đúng cam kết hay không. Nếu thanh tra viên chưa hiểu rõ về nhà sản xuất hay quy trình của họ, thì phải xem xét những thông tin trong hồ sơ xin đăng ký trước khi tiến hành thanh tra. Cơ quan quản lý thuốc nên cung cấp cho cán bộ thanh tra những thông tin có liên quan trong hồ sơ xin đăng ký. (Một số nước yêu cầu hãng xin đăng ký nộp thêm một bộ hồ sơ để chuyển cho nhóm thanh tra). Những thông tin cung cấp cho nhóm thanh tra cần bao gồm bản chụp phần sản xuất và kiểm tra chất lượng trong hồ sơ, cùng với các thông tin liên quan đến các lô sản xuất trước khi được phép lưu hành.

Cần cố gắng tiến hành việc thanh tra trước khi cấp phép lưu hành càng sớm càng tốt, bởi lẽ sự chậm trễ không cần thiết sẽ làm cho việc thẩm định hồ sơ bị chậm lại. Tuy nhiên, ở một số cơ sở việc xây dựng quy trình sản xuất có thể vẫn chưa được hoàn tất. Bên cạnh đó, có thể có những thay đổi đối với tình trạng hồ sơ, ví dụ có những sai sót lớn trong hồ sơ, hoặc việc đóng cửa một cơ sở phụ trợ có thể gây ảnh hưởng đến việc thanh tra. Trong bất kỳ trường hợp nào cũng cần có sự phối hợp giữa bộ phận thanh tra và hãng xin đăng ký về thời gian thích hợp cho việc thanh tra.

Đối với việc thanh tra những cơ sở mới có quy mô lớn liên quan đến nhiều hồ sơ xin đăng ký, rất cần phải có sự điều phối đặc biệt. Khi cần, việc thanh tra trước khi cấp phép lưu hành phải được điều phối với phòng kiểm nghiệm được giao thẩm định

phương pháp kiểm nghiệm để cán bộ phòng kiểm nghiệm này có thể tham gia vào đợt thanh tra và lấy mẫu.

25.6 Tiến hành thanh tra

Cần nhấn mạnh việc đánh giá các quy trình sản xuất, kể cả việc xác minh số liệu và đánh giá sự tuân thủ GMP. Cần so sánh các quy trình sản xuất và kiểm tra chất lượng mô tả trong hồ sơ xin đăng ký lưu hành với những quy trình được sử dụng trong sản xuất các lô trước khi được cấp phép lưu hành. Nếu đã có tiền sử trong hồ sơ về việc lẫn lộn nhãn, thì cần thẩm định lại các quy trình đóng gói và kiểm tra việc dán nhãn. Cần lưu ý đến một chương trình nghiên cứu độ ổn định lâu dài.

Nhóm thanh tra sẽ phải xác định xem hồ sơ xin đăng ký có cung cấp các số liệu khoa học lý giải các quy trình và biện pháp kiểm soát sản xuất ở quy mô đầy đủ không. Việc thẩm định các quy trình sản xuất thiết yếu, kể cả việc thẩm định máy móc thiết bị, cũng cần được đánh giá. Tuy nhiên, thanh tra viên không nên khuyến nghị việc tạm dừng xét duyệt cấp số đăng ký nếu chỉ dựa vào việc cơ sở chưa thẩm định xong quy trình pha chế vô trùng hoặc không vô trùng trên nhiều lô ở quy mô đầy đủ, trừ khi số liệu nộp trong hồ sơ đăng ký được phát hiện có vấn đề về tính xác thực và không đầy đủ. Cần phải hiểu là việc thẩm định ở quy mô đầy đủ có thể được hoàn tất sau khi hồ sơ đăng ký đã được duyệt, nhưng phải xong trước trước khi xuất lô hàng thương phẩm đầu tiên cho khách hàng. Tuy nhiên, cũng cần phải có những số liệu nhất định trong hồ sơ để chứng minh rằng quy trình đóng chai vô trùng hoặc quy trình vô trùng đã được thẩm định. Nhiệm vụ của nhóm thanh tra là kiểm tra để xác định tính hợp pháp, tính xác thực và hoàn thiện của các số liệu này.

Những sản phẩm nghiên cứu thường được sản xuất ở các cơ sở khác với những cơ sở sản xuất quy mô đầy đủ. Những cơ sở này và các quy trình sản xuất và kiểm tra chất lượng có liên quan không được thanh tra thường xuyên, trừ phi việc thẩm định đối với việc chuyển giao phương pháp từ cơ sở sản xuất cho nghiên cứu sang cơ sở sản xuất thương mại bị thiếu hoặc có vấn đề. Các cơ sở này có thể được thanh tra định kỳ nếu đó là quy định của quy chế/luật lệ quốc gia. Cần nêu rõ chi tiết về tất cả các nhà sản xuất và nhà cung cấp các nguyên liệu ban đầu sử dụng trong sản xuất các lô trước khi được phép lưu hành. Cần đánh giá các đặc tính vật lý và tiêu chuẩn của dược chất sử dụng. Việc làm này đặc biệt quan trọng đối với các dạng bào chế rắn vì đối với các dạng bào chế này đặc tính vật lý của dược chất thường có ảnh hưởng tới tính đồng nhất, độ hòa tan và sự hấp thu của thuốc. Khi nhà sản xuất thay đổi nhà cung cấp hay nhà sản xuất dược chất dùng trong việc sản xuất các lô trước khi được phép lưu hành, hồ sơ đăng ký cần có số liệu chứng minh là các thành phẩm được hình thành từ dược chất do hai nguồn cung cấp khác nhau này đều đạt các tiêu chuẩn đã xây dựng, bao gồm các tiêu chuẩn nêu trong hồ sơ đăng ký. Tiêu chuẩn chất lượng cần nêu các đặc tính vật lý của dược chất.

Việc đưa thêm bất kỳ dược chất mới và/hoặc dạng bào chế mới nào vào môi trường sản xuất phải được đánh giá kỹ càng về ảnh hưởng của nó đối với các sản phẩm khác đang được sản xuất. Bất kỳ thay đổi cần thiết nào đối với nhà xưởng và phương tiện cũng phải được đánh giá về tác động của chúng đối với việc tuân thủ các nguyên tắc chung về GMP. Ví dụ, sản xuất một sản phẩm mới có độc tính, có hoạt lực mạnh hoặc dễ gây dị ứng có thể cần phải có thêm những biện pháp hỗ trợ chống nhiễm chéo, hoặc cơ sở hiện đã vận hành hết công suất có thể cần phải có thêm diện tích để sản xuất sản phẩm mới. Việc đánh giá cũng nên bao gồm cả việc xác định xem có cần thay đổi giấy phép sản xuất hay không.

Các trang thiết bị và quy trình trong phòng kiểm nghiệm phải được thẩm định. Tất cả các thanh tra trước khi cấp phép lưu hành đều phải bao gồm việc đánh giá các quy trình và phép thử trong phòng thí nghiệm, và việc rà soát các số liệu thô dùng để báo cáo kết quả kiểm nghiệm. Cần đánh giá tính hợp pháp và chính xác của các số liệu dùng trong việc xây dựng phương pháp thử. Nhóm thanh tra cần đặc biệt lưu ý đến các cơ sở mới thành lập, máy móc thiết bị mới lắp đặt và/hoặc các nhà cung cấp nguyên liệu mới. Nếu các cơ sở chưa được chấp thuận mà đã được sử dụng, cần phải báo cáo ngay lập tức. Thường thì không cần phải thanh tra những cơ sở như vậy.

25.7 Lấy mẫu và kiểm nghiệm

Việc thanh tra trước khi cấp phép lưu hành có thể bao gồm cả việc lấy mẫu để thẩm định phương pháp phân tích. Thông thường cỡ mẫu phải đủ cho ba lần kiểm tra đầy đủ các chỉ tiêu. Trừ khi phòng kiểm nghiệm có yêu cầu khác, mẫu sẽ được lấy như sau tùy thuộc vào dạng bào chế:

- viên nén và viên nang: 300 đơn vị;
- thuốc tiêm (đơn chất): 100 đơn vị;
- thuốc tiêm (phối hợp): 100 đơn vị cộng với 10 mẫu cho mỗi thành phần;
- thuốc bột uống: 10 đơn vị;
- thuốc nước uống: 1 lít.

Cùng với mẫu, cần phải thu thập các hồ sơ phân tích của nhà sản xuất, nghĩa là bản chụp các phương pháp phân tích được sử dụng ở phòng kiểm nghiệm được thanh tra và các báo cáo phân tích do hãng xin đăng ký tiến hành trên lô được lấy mẫu. Báo cáo thẩm định phương pháp cũng có thể giúp hiểu rõ hơn và lặp lại phương pháp phân tích. Những khó khăn gặp phải trong khi thực hiện các phép phân tích có thể được giải quyết bằng việc trao đổi thông tin giữa hãng đăng ký và cơ quan kiểm nghiệm nhà nước. Mẫu được kiểm nghiệm theo phương pháp ghi trong hồ sơ đăng ký. Nếu có vấn đề với phương pháp đó đòi hỏi phải có thêm thông tin của hãng đăng ký, thì giám đốc cơ quan kiểm nghiệm phải đánh giá tình huống và quyết định xem có cần liên hệ với hãng đăng ký hay không. Văn bản đề nghị việc này phải

được kèm với hồ sơ nộp cho cán bộ thẩm định về phân tích. Mỗi bản báo cáo thẩm định/xác minh phương pháp phân tích cần có các thông tin sau:

Nhận dạng mẫu thử, mô tả sản phẩm được thử nghiệm và lời khẳng định về sự giống nhau giữa mẫu với sản phẩm mô tả trong hồ sơ đăng ký;

Hồ sơ phân tích gốc có các phép tính toán, kết quả của tất cả các phép thử đã tiến hành, nhận xét của chuyên viên phân tích, các phổ, sắc ký đồ có liên quan, vv... và một so sánh các kết quả thu được với số liệu của hãng đăng ký và với các tiêu chuẩn được áp dụng.

Đánh giá mỗi phép thử do hãng đăng ký và do cơ quan kiểm nghiệm tiến hành.

Một khuyến nghị xem phương pháp đó có chấp nhận được không, hay chỉ được chấp nhận sau khi có những thay đổi như yêu cầu, hoặc không chấp nhận được.

Nếu không thu thập được mẫu trong khi thanh tra, kết quả kiểm nghiệm các mẫu do hãng đăng ký nộp cũng có thể được sử dụng như các thông tin bổ trợ.

Mẫu lưu, các hồ sơ tài liệu có liên quan và bản chụp các báo cáo kiểm nghiệm phải được lưu giữ theo trật tự thời gian và cho phép tìm lại được trong một khoảng thời gian như quy chế quốc gia quy định. Tất cả các nguyên vật liệu phải được lưu giữ trong thời gian ít nhất là 3 năm hoặc 1 năm sau khi thành phẩm hết hạn sử dụng.

25.8 Các quyết định hành chính/quản lý tiếp theo

Bộ phận thanh tra (nhóm thanh tra của cơ quan quản lý dược) cần khuyến cáo ngừng duyệt cấp đăng ký lưu hành nếu thấy có những sai lệch nghiêm trọng so với các quy định của GMP và những cam kết trong hồ sơ đăng ký có thể có ảnh hưởng bất lợi cho sản phẩm xin đăng ký. Ví dụ của những vấn đề nghiêm trọng là:

Trình bày sai về những số liệu hoặc điều kiện liên quan đến các lô sản xuất trước khi được phép lưu hành.

Những lô sản xuất trước khi được phép lưu hành không được sản xuất theo đúng GMP.

Những điểm không nhất quán và/hoặc sai lệch gây nghi ngờ đáng chú ý về tính xác thực của hồ sơ ghi chép.

Nếu hồ sơ đăng ký bị từ chối cấp do không tuân thủ GMP, cần có biện pháp để đảm bảo những khắc phục cần thiết đã được thực hiện.

Cơ quan quản lý dược cần cho hãng đăng ký biết về việc bộ phận thanh tra yêu cầu ngừng xét duyệt cấp đăng ký lưu hành và nêu rõ lý do của yêu cầu này.

26. THANH TRA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Hướng dẫn này nhằm tăng cường sự hoà hợp về hoạt động thanh tra dược trong các nước thành viên của WHO. Đối tượng nhắm đến của tài liệu này là các thanh tra nhà nước, đặc biệt là các thanh tra làm việc tại các cơ quan quản lý quốc gia nhỏ, nhằm trợ giúp họ trong việc đánh giá sự tuân thủ của nhà sản xuất đối với GMP. Tài liệu này cũng có giá trị đối với các nhà sản xuất trong việc tiến hành tự thanh tra.

Các hướng dẫn này bao gồm thanh tra việc sản xuất và kiểm tra chất lượng các dạng bào chế dùng cho người và thú y và việc sản xuất, kiểm tra chất lượng các dược chất (hoạt chất dược dụng hoặc nguyên liệu dược) được sử dụng trong sản xuất các thuốc thành phẩm. Trong bối cảnh một quốc gia, phạm vi của hướng dẫn này có thể được mở rộng do những quy chế, quy định tương tự thường được áp dụng cho việc kiểm tra dược phẩm, và sản phẩm sinh học, các dụng cụ y tế, các sản phẩm để chẩn đoán, thực phẩm và các chất phụ gia thực phẩm. Trong tất cả các trường hợp, cùng áp dụng các nguyên tắc cơ bản như nhau.

Vấn đề thanh tra và cấp giấy phép cho các cơ sở sản xuất dược phẩm dựa trên cơ sở sự đáp ứng các yêu cầu của GMP là vấn đề sống còn của việc kiểm soát thuốc. Chúng cũng là cơ sở then chốt đối với các hoạt động của Hệ thống các chứng nhận về chất lượng thuốc lưu hành trong thương mại quốc tế của WHO, hệ thống chứng chỉ này đòi hỏi sự xác nhận của cơ quan quản lý có thẩm quyền tại nước xuất khẩu rằng sản phẩm đã nêu được sản xuất trong nhà xưởng và theo các quy trình đáp ứng với yêu cầu của GMP.

Các hướng dẫn này cũng thích hợp trong những trường hợp khác, bao gồm:

Tự thanh tra hay thanh tra nội bộ của nhà máy sản xuất, hoặc một phần của hoạt động này được tiến hành bởi nhân sự của công ty.

Thanh tra bởi một cá nhân độc lập hoặc nhóm các cá nhân nhằm đánh giá hệ thống chất lượng của đơn vị theo các tiêu chuẩn ban hành bởi ISO hoặc BS hoặc với tiêu chuẩn quốc gia tương đương;

Thanh tra nhà sản xuất hoặc nhà cung cấp bởi người có thẩm quyền của bên khách hàng.

Các tổ chức thanh tra chính phủ là cánh tay thi hành đặc lực của các cơ quan quản lý quốc gia. Chức năng của thanh tra là đảm bảo sự tuân thủ của nhà sản xuất đối với các điều khoản của giấy phép và đặc biệt là đối với các yêu cầu GMP. Mục đích là để kiểm tra và củng cố việc áp dụng các tiêu chuẩn chung về sản xuất và cấp giấy phép cho việc sản xuất các sản phẩm dược phẩm cụ thể. Mục đích đầu liên quan đến việc kiểm tra các hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng trên cơ sở các hướng dẫn về GMP của WHO hoặc các yêu cầu xác định của từng quốc gia. Mục đích thứ hai đòi hỏi sự xác minh rằng các quy trình sản xuất và kiểm tra chất lượng được sử dụng trong sản xuất các dược phẩm cụ thể được thực hiện một cách đúng đắn và

chúng phù hợp với các dữ kiện được cung cấp trong hồ sơ xin cấp giấy phép có liên quan.

Tất nhiên, việc thanh tra sẽ phụ thuộc vào luật pháp quốc gia và các quy chế và các nguồn lực có sẵn.

26.1 Vai trò của thanh tra viên

Thanh tra viên phải được đào tạo trước và có kinh nghiệm thực tiễn trong sản xuất và/hoặc kiểm tra chất lượng dược phẩm. Dược sĩ, kỹ sư hoá, hoặc các nhà khoa học được đào tạo về sản xuất công nghiệp dược là có đủ tiêu chuẩn để xem xét.

Việc đào tạo tại chỗ phải bao gồm các kiến thức thu thập được khi đi kèm các thanh tra viên có kinh nghiệm xuống nơi thanh tra cũng như tham gia vào các khoá học, các buổi thảo luận về các chủ đề liên quan, bao gồm các công nghệ dược hiện đại, vi sinh vật và các khía cạnh thống kê trong kiểm tra chất lượng.

Trách nhiệm chủ yếu của một thanh tra viên là đưa ra một báo cáo chân thực, chi tiết về tiêu chuẩn của việc sản xuất và kiểm tra chất lượng áp dụng đối với các sản phẩm cụ thể. Tuy nhiên, việc thanh tra không nên chỉ giới hạn ở việc thu thập các chứng cứ về các sai sót, những điều bất thường và các sai lệch. Có thể đưa những khuyến nghị về cải tiến qui trình sản xuất và kiểm tra chất lượng, miễn là điều này nằm trong khuôn khổ chính sách quốc gia và không vi phạm những thoả thuận liên quan đến việc bảo mật các thông tin có giá trị thương mại. Một thanh tra viên phải luôn đưa ra được những lời khuyên làm thế nào để cải tiến ví dụ quy trình thử nghiệm trong quá trình sản xuất, hoặc đưa ra những ý kiến tư vấn khác, mà những tư vấn này, theo ý kiến của thanh tra viên, phục vụ cho lợi ích công chúng. Một quá trình thanh tra phải được coi là cơ hội để trợ giúp, động viên nhà sản xuất đáp ứng với GMP và sửa chữa những sai sót cụ thể.

26.2 Quá trình thanh tra

Kế hoạch, tổ chức, phương pháp thanh tra, và mẫu báo cáo kết quả phải được xác định dựa trên mục đích chính xác của việc thanh tra. Bản chất của việc thanh tra thay đổi tùy theo mục đích thanh tra:

26.2.1 Thanh tra thường kỳ:

Đây là việc thanh tra đầy đủ tất cả các mặt của GMP và các qui định về cấp phép. Thanh tra loại này được tiến hành khi nhà sản xuất:

- là cơ sở mới thành lập;
- yêu cầu cấp mới giấy phép hoạt động;
- đưa vào hoạt động dây chuyền mới hoặc sản phẩm mới, hoặc đã có những thay đổi đáng kể về phương pháp hoặc qui trình sản xuất, hoặc có những thay đổi về các nhân sự chủ chốt, nhà xưởng, thiết bị...;
- đã từng không đáp ứng các yêu cầu của GMP;
- đã không được thanh tra trong 3-5 năm vừa qua.

26.2.2 Thanh tra rút gọn:

Nhà sản xuất có một lịch sử luôn luôn đạt GMP qua các đợt thanh tra thường kỳ trước đó có thể được thanh tra rút gọn. Thanh tra chỉ tập trung vào một số lượng giới hạn các yêu cầu của GMP được lựa chọn như những yếu tố tiêu biểu cho việc thực hiện GMP, thêm vào đó là việc xác định bất kỳ thay đổi đáng kể nào đã xảy ra kể từ lần thanh tra trước. Khi được tập hợp lại những thông tin này sẽ chỉ ra thái độ chung của hãng đối với GMP. Các bằng chứng về việc không thoả mãn yêu cầu GMP quan sát được trong quá trình thanh tra rút gọn sẽ dẫn đến một cuộc thanh tra đầy đủ hơn.

26.2.3 Thanh tra tiếp theo (tái đánh giá hoặc tái thanh tra)

Thanh tra tiếp theo được thực hiện để theo dõi, đánh giá kết quả của các biện pháp khắc phục. Thanh tra loại này thường được tiến hành từ 6 tuần đến 6 tháng sau đợt thanh tra ban đầu, tùy thuộc vào bản chất của những thiếu sót và vào công việc phải thực hiện. Thanh tra tiếp theo chỉ giới hạn ở những yêu cầu GMP cụ thể không được tuân thủ hoặc đã được thực thi chưa đầy đủ.

26.3.4 Thanh tra đặc biệt:

Các đợt thanh tra đặc biệt là cần thiết để đảm bảo việc kiểm tra tại chỗ, theo sau những khiếu nại hoặc thu hồi liên quan đến những nghi ngờ sản phẩm có sai sót về chất lượng. Báo cáo về phản ứng phụ có hại cũng có thể chỉ ra rằng sản phẩm có thể đã có vấn đề. Những cuộc thanh tra như vậy có thể chỉ tập trung vào một sản phẩm, một nhóm các sản phẩm liên quan, hoặc các thao tác cụ thể như trộn, tiệt trùng hoặc dán nhãn.

Các đợt thanh tra đặc biệt cũng có thể được thực hiện để xác định cách thức một sản phẩm cụ thể được sản xuất làm điều kiện tiên quyết cho việc cấp giấy phép lưu hành hoặc cấp chứng nhận xuất khẩu.

Một lý do khác của thanh tra đặc biệt là để thu thập những thông tin cụ thể về hoặc để điều tra những hoạt động cụ thể và để khuyến nghị nhà sản xuất về các yêu cầu của pháp luật.

26.2.5 Xem xét hệ thống chất lượng:

Xem xét hệ thống chất lượng là một khái niệm tương đối mới. Mục đích của việc này là để mô tả hệ thống đảm bảo chất lượng đã được chứng minh là hoạt động đạt yêu cầu. Cần mô tả hệ thống chất lượng và những tiêu chuẩn phải được tuân thủ, thường là trong một sổ tay có chứa các tuyên bố về chính sách đảm bảo chất lượng của nhà sản xuất. Cũng phải xác định cơ cấu quản lý cần thiết để thực thi chính sách này, cùng với các qui trình trong mỗi lĩnh vực quản lý cần thiết để đảm bảo rằng các tiêu chuẩn chất lượng đầy đủ đã được đặt ra đối với sản phẩm, quy trình sản xuất được xác định đúng đắn, các ghi chép được lưu giữ, và các hoạt động kiểm tra chất lượng và bảo đảm chất lượng khác đã được tiến hành.

26.2.6 Tần số và thời gian thanh tra.

Tần số và thời gian của đợt thanh tra phải được xác định tùy theo loại thanh tra cũng như dựa vào khối lượng công việc và số lượng thanh tra viên. Các cơ sở sản xuất mới phải được thanh tra trước khi được cấp phép, và các trang bị, cơ sở mới phải được thanh tra trước khi hoạt động sản xuất được bắt đầu.

Đối với tất cả các hãng sản xuất, việc thanh tra phải được tiến hành theo lịch thường xuyên, lý tưởng nhất là thanh tra hàng năm.

Đối với các hãng lớn có nhiều sản phẩm được lưu hành, việc thanh tra cơ sở sản xuất có thể được chia ra thành nhiều đợt trong một thời gian kéo dài, ví dụ 5 năm, nếu đây là thời gian có hiệu lực của giấy phép sản xuất hoặc giấy chứng nhận GMP. Thời gian thanh tra được xác định tùy theo quy mô của hãng và tùy vào mục đích của việc thanh tra. Đợt thanh tra có thể kéo dài từ vài ngày đến hai tuần hoặc kéo dài hơn nữa. Thời gian thanh tra cũng phụ thuộc vào số lượng thanh tra viên được cử đến thanh tra. ở nhiều nước, việc thanh tra được tiến hành bởi một (hoặc nhiều) thanh tra viên, đôi khi kèm với một chuyên gia, nếu tiến hành thanh tra việc sản xuất sản phẩm sinh học, khu vực sản xuất thuốc vô trùng, hoặc các cơ sở đặc biệt khác.

26.2.7 Chuẩn bị cho việc thanh tra

Việc thanh tra thuốc bắt đầu ở bàn làm việc của thanh tra viên. Phải xem xét các hồ sơ tài liệu liên quan có đến hãng được thanh tra, những tài liệu này do cơ quan quản lý thuốc cung cấp. Các tài liệu này có thể bao gồm giấy phép sản xuất, hồ sơ cho phép lưu hành của các sản phẩm chính, báo cáo về phản ứng phụ, hồ sơ khiếu nại và thu hồi, kết quả thử nghiệm của cơ quan quản lý và báo cáo thanh tra lần trước.

Các tài liệu của công ty, bao gồm các báo cáo hàng năm cho các cổ đông, hồ sơ khiếu nại, và các báo cáo tự thanh tra/thanh tra nội bộ là những nguồn thông tin có giá trị. Các báo cáo tự thanh tra, tùy theo luật lệ từng quốc gia, có thể bị từ chối cung cấp cho thanh tra viên. ở một số nước, có sự nhượng bộ như sau: hãng đưa báo cáo tự thanh tra cho thanh tra viên để nắm những thông tin chung sau khi báo cáo thanh tra đã được thanh tra viên hoàn thành. Trong bất cứ trường hợp nào, cũng cần phải xác minh tần số tự thanh tra, và khu vực nào của nhà máy đã được tự thanh tra.

26.2.8 Tiến hành thanh tra

Thanh tra có thông báo trước bao gồm thanh tra thường xuyên để đánh giá nhà máy mới và dây chuyền sản xuất mới, và để quyết định việc gia hạn (đổi mới) giấy phép. Thanh tra không thông báo trước là cần thiết đối với các đợt thanh tra rút gọn, tiếp theo và thanh tra đặc biệt.

Ở một số nước, tùy theo chính sách, thanh tra thường kỳ là không thông báo trước. Các đợt thanh tra thường bắt đầu bằng cuộc gặp gỡ giữa thanh tra viên, đại diện của ban lãnh đạo công ty hoặc nhà máy, và người chịu trách nhiệm về sản phẩm hoặc khu vực bị thanh tra. Giấy uỷ quyền và quyết định thanh tra phải được xuất trình, lý do tiến hành thanh tra cũng cần được giải thích.

Công ty nên cử ít nhất một người đi theo đoàn thanh tra, người này nên có liên quan trực tiếp đến việc sản xuất ra sản phẩm là đối tượng của cuộc thanh tra. Người này cũng phải nắm rõ hệ thống chất lượng của công ty và tham gia vào chương trình tự thanh tra.

Theo sau cuộc họp có thể là việc xem xét các tài liệu của công ty hoặc đi đảo qua từng khu vực hoặc là cả hai. Điều này cho phép thanh tra viên hoàn thành kế hoạch thanh tra. Thanh tra viên nên tự xây dựng và tuân theo kế hoạch thanh tra của mình một cách độc lập, hơn là chấp nhận sự hướng dẫn của ban lãnh đạo công ty. Một số nguyên tắc cơ bản để tiến hành thanh tra như sau:

- Việc thanh tra phải được tiến hành càng sát với kế hoạch ban đầu càng tốt; các mục chuyên biệt đối với một số khu vực của cơ sở, như các tài liệu về thử nghiệm trong quá trình và tài liệu làm việc, có thể cần phải được kiểm tra ngay tại nơi thao tác. Cần chú ý thanh tra cả các hoạt động như xử lý nước, bảo quản mẫu, và thẩm định.
- Nên đi theo chiều của sản xuất từ khi tiếp nhận nguyên liệu ban đầu cho đến khi gửi hàng thành phẩm. Tần số của việc thu hồi, và trả lại hàng hoá cần được ghi nhận cẩn thận.
- Các tài liệu như công thức gốc, tiêu chuẩn thử nghiệm, qui trình thao tác chuẩn, và hồ sơ lô (bao gồm các đề cương phân tích, và các tài liệu liên quan đến việc kiểm tra nguyên liệu đã in ấn, và các thao tác dán nhãn) đòi hỏi phải được kiểm tra chặt chẽ. Ngoài yêu cầu kiểm tra các tài liệu, điều cần thiết là việc thanh tra phải dựa phần lớn trên những quan sát và tiến hành trong toàn bộ thời gian làm việc của nhà sản xuất. Thanh tra viên nên bắt đầu đi quan sát nhà máy càng sớm càng tốt sau khi đến nhà máy.

Thanh tra viên có thể sử dụng một danh mục câu hỏi (Checklist) ngắn gọn để đảm bảo tất cả các lĩnh vực hoạt động đã được thanh tra. Một checklist rất chi tiết, được xây dựng từ hướng dẫn GMP sẽ có ích cho việc đào tạo thanh tra viên. Kinh nghiệm cho thấy nếu bám cứng nhắc vào một checklist quá chi tiết có thể dẫn đến việc có thể bỏ sót những lĩnh vực dễ bị sai sót của hệ thống đảm bảo chất lượng của công ty/nhà máy đang bị thanh tra. Đối với thanh tra viên có kinh nghiệm, những hiểu biết về các điểm yếu của nhà sản xuất kết hợp với trực giác có thể còn tốt hơn sử dụng một checklist.

Chương trình thử nghiệm độ ổn định: Các thanh tra viên phải được thoả mãn rằng nhà sản xuất có một chương trình bằng văn bản qui định việc thường xuyên lấy mẫu tất cả các sản phẩm từ dây chuyền sản xuất để thử độ ổn định. Chương trình thử nghiệm đối với các mẫu thử độ ổn định cần sử dụng các điều kiện thích hợp về nhiệt độ và ánh sáng, và các phương pháp phân tích thích hợp cho nghiên cứu độ ổn định để có kết luận phù hợp với hạn dùng đã tuyên bố. Hệ thống phải cho phép tái đánh giá độ ổn định của sản phẩm sau khi có bất kỳ thay đổi nào trong quy trình hoặc trong công thức sản xuất.

Những thay đổi quan trọng về cơ sở, máy móc thiết bị, sản phẩm, hoặc nhân sự chủ chốt kể từ lần thanh tra sau cùng phải được ghi nhận. Nguyên tắc ở đây là những thay đổi thường đi kèm với những yếu kém hoặc nguyên nhân của việc không đáp ứng với yêu cầu của GMP. Ví dụ, một thiết bị mới đòi hỏi phải có sự thay đổi trong qui trình sản xuất; một sản phẩm mới có thể đòi hỏi những hồ sơ sản phẩm gốc mới, và sự ra đi của nhân viên chủ chốt như phụ trách kiểm tra chất lượng có thể dẫn tới các thay đổi về hành vi hoặc qui trình.

Đôi khi, một thanh tra viên có thể yêu cầu được tiếp cận với các nhà xưởng, tài liệu hoặc thông tin khác của công ty. Tốt nhất, thẩm quyền của thanh tra viên phải được xác định bởi pháp luật, nhưng trong khi còn thiếu những điều khoản pháp luật, pháp qui rõ ràng, qui định về GMP có thể được sử dụng như một hướng dẫn và thanh tra viên cần phải có quyền xác minh sự đáp ứng với mọi yêu cầu được liệt kê trong qui định.

Thanh tra viên không được quan tâm đến các thông tin không có trong GMP, ví dụ về tài chính và nhân sự- nếu các thông tin này không liên quan đến trách nhiệm của công ty hoặc việc giáo dục, đào tạo nhân sự.

Ảnh và băng video thực hiện trong quá trình thanh tra có thể là những tài liệu minh họa rất tốt cho báo cáo. Luật lệ quốc gia cần qui định rằng thanh tra viên có quyền ghi hình trong quá trình thanh tra để dẫn chứng bằng tư liệu cho nhà xưởng sản xuất hoặc phòng kiểm nghiệm.

Trong nhiều trường hợp, các bức ảnh không gian về vị trí nhà máy sản xuất, có thể cùng với các khu xung quanh, có thể do công ty cung cấp cùng với những loại tài liệu có liên quan khác để đưa vào báo cáo.

Thu thập mẫu. Việc thanh tra viên tiến hành lấy mẫu cho việc kiểm tra chất lượng bởi phòng kiểm tra chất lượng của quốc gia là điều bình thường. Mẫu thường được lấy từ thành phẩm xuất xưởng (tức là từ nhà kho thành phẩm), nhưng cũng có thể được lấy từ kho nguyên liệu hoặc kho sản phẩm trung gian (nguyên liệu đang chế biến). Nhằm bảo vệ tính toàn vẹn của mẫu lấy, bất cứ đề cương nào được sử dụng cho mục đích lấy mẫu cũng cần có qui trình cho việc lấy mẫu, phân tích mẫu và lưu hồ sơ tài liệu. Những thông tin sau đây phải được chỉ rõ:

- Tên của sản phẩm được lấy mẫu, số lô, ngày lấy, nguồn gốc, số lượng mẫu lấy, và những nhận xét về loại bao bì đóng gói và điều kiện bảo quản;
- Tình huống lấy mẫu, ví dụ nghi ngờ chất lượng không đạt, giám sát thường qui, kiểm tra sự phù hợp với GMP;
- Hướng dẫn việc niêm phong mẫu;
- Sự khẳng định bằng văn bản về việc nhận mẫu bởi thanh tra viên (có thể cùng với phiếu kiểm nghiệm của nhà sản xuất và các tài liệu hỗ trợ khác).

Nhà sản xuất, mà đại diện là người đi theo đoàn thanh tra, cần được khuyến khích lấy một tương tự từ cùng một lô đã được lấy mẫu, để tiến hành thử nghiệm tại công ty, nếu sau này vấn đề được xác định.

Trước khi thanh tra viên rời cơ sở được thanh tra, nên có cuộc thảo luận cuối cùng với ban lãnh đạo công ty. Nếu có thể, thanh tra viên liệt kê những điểm chưa đạt và trình bày những điều bất thường hoặc những quan sát khác mà lãnh đạo công ty có thể mong muốn phản hồi.

26.2.9 Báo cáo

Báo cáo nên được chia làm 4 phần: thông tin chung về công ty hoặc cơ sở, mô tả việc thanh tra, những quan sát và kết luận. Có thể có phần phụ lục với các thông tin bổ sung (danh mục các sản phẩm sản xuất, sơ đồ tổ chức, báo cáo hàng năm của công ty, các hình ảnh...) Phần 3 và 4 có thể được gộp lại.

Để tiết kiệm thời gian của thanh tra viên, phần đầu của báo cáo có các thông tin cơ bản có thể do công ty cung cấp từ trước, với điều kiện là điều này được nêu rõ ràng trong báo cáo và thông tin do công ty cung cấp sẽ được thanh tra viên xác minh lại trong quá trình thanh tra.

Phần thứ hai cần mô tả tiến trình đầy đủ của việc thanh tra từng bước một, ghi rõ những phần nào của nhà máy, kho, phòng kiểm nghiệm, hồ sơ, tài liệu, vv... đã được thanh tra.

Phần thứ ba dành để ghi các nhận xét. Thanh tra viên cần ghi chép lại những thay đổi, cải tiến, và ví dụ về sự xuống cấp so với lần thanh tra trước.

Những nhận xét khả quan cần nêu dưới dạng mô tả các quy trình mà hãng đang tiến hành đặc biệt tốt và có thể coi là ví dụ về thực hành sản xuất đặc biệt tốt.

Những nhận xét không tốt (không đạt yêu cầu của GMP) cần phân biệt rõ giữa việc lỗi là nằm trong chính hệ thống, hay chỉ là do không thực hiện đúng theo hệ thống. Ví dụ, khi phát hiện vệ sinh không đạt yêu cầu, vấn đề quan trọng là phải biết được đó là do quy trình thao tác chuẩn không đầy đủ hay chưa có, hoặc có quy trình bằng văn bản nhưng nhân viên không thực hiện theo.

Trong phần cuối của báo cáo, thanh tra viên cần tóm tắt những thiếu sót, những thực hành chưa thoả đáng, vv... (xếp thứ tự từ quan trọng nhất trở xuống), đề nghị biện pháp khắc phục, và đưa ra các gợi ý. Phần này cùng với phần thứ ba cần được thảo luận với ban lãnh đạo công ty và những người được uỷ quyền vào cuối đợt thanh tra. Cần gửi một bản báo cáo đầy đủ cho công ty sau khi đã được cấp trên thông qua cùng với một thư chuyển. Cũng cần phải nêu cho ban lãnh đạo công ty những biện pháp khắc phục cần tiến hành, cùng với thời hạn thực hiện.

Các báo cáo thanh tra có thể được coi là tài liệu mật tùy thuộc vào luật lệ quốc gia. Trong khuôn khổ một số thoả thuận quốc tế nhất định, các cơ quan quản lý được có thể trao đổi cho nhau các báo cáo thanh tra.

Biện pháp quản lý

Tùy thuộc vào luật lệ quốc gia, cơ quan quản lý có thể có biện pháp đối với việc thực hành không thoả đáng và ngăn ngừa việc phân phối những sản phẩm có sai sót về chất lượng hoặc những sản phẩm được sản xuất trong điều kiện không đạt yêu

câu về GMP. Trong những trường hợp nghiêm trọng có thể cần phải đóng cửa nhà máy. Trong thực tế, những biện pháp này chỉ được áp dụng trong những trường hợp ngoại lệ có thể gây nguy hiểm cho sức khỏe.

Ở nhiều nước, cơ quan quản lý dược có quyền hợp pháp để ngừng hoặc thu hồi giấy phép lưu hành một sản phẩm khi nhà sản xuất không tuân thủ GMP. Ngoài ra việc cho phép sản xuất hoặc lưu hành, việc tái cấp số đăng ký, và cấp giấy phép sửa đổi hoặc giấy chứng nhận GMP có thể bị đình lại cho tới khi công ty có biện pháp khắc phục phù hợp, và có thể phải được thanh tra lại để khẳng định các biện pháp đã được thực thi. Theo quy định, nhà sản xuất có quyền khiếu nại.

BÁO CÁO THANH TRA

Khi một cơ sở sản xuất thuốc được thanh tra, thanh tra viên chịu trách nhiệm soạn một báo cáo có các thông tin dưới đây. Các phần của hướng dẫn WHO-GMP cần được chỉ rõ, nếu có thể.

A. Cơ sở sản xuất

- a) Tên của nhà sản xuất
- b) Địa chỉ của nhà sản xuất (bao gồm cả số điện thoại, fax, email, và số điện thoại trực 24/24h)
- c) Địa chỉ của cơ sở sản xuất nếu địa chỉ này khác với địa chỉ nhà sản xuất nêu ở trên.
- d) Số hồ sơ giới thiệu tổng thể về nhà máy
- e) Số giấy phép sản xuất, nếu có.
- f) Các hoạt động
- g) Các dược phẩm được sản xuất
- h) Cán bộ chủ chốt
- i) Cán bộ chủ chốt đã tiếp xúc

B. Các thông tin về cuộc thanh tra

- a) Thời gian thanh tra
- b) Ngày thanh tra lần trước
- c) Loại thanh tra
- d) Phạm vi thanh tra
- e) Tên cơ quan quản lý
- f) Tài liệu GMP sử dụng để đánh giá.
- g) Đối với thanh tra cơ sở nước ngoài, nêu rõ cơ quan quản lý quốc gia của nước nơi cơ sở được thanh tra đã được thông báo hay chưa và họ có tham gia vào thanh tra hay không.
- h) Báo cáo tóm tắt về các hoạt động thanh tra đã thực hiện
- i) Mẫu thuốc được lấy và kết quả thu được

- j) Đánh giá về hồ sơ gốc của nhà máy
- k) Những lần thu hồi thuốc có liên quan đến việc thực hiện GMP của bất kỳ sản phẩm nào trong vòng 2 năm qua.

C. Thanh tra viên

- a) Tên của thanh tra viên và các chuyên gia đi cùng

D. Giới thiệu

- a) Tóm tắt về các hoạt động sản xuất
- b) Các hoạt động sản xuất khác được tiến hành tại cơ sở (vd: sản xuất mỹ phẩm, nghiên cứu phát triển...)
- c) Việc sử dụng các hỗ trợ từ bên ngoài về mặt khoa học, phân tích, hoặc các kỹ thuật khác trong sản xuất và kiểm tra chất lượng
- d) Mô tả tóm tắt hệ thống quản lý chất lượng của nhà sản xuất.
Có thể tham khảo hồ sơ gốc của nhà máy, nếu có sẵn.

E. Các quan sát

Phải liệt kê các quan sát trong quá trình thanh tra được coi là không đáp ứng yêu cầu của GMP. Khi các điểm tốt được đưa vào báo cáo, cần phân biệt rõ ràng giữa những điểm tốt và điểm không đạt GMP. Các điểm không đáp ứng GMP có thể được phân loại vd: “Nghiêm trọng”, “Quan trọng”, và “Không quan trọng”, nếu đã có định nghĩa chính thức của các từ này. Cần nêu rõ thời gian các biện pháp khắc phục phải được hoàn thành theo yêu cầu của cơ quan quản lý quốc gia.

E.1 Đảm bảo chất lượng (xem WHO GMP, phần 1)

- a) Hệ thống chất lượng và chính sách chất lượng của nhà sản xuất, vd: như mô tả trong sổ tay chất lượng.

E.2 Tổ chức và nhân sự (xem WHO GMP, phần 9)

- a) Sơ đồ tổ chức chỉ ra việc bố trí bộ phận đảm bảo chất lượng, kể cả sản xuất và kiểm tra chất lượng
- b) Trình độ học vấn, kinh nghiệm và trách nhiệm của các cán bộ chủ chốt
- c) Sơ lược về việc bố trí đào tạo cơ bản và đào tạo trong công việc và cách thức lưu trữ hồ sơ
- d) Yêu cầu sức khỏe đối với nhân viên tham gia sản xuất
- e) Yêu cầu vệ sinh cá nhân, bao gồm cả trang phục bảo hộ

E.3 Nhà xưởng(xem WHO-GMP, phần 12)

- a) Khu vực sản xuất (thiết kế, vị trí...) sử dụng cho bảo quản, sản xuất (cân, chế biến, đóng gói) và hướng di chuyển của nhân viên và nguyên vật liệu

- b) Các khu vực đặc biệt dành cho xử lý các chất độc tính cao, nguy hiểm, và dễ gây dị ứng
- c) Tính chất của vật liệu xây dựng và các bề mặt
- d) Các hệ thống như thoát nước, thông gió, điều hoà không khí và hệ thống cung cấp hơi nước, gas. Mô tả chi tiết các khu vực có nguy cơ cao về tạp nhiễm và nhiễm chéo
- e) Phân loại cấp sạch các phòng sản xuất, bao gồm cả phòng sạch.
- f) Hệ thống nước
- g) Chương trình bảo dưỡng dự phòng
- h) Thẩm định nhà xưởng và hệ thống, nếu có

E.4 Thiết bị (xem WHO GMP, phần 13)

- a) Thiết kế, vị trí lắp đặt và việc sử dụng thiết bị trong sản xuất và kiểm tra chất lượng
- b) Chương trình bảo dưỡng dự phòng đối với thiết bị và hồ sơ ghi chép việc bảo dưỡng
- c) Thẩm định và hiệu chuẩn, bao gồm cả hồ sơ ghi chép

E.5 Nguyên vật liệu (xem WHO GMP, phần 14)

- a) Nguồn cung cấp nguyên vật liệu
- b) Kiểm tra chất lượng, bảo quản và xử lý nguyên vật liệu, bao gồm:
 - Nguyên liệu ban đầu
 - Nguyên liệu đóng gói
 - Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm
 - Thành phẩm
 - Nguyên liệu trả về và loại bỏ
 - Thuốc thử và môi trường nuôi cấy
 - Chất đối chiếu
 - Phế liệu

E.6 Thực hành tốt trong sản xuất (xem WHO GMP, phần 16)

- a) Vận chuyển, xử lý và sử dụng nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu đóng gói, bán thành phẩm và thành phẩm
- b) Các thao tác sản xuất và các thông số quan trọng (vd: lấy mẫu, biệt trữ, cân, các thao tác chế biến và điều kiện chế biến, giới hạn chấp nhận)
- c) Thẩm định qui trình
- d) Kiểm soát thay đổi và báo cáo sai lệch

E.7 Kiểm tra chất lượng

- a) Các hoạt động kiểm tra chất lượng (bao gồm kiểm soát biệt trữ, lấy mẫu, phân tích hoá lý và vi sinh)
- b) Tổ chức và nhân sự
- c) Nhà xưởng
- d) Thiết bị máy móc
- e) Nguyên vật liệu
- f) Tài liệu (vd: tiêu chuẩn chất lượng, quy trình , báo cáo, hồ sơ ghi chép)

E.8 Vệ sinh (xem WHO GMP, phần 3)

- a) Quy trình vệ sinh và/hoặc làm sạch (vd: đối với nhà xưởng và thiết bị máy móc) và hồ sơ ghi chép
- b) Vệ sinh cá nhân

E.9 Thẩm định(xem WHO GMP, phần 4)

- a) Kế hoạch thẩm định gốc
- b) Đề cương và báo cáo thẩm định (vd: đối với nhà xưởng, các hệ thống phụ trợ, thiết bị máy móc, quy trình chế biến, hệ thống máy tính, vệ sinh, phương pháp phân tích)
- c) Các giai đoạn thẩm định
- d) Các loại thẩm định

E.10 Hồ sơ tài liệu (xem WHO GMP, phần 15)

- a) Hồ sơ tài liệu (vd: tiêu chuẩn chất lượng, các quy trình, hồ sơ ghi chép, đề cương, báo cáo)
- b) Biên soạn, sửa đổi và phân phối tài liệu
- c) Báo cáo về sản xuất, kiểm tra chất lượng (bao gồm cả kiểm soát môi trường), bảo trì và các lĩnh vực liên quan khác

E.11 Khiếu nại (xem WHO GMP, phần 5)

- a) Quy trình, hồ sơ ghi chép và điều tra

E.12 Thu hồi sản phẩm (xem WHO GMP, phần 6)

- a) Quy trình, hồ sơ ghi chép và điều tra

E.13 Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng (xem WHO GMP, phần 7)

- a) Trách nhiệm của bên giao hợp đồng
- b) Trách nhiệm của bên nhận hợp đồng
- c) Hợp đồng (trách nhiệm được xác định rõ ràng)
- d) Chứng nhận GMP của bên nhận hợp đồng (đánh giá ban đầu và đánh giá tiếp tục sau các khoảng thời gian nhất định)

E.14 Tự thanh tra và thanh tra chất lượng (xem WHO GMP, phần 8)

- a) Quy trình, chương trình và sự tuân thủ
- b) Các mục tự thanh tra
- c) Đội tự thanh tra
- d) Tần số tự thanh tra
- e) Báo cáo tự thanh tra
- f) Các biện pháp theo dõi
- g) Thanh tra chất lượng
- h) Thanh tra nhà cung cấp

F. Tóm tắt

Tóm tắt về những phát hiện, và các khuyến nghị (nếu thích hợp)

G. Kết luận

Một tuyên bố về tình trạng đạt hay không đạt GMP.

Tên.....Chữ ký.....Ngày tháng

THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT

Lời giới thiệu

Giải thích thuật ngữ

Quy định chung

1. Loại hình thẩm định quy trình sản xuất
2. Tiền đề cho việc thẩm định quy trình
3. Phương pháp tiếp cận
4. Tổ chức
5. Phạm vi của chương trình thẩm định quy trình sản xuất
6. Đề cương thẩm định và báo cáo thẩm định

Lời giới thiệu

Hướng dẫn này không phải là các yêu cầu bổ trợ trong lĩnh vực thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP). Mục tiêu của Phụ lục này là để giải thích và tuyên truyền khái niệm về thẩm định, và để hỗ trợ cho việc xác lập các ưu tiên và lựa chọn các phương pháp tiếp cận khi xây dựng một chương trình thẩm định. Vì hướng dẫn của WHO về GMP chủ yếu áp dụng cho việc sản xuất các dạng bào chế dược phẩm, tài liệu này cũng liên quan đến việc sản xuất các dạng thành phẩm như vậy. Tuy nhiên, các nguyên tắc chung trong thẩm định quy trình nêu ra ở đây liên quan chủ yếu đến việc sản xuất hoạt chất dược dụng. Trong khi vấn đề được nhấn mạnh ở đây là quy trình sản xuất, thì nhiều khuyến cáo cũng có giá trị cho các hoạt động hỗ trợ, ví dụ như làm vệ sinh. Thẩm định phân tích không được bàn tới ở đây. Những ý kiến tư vấn khác được nêu trong tài liệu “Thẩm định quy trình thao tác phân tích sử dụng trong kiểm nghiệm nguyên liệu dược phẩm”.

Hướng dẫn GMP cho dược phẩm đòi hỏi phải thẩm định các quy trình sản xuất quan trọng cũng như những thay đổi trong quy trình sản xuất có thể có ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm. Kinh nghiệm cho thấy rất ít quy trình sản xuất không có các bước được coi là “quan trọng” có thể gây biến đổi ở chất lượng thành phẩm cuối. Vì thế, một nhà sản xuất thận trọng thường sẽ thẩm định tất cả các quy trình sản xuất và các hoạt động hỗ trợ, kể cả các hoạt động làm vệ sinh. Thuật ngữ “quy trình quan trọng” trong ngữ cảnh này chỉ đến một quy trình, thao tác hay bước sản xuất đòi hỏi phải được chú ý đặc biệt cẩn thận, ví dụ như giai đoạn tiệt trùng, khi tác động của nó đối với chất lượng sản phẩm mang tính quyết định. Cần lưu ý là một số

hướng dẫn về GMP, ví dụ như của Cộng đồng Châu Âu không có sự phân biệt giữa quy trình quan trọng và không quan trọng trên quan điểm thẩm định quy trình.

Giải thích thuật ngữ

Các định nghĩa dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ sử dụng trong hướng dẫn này. Chúng có thể có ý nghĩa khác khi dùng trong ngữ cảnh khác.

Hiệu chuẩn

Việc thực hiện kiểm tra và kiểm tra lại để đảm bảo rằng các thiết bị đo lường (ví dụ đo nhiệt độ, trọng lượng, độ pH) dùng trong một quy trình sản xuất hoặc quy trình phân tích (trong sản xuất hoặc kiểm tra chất lượng) cho kết quả đo lường chính xác trong giới hạn xác định.

Chứng nhận

Bước rà soát cuối cùng và phê duyệt chính thức một kết quả thẩm định hay thẩm định lại, sau đó là phê duyệt một quy trình để sử dụng thường xuyên.

Kiểm tra thử thách/trường hợp xấu nhất

Một điều kiện hoặc một loạt điều kiện bao trùm các tình huống và các giới hạn trên và dưới trong quá trình chế biến, có thể dẫn đến cơ hội thất bại lớn nhất của quy trình hoặc của sản phẩm, so với khi ở điều kiện lý tưởng.

Thẩm định lắp đặt

Việc thực hiện các kiểm tra để đảm bảo rằng việc lắp đặt các trang thiết bị (ví dụ như máy móc, thiết bị đo lường, hệ thống phụ trợ, khu vực sản xuất) dùng trong một quy trình sản xuất được lựa chọn phù hợp và được lắp đặt đúng, và hoạt động theo đúng tiêu chuẩn đặt ra.

Quy trình sản xuất

(Trong hướng dẫn này, “manufacturing process” được dùng đồng nghĩa với “production process”)

Việc chuyển đổi nguyên liệu ban đầu thành thành phẩm (dược chất hoặc dạng bào chế dược phẩm) thông qua một thao tác đơn lẻ hoặc một trình tự các thao tác, bao gồm các yếu tố lắp đặt, nhân viên, hồ sơ tài liệu và môi trường.

Thẩm định vận hành

Việc xác minh có ghi vào hồ sơ rằng một hệ thống hoặc hệ thống con hoạt động như mong muốn ở tất cả các thông số vận hành dự kiến.

Thẩm định thiết bị

Hoạt động lập kế hoạch, thực hiện và ghi lại kết quả các kiểm tra đối với máy móc thiết bị để chứng minh rằng nó hoạt động như dự kiến. Dụng cụ và hệ thống đo lường phải được hiệu chuẩn.

Thẩm định lại

Việc thẩm định lập lại đối với một quy trình đã duyệt (hoặc một phần của nó) để đảm bảo rằng quy trình tiếp tục đạt tiêu chuẩn đặt ra.

Thẩm định

Việc thu thập và đánh giá các số liệu, bắt đầu từ giai đoạn xây dựng quy trình, và tiếp tục qua hết công đoạn sản xuất, để đảm bảo rằng các quy trình sản xuất, bao gồm máy móc thiết bị, nhà xưởng, nhân viên và nguyên vật liệu - đều có đủ khả năng đạt được kết quả dự kiến một cách liên tục và không đổi. Thẩm định là việc lập ra bằng chứng trên hồ sơ rằng một hệ thống hoạt động như mong muốn. Cũng có các định nghĩa khác, ví dụ như định nghĩa nêu trong hướng dẫn GMP cho dược phẩm.

Đề cương thẩm định (hay kế hoạch thẩm định)

Một tài liệu mô tả các hoạt động sẽ được tiến hành trong quá trình thẩm định, kể cả các tiêu chuẩn chấp nhận được, để duyệt một quy trình sản xuất, hoặc một phần của nó, cho sử dụng thường quy.

Báo cáo thẩm định

Một tài liệu tập hợp những ghi chép, kết quả và các đánh giá của một chương trình thẩm định đã hoàn thành. Báo cáo thẩm định cũng có thể có các đề xuất cải thiện quy trình và/hoặc máy móc thiết bị.

Quy định chung

Thẩm định là một phần không tách rời của đảm bảo chất lượng, nhưng việc sử dụng thuật ngữ này liên quan đến sản xuất thường gây khó khăn. Như đã giải thích ở trên, thẩm định liên quan đến việc xem xét một cách có hệ thống các thiết bị, quy trình và hệ thống, nhằm xác định chúng có thực hiện các chức năng yêu cầu một cách đầy đủ và nhất quán như đã được chỉ ra hay không. Một thao tác đã được thẩm định là thao tác đã được chứng minh sẽ đem lại mức độ đảm bảo cao trong việc sản xuất ra các lô đồng nhất, đạt các tiêu chuẩn quy định, và vì thế được phê duyệt chính thức.

Không giống nhiều quy định khác trong GMP, bản thân thẩm định không cải thiện quy trình. Thẩm định chỉ có thể khẳng định hoặc phủ định, như trường hợp có thể xảy ra rằng quy trình đã được xây dựng phù hợp và được kiểm soát. Tốt nhất là bất kỳ hoạt động xây dựng quy trình nào ở giai đoạn sau đều phải được kết thúc bằng

giai đoạn thẩm định. Giai đoạn này bao gồm việc sản xuất các sản phẩm nghiên cứu và mở rộng quy trình từ sản xuất thí điểm thành sản xuất chính thức. Trong trường hợp này, GMP trong thực hành sản xuất có thể chỉ được quan tâm khi thẩm định lại, ví dụ khi quy trình đã được chuyển giao từ nghiên cứu sang sử dụng cho sản xuất, sau khi đã có điều chỉnh (đối với nguyên liệu ban đầu, máy móc thiết bị, v.v.) hoặc khi thẩm định lại theo định kỳ. Cần lưu ý là ở một số nước, phải có số liệu về thẩm định quy trình khi nộp hồ sơ đăng ký (trong hồ sơ xin cấp phép lưu hành).

Tuy nhiên, không thể cho là tất cả các quy trình sản xuất trong ngành công nghiệp dược phẩm khắp thế giới đều được thẩm định thích đáng ở giai đoạn nghiên cứu. Như vậy, thẩm định được thảo luận ở đây trong bối cảnh rộng hơn, như một hoạt động được triển khai trong khi nghiên cứu phát triển, và được tiếp tục cho tới khi đạt tới giai đoạn sản xuất toàn bộ quy mô. Trong thực tế, chính trong giai đoạn nghiên cứu phát triển các quy trình, các bước sản xuất hoặc các thao tác quan trọng được nhận dạng.

Thực hành thẩm định tốt yêu cầu sự phối hợp chặt chẽ giữa các bộ phận, ví dụ như những bộ phận liên quan đến việc nghiên cứu phát triển, sản xuất, bảo trì, đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng. Điều này đặc biệt quan trọng khi các quy trình được đưa vào sản xuất toàn bộ quy mô sau các giai đoạn phát triển sản phẩm và sản xuất thí điểm. Để thúc đẩy việc thẩm định sau này, và để đánh giá việc thẩm định khi thanh tra chất lượng hoặc được cơ quan quản lý thanh tra, tất cả các hồ sơ phản ánh việc chuyển giao trên nên được lưu giữ cùng nhau trong các tập hồ sơ riêng (“Tài liệu về chuyển giao công nghệ”).

Thẩm định đầy đủ sẽ mang lại lợi ích cho nhà sản xuất theo nhiều cách:

Nâng cao hiểu biết về quy trình, giảm nguy cơ xảy ra sự cố trong quy trình, và vì thế đảm bảo quy trình hoạt động hiệu quả.

Làm giảm nguy cơ phải chi phí cho những sai hỏng

Giảm nguy cơ của việc vi phạm các quy định của cơ quan quản lý

Một quy trình được thẩm định đầy đủ sẽ không cần phải có nhiều các kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm nghiệm sản phẩm cuối cùng.

1. Loại hình thẩm định quy trình

Tùy thuộc vào thời điểm thực hiện thẩm định trong mối liên hệ với sản xuất, thẩm định có thể ở dạng tiên lượng, đồng thời hoặc hồi cứu hay thẩm định lại (thẩm định nhắc lại).

Thẩm định tiên lượng được thực hiện ở giai đoạn nghiên cứu bằng cách phân tích nguy cơ của quy trình sản xuất đã được chia nhỏ thành nhiều bước riêng lẻ; những bước này sau đó được đánh giá dựa trên những kinh nghiệm đã có để xác định xem chúng có dẫn tới các tình huống quan trọng hay không. Khi nhận diện được những

tình huống mang tính quyết định, nguy cơ được đánh giá, nguyên nhân tiềm tàng được điều tra và đánh giá về xác suất và mức độ, các kế hoạch thử nghiệm được vạch ra, và các ưu tiên được xác định. Sau đó là bước thực hiện và đánh giá các thử nghiệm, và tiến hành đánh giá tổng thể. Nếu như kết quả thu được là có thể chấp nhận thì quy trình đạt yêu cầu. Các quy trình không đạt yêu cầu phải được sửa đổi và hoàn thiện cho tới khi được chứng minh thông qua việc thẩm định là đạt yêu cầu. Thẩm định loại này rất cần thiết nhằm giới hạn nguy cơ xảy ra sai sót trong sản xuất, ví dụ như trong khi pha chế thuốc tiêm.

Thẩm định đồng thời được thực hiện trong khi sản xuất bình thường. Phương pháp này chỉ có hiệu quả khi giai đoạn phát triển đã dẫn đến một hiểu biết đầy đủ về những yếu tố căn bản của quy trình. Ba lô sản xuất chính thức đầu tiên phải được theo dõi càng toàn diện càng tốt. (Việc theo dõi kỹ càng ba lô sản xuất đầu tiên này đôi khi được coi là thẩm định tiên lượng). Tính chất và tiêu chuẩn của các kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm nghiệm sản phẩm cuối cùng được căn cứ trên việc đánh giá các kết quả theo dõi đó.

Thẩm định đồng thời cùng với phân tích xu hướng, bao gồm cả độ ổn định, cần được tiến hành ở mức độ thích hợp trong suốt tuổi thọ sản phẩm.

Thẩm định hồi cứu liên quan đến việc xem xét các kinh nghiệm đã có trong sản xuất dựa với giả định là thành phần, quy trình và máy móc thiết bị không thay đổi; kinh nghiệm này và kết quả của các kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm nghiệm thành phẩm sẽ được đánh giá. Những khó khăn và thất bại được ghi nhận trong sản xuất sẽ được phân tích để xác định các giới hạn của các thông số quy trình. Có thể tiến hành phân tích xu hướng để xác định mức độ tại đó các thông số của quy trình còn nằm trong khoảng cho phép.

Thẩm định hồi cứu rõ ràng không phải là một biện pháp đảm bảo chất lượng, và không bao giờ nên áp dụng cho các quy trình hay sản phẩm mới. Thẩm định hồi cứu chỉ nên được tính đến trong một số hoàn cảnh đặc biệt mà thôi, ví dụ như khi yêu cầu về thẩm định lần đầu tiên được đưa ra áp dụng trong một công ty. Khi đó, thẩm định hồi cứu có thể hữu ích trong việc xác lập các ưu tiên cho chương trình thẩm định. Nếu kết quả thẩm định hồi cứu là khả quan, điều này cho thấy không cần phải lưu ý tức thời tới quy trình, và quy trình có thể được thẩm định theo lịch bình thường. Đối với thuốc viên nén đã được nén bằng các khuôn nhạy cảm với áp lực, và bằng các máy móc thiết bị đạt yêu cầu, thì thẩm định hồi cứu là cách kiểm tra toàn diện nhất đối với quy trình sản xuất tổng thể dạng bào chế này. Trái lại, không nên áp dụng thẩm định hồi cứu trong sản xuất sản phẩm vô trùng.

Thẩm định lại là cần thiết để đảm bảo những thay đổi trong quy trình và/hoặc môi trường chế biến, dù là cố ý hoặc vô tình, đều không có ảnh hưởng bất lợi đến các đặc tính của quy trình và chất lượng sản phẩm.

Thẩm định lại có thể chia làm hai nhóm chính:

Thẩm định lại sau khi có bất kỳ thay đổi nào có ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm;

Thẩm định lại định kỳ được tiến hành theo lịch trình đã định.

Thẩm định lại sau khi có thay đổi. Thẩm định lại phải được thực hiện khi có những thay đổi có ảnh hưởng tới một quy trình sản xuất và/hoặc quy trình chuẩn, có ảnh hưởng tới những đặc tính đã được xác lập tạo nên hiệu quả của sản phẩm. Những thay đổi như vậy có thể bao gồm thay đổi đối với nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, quy trình sản xuất, máy móc thiết bị, các kiểm tra trong quá trình sản xuất, khu vực sản xuất, hoặc các hệ thống hỗ trợ (nước, hơi nước, v.v.). Mọi thay đổi như vậy khi có yêu cầu đều phải được xem xét lại bởi một nhóm thẩm định có trình độ, nhóm sẽ quyết định xem ảnh hưởng của thay đổi đó có lớn tới mức cần tiến hành thẩm định lại hay không, và nếu có thì tới mức độ nào.

Thẩm định lại sau thay đổi có thể dựa trên việc thực hiện cùng các phép thử và hoạt động như đã dùng trong lần thẩm định cũ, bao gồm các thử nghiệm đối với quy trình nhỏ và đối với máy móc thiết bị có liên quan. Những thay đổi điển hình cần phải thẩm định lại bao gồm:

Những thay đổi đối với nguyên liệu ban đầu. Những thay đổi trong đặc tính vật lý, ví dụ như tỷ trọng, độ nhớt, phân bố cỡ tiểu phân, loại tinh thể và sự thay đổi, của hoạt chất hoặc tá dược, ảnh hưởng đến đặc tính vật lý của nguyên liệu và hậu quả là có thể ảnh hưởng bất lợi đối với quy trình hoặc sản phẩm.

Thay đổi đối với nguyên liệu bao gói, ví dụ thay nhựa bằng thủy tinh, có thể đòi hỏi phải thay đổi quy trình đóng gói và do đó có ảnh hưởng tới độ ổn định của sản phẩm.

Thay đổi đối với quy trình, ví dụ thay đổi về thời gian trộn, nhiệt độ sấy và chế độ làm nguội, có thể ảnh hưởng tới các bước chế biến tiếp theo và chất lượng sản phẩm.

Thay đổi về máy móc thiết bị, kể cả thiết bị đo lường, có thể ảnh hưởng tới cả quy trình và sản phẩm; các công việc bảo trì và sửa chữa, ví dụ thay thế các bộ phận chính của thiết bị, có thể ảnh hưởng tới quy trình.

Thay đổi trong khu vực sản xuất và hệ thống hỗ trợ, ví dụ sắp xếp lại khu vực sản xuất và/hoặc hệ thống hỗ trợ, có thể dẫn đến thay đổi quy trình. Việc bảo dưỡng và sửa chữa hệ thống hỗ trợ, ví dụ như hệ thống thông gió, có thể làm thay đổi điều kiện môi trường và từ đó có thể cần phải thẩm định lại, chủ yếu là trong sản xuất các sản phẩm vô trùng.

Những thay đổi và sai lệch không định trước có thể được phát hiện trong khi tự thanh tra hoặc kiểm tra, hoặc trong khi phân tích xu hướng liên tục trên số liệu của quy trình.

Thẩm định lại theo định kỳ. Những thay đổi trong quy trình có thể xảy ra từ từ ngay cả khi nhân viên vận hành có kinh nghiệm thực hiện chính xác các thao tác theo đúng phương pháp đã định. Tương tự như vậy, máy móc hao mòn có thể gây ra những thay đổi dần dần. Do vậy cần phải thẩm định lại định kỳ ngay cả khi không có thay đổi có chủ ý nào.

Quyết định áp dụng biện pháp thẩm định lại theo định kỳ về căn bản phải dựa trên việc xem xét các số liệu lịch sử, nghĩa là các số liệu có được từ việc kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm nghiệm thành phẩm sau lần thẩm định gần nhất, với mục đích để xác minh rằng quy trình được kiểm soát. Trong khi rà soát các số liệu lịch sử đó, bất kỳ xu hướng nào thể hiện trong số liệu cũng cần phải được đánh giá.

Một số quy trình, ví dụ như quy trình tiệt trùng, đòi hỏi phải kiểm tra quy trình thêm để bổ sung vào số liệu lịch sử. Mức độ kiểm tra cần thiết sẽ thấy được rõ từ lần thẩm định ban đầu. Ngoài ra, những điểm sau cần được kiểm tra khi thẩm định lại theo định kỳ:

Có những thay đổi nào trong công thức gốc và phương pháp, cỡ lô, vv.. không? Nếu có, ảnh hưởng của chúng đối với sản phẩm đã được đánh giá chưa?

Đã thực hiện hiệu chuẩn theo chương trình và thời gian đã định chưa?

Đã thực hiện việc bảo dưỡng dự phòng theo đúng chương trình và thời gian đã định chưa?

Đã cập nhật các quy trình thao tác chuẩn (SOP) thích đáng chưa?

Đã thực hiện các SOP chưa?

Đã thực hiện các chương trình vệ sinh và làm vệ sinh chưa?

Có thay đổi nào đối với phương pháp kiểm nghiệm không?

2. Tiền đề cho việc thẩm định quy trình

Trước khi có thể bắt đầu thẩm định quy trình, máy móc thiết bị sản xuất và dụng cụ kiểm nghiệm cũng như công thức sản xuất phải được thẩm định. Công thức bào chế của một dược phẩm phải được nghiên cứu thật chi tiết và được thẩm định ở giai đoạn phát triển sản phẩm, nghĩa là trước khi nộp hồ sơ xin phép lưu hành. Điều này liên quan đến các nghiên cứu tiền bào chế, các nghiên cứu về tương thích của hoạt

chất với tá dược, của thành phẩm với nguyên liệu bao gói, và nghiên cứu độ ổn định, v.v.

Những khía cạnh khác trong sản xuất phải được thẩm định, kể cả các dịch vụ quan trọng (nước, khí, nitrogen, năng lượng, v.v.) và các thao tác hỗ trợ, như làm vệ sinh máy móc thiết bị và làm vệ sinh nhà xưởng. Việc đào tạo phù hợp và động viên nhân viên cũng là tiền đề để thẩm định thành công.

3. Phương pháp tiếp cận

Hai cách tiếp cận cơ bản đối với thẩm định quy trình (ngoài việc thẩm định máy móc thiết bị dùng trong sản xuất, hiệu chuẩn dụng cụ kiểm nghiệm và đo lường, đánh giá các yếu tố môi trường, v.v.), đó là tiếp cận thực nghiệm và tiếp cận dựa trên phân tích số liệu lịch sử.

Tiếp cận thực nghiệm áp dụng cho cả thẩm định tiên lượng lẫn thẩm định đồng thời, có liên quan đến:

Kiểm nghiệm sản phẩm với quy mô rộng.

Các thử nghiệm quy trình mô phỏng

Thử nghiệm thách thức/trường hợp xấu nhất.

Kiểm soát các thông số của quy trình (chủ yếu là các thông số vật lý).

Một trong các dạng thực tiễn nhất của thẩm định quy trình, chủ yếu sử dụng cho sản phẩm không vô trùng, là kiểm nghiệm thành phẩm ở mức độ rộng hơn khi kiểm nghiệm chất lượng thông thường. Điều này liên quan đến việc lấy mẫu rộng rãi, vượt xa mức lấy mẫu cho kiểm tra chất lượng thông thường để thử nghiệm các tiêu chuẩn chất lượng bình thường, nhưng chỉ đối với một vài thông số nhất định mà thôi. Ví dụ, có thể cân tới vài trăm viên mỗi lô để xác định độ đồng đều khối lượng. Sau đó kết quả được xử lý bằng phương pháp thống kê để xác định xem kết quả có theo một phân bố hay không, và xác định độ lệch chuẩn so với khối lượng trung bình. Giới hạn tin cậy của từng kết quả riêng lẻ và giới hạn cho sự đồng nhất của lô cũng được tính toán. Nếu như giới hạn tin cậy hoàn toàn nằm trong tiêu chuẩn của dược điển, có thể đảm bảo chắc chắn rằng mẫu được lấy ngẫu nhiên sẽ đạt yêu cầu quy định.

Tương tự như thế, cần tiến hành lấy mẫu và thử nghiệm mở rộng đối với bất kỳ yêu cầu về chất lượng nào. Ngoài ra, các công đoạn trung gian cũng có thể được thẩm định theo cùng một phương pháp, ví dụ như hàng tá mẫu có thể được định lượng riêng rẽ trong thử nghiệm độ đồng đều hàm lượng để thẩm định các công đoạn trộn hoặc tạo hạt của quy trình sản xuất các viên nén có hàm lượng nhỏ. Sản phẩm (sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm) đôi khi được thử nghiệm về các đặc tính không thường quy. Bởi vậy, có thể sử dụng các thiết bị điện tử để xác định các tiểu phân

không thể nhìn thấy bằng mắt thường trong các chế phẩm thuốc tiêm, hoặc thuốc viên nén/viên nang được thử nghiệm về độ hoà tan, nếu những thử nghiệm này không được tiến hành trên tất cả mọi lô sản xuất.

Thử nghiệm quy trình mô phỏng được sử dụng chủ yếu để thẩm định quy trình đóng ống vô trùng các thuốc tiêm không thể tiệt trùng ở công đoạn cuối. Thử nghiệm này liên quan đến việc đóng vào ống môi trường nuôi cấy ở điều kiện thông thường, tiếp theo là ủ và kiểm soát sự phát triển của vi khuẩn. Trước đây, mức tạp nhiễm dưới 0,3% được coi là đạt; tuy nhiên, mức tạp nhiễm theo yêu cầu hiện nay là không quá 0,1%.

Thực nghiệm thách thức được thực hiện để xác định sự chắc chắn của quy trình, nghĩa là xác định năng lực vận hành thuận lợi khi các thông số tiến gần tới các giới hạn cho phép. Việc sử dụng một loạt thông số cho chất lượng nguyên liệu ban đầu ở các lô thử nghiệm giúp có thể ước tính được một mức độ tại đó quy trình vẫn có khả năng sản xuất ra thành phẩm đạt tiêu chuẩn.

Các thông số vật lý của quy trình được theo dõi trong quá trình sản xuất thông thường nhằm thu được các thông tin bổ sung về quy trình và độ tin cậy của nó. Các thiết bị nhạy nhiệt lắp thêm vào một nồi hấp hoặc máy tiệt trùng nhiệt-khô (ngoài các đầu dò thông thường) sẽ cho phép nghiên cứu sâu về phân bố nhiệt cho nhiều lần tiệt trùng. Việc đo lường mức độ thẩm thấu nhiệt nên được áp dụng cho thuốc tiêm có độ nhớt cao hoặc có thể tích lớn hơn 5ml. Máy dập viên có lắp đặt các khoang nhạy với áp suất sẽ có ích cho việc thu thập số liệu thống kê về độ đồng nhất trong khi dập viên và cả độ đồng đều khối lượng viên.

Trong cách tiếp cận dựa trên phân tích số liệu lịch sử, không có thử nghiệm nào được tiến hành trong thẩm định hồi quy, thay vào đó tất cả các số liệu lịch sử sẵn có về một số lô sẽ được kết hợp và cùng được phân tích. Nếu việc sản xuất được thực hiện thuận lợi trong giai đoạn ngay trước khi thẩm định, thì số liệu có được từ kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm nghiệm cuối cùng trên sản phẩm sẽ được kết hợp và xử lý bằng phương pháp thống kê. Kết quả, kể cả kết quả của các nghiên cứu năng lực quy trình, phân tích xu hướng, v.v. sẽ cho thấy quy trình có được kiểm soát hay không.

Các biểu đồ kiểm tra chất lượng có thể được dùng cho thẩm định hồi quy. Tổng số khoảng 10 - 25 lô hoặc hơn được sử dụng cho mục đích này, tốt nhất là các lô được chế biến trong khoảng thời gian không quá 12 tháng, và đem xem xét cùng với nhau. (Những lô bị loại khi kiểm nghiệm thông thường sẽ không được xem xét vì chúng thuộc một "dân số" khác, nhưng việc điều tra về thất bại sẽ được tiến hành riêng.) Chọn một thông số chất lượng quan trọng của thành phẩm, ví dụ hàm lượng hay hoạt lực, độ đồng đều khối lượng, thời gian tan rã, hoặc độ hoà tan. Kết quả phân tích thông số này của các lô đem thẩm định được trích từ hồ sơ lô trước đây và tập hợp lại với nhau, còn kết quả của từng lô thì được xử lý như các nhóm nhỏ. Giá

trị trung bình tổng (“trung bình quy trình”) và các giới hạn kiểm soát được tính toán và vẽ trên biểu đồ hoặc đồ thị theo hướng dẫn ở nhiều ấn phẩm về biểu đồ kiểm soát.

Việc xem xét kỹ càng biểu đồ sẽ giúp ước tính được độ tin cậy của quy trình. Một quy trình có thể được coi là đáng tin cậy nếu các số liệu trên biểu đồ nằm trong giới hạn kiểm soát và sự biến thiên của các kết quả riêng lẻ là ổn định hoặc có xu hướng giảm. Nếu không, cần phải điều tra hoặc có thể cần phải cải tiến quy trình. (Cần lưu ý rằng một khi biểu đồ kiểm soát của các lô đã sản xuất được xây dựng xong, nó sẽ trở thành một dụng cụ hữu hiệu cho việc quản lý chất lượng sau này. Số liệu của các lô mới sẽ được thể hiện trên cùng biểu đồ, và đối với mỗi kết quả nằm ngoài giới hạn kiểm soát sẽ có một yếu tố mới ảnh hưởng đến quy trình, yếu tố này cần được phát hiện, và loại bỏ. Bằng cách nhất quán áp dụng phương pháp này trong một khoảng thời gian, có thể coi như quy trình được cải thiện đáng kể).

Bên cạnh đó, các thông tin về những vấn đề liên quan đến sản phẩm cũng được phân tích. Độ tin cậy của quy trình sẽ được chứng minh nếu như trong một khoảng thời gian đáng kể, không có lô nào bị loại, bị khiếu nại, bị trả về, có nhiều phản ứng phụ không lường hết, v.v. Quy trình có thể được xác nhận là đã được thẩm định hồi quy nếu kết quả phân tích thống kê đạt và trong hồ sơ không ghi nhận vấn đề nghiêm trọng nào. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh là phương pháp này không áp dụng được cho sản xuất sản phẩm vô trùng.

4. Tổ chức

Có nhiều phương pháp khả thi trong tổ chức thẩm định, một trong số đó là thành lập nhóm thẩm định. Để làm được điều đó, ban lãnh đạo chỉ định một người chịu trách nhiệm thẩm định (gọi là cán bộ thẩm định), người này sau đó sẽ thành lập lên nhóm thẩm định (có thể gọi là đội hay ban). Nhóm này do một người làm nhóm trưởng, với đại diện của tất cả các bộ phận chính: nghiên cứu phát triển, sản xuất, bảo trì, đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng. Thành phần nhóm cần được thay đổi theo thời gian để tạo cơ hội cho những người khác đóng góp ý kiến mới và học hỏi thêm kinh nghiệm. Nhóm thẩm định sau đó sẽ xây dựng một chương trình xác định phạm vi công việc, các ưu tiên, lịch làm việc, và nguồn lực cần thiết, v.v. Chương trình được gửi cho các phòng và bộ phận để xem xét và phê duyệt. Cán bộ thẩm định là người chịu trách nhiệm xem xét và phê duyệt cuối cùng.

Bảng 1: Ví dụ về các ưu tiên trong một chương trình thẩm định quy trình.

Loại quy trình	Yêu cầu thẩm định
Mới	Mọi quy trình mới đều phải thẩm định trước khi phê duyệt để đem áp dụng cho sản xuất thường quy
Đã có: Quy trình được thiết kế cho sản xuất sản phẩm vô trùng	Tất cả các quy trình có ảnh hưởng tới độ vô trùng và môi trường sản xuất đều phải được thẩm định; công đoạn quan trọng nhất là công đoạn vô trùng.
Sản xuất không vô trùng	Viên nén và viên nang liều thấp chứa chất có hoạt tính cao: thẩm định về quy trình trộn và làm cốm có liên quan tới độ đồng đều hàm lượng. Các loại viên nén và viên nang khác: thẩm định quy trình nén viên và đóng nang liên quan đến độ đồng đều khối lượng.

5. Phạm vi của chương trình thẩm định quy trình.

Các ưu tiên gợi ý cho một chương trình thẩm định được nêu ở Bảng 1. Đối với các quy trình mới, một số lô sản xuất đủ quy mô đầu tiên (ví dụ 3 lô) sẽ không được chuyển ra khỏi khu vực biệt trữ mặc dù phòng kiểm tra chất lượng đã chấp thuận lô, cho tới khi việc thẩm định được hoàn thành, kết quả được trình bày và xem xét, và quy trình sản xuất đã được duyệt (chứng nhận đạt).

6. Đề cương và báo cáo thẩm định

Một gợi ý về hệ thống đề cương và sau đó là báo cáo thẩm định liên quan tới quy trình cụ thể được đưa ra dưới đây:

Phần 1: Mục đích (của thẩm định) và tiên đề

Phần 2: Trình bày toàn bộ quy trình và quy trình con, sơ đồ diễn tiến, các bước quan trọng/nguy cơ.

Phần 3: Đề cương thẩm định, phê duyệt

Phần 4: Thẩm định lấp đạt, bản vẽ

Phần 5: Đề cương/báo cáo thẩm định

5.1. Tiểu quy trình 1

5.1.1 Mục đích

5.1.2 Phương pháp/quy trình, danh mục các phương pháp sản xuất, các SOP, và quy trình bằng văn bản, nếu có.

5.1.3. Quy trình lấy mẫu và kiểm nghiệm, các tiêu chuẩn chấp nhận (mô tả chi tiết, hoặc tham chiếu các quy trình đã xây dựng, như mô tả trong các được điền)

5.1.4 Báo cáo

5.1.4.1 Hiệu chuẩn thiết bị kiểm tra dùng trong quá trình sản xuất

5.1.4.2 Số liệu kiểm nghiệm (số liệu thô)

5.1.4.3 Kết quả (tóm tắt)

5.1.5 Phê duyệt và quy trình thẩm định lại

5.2. Tiểu quy trình 2 (tương tự tiểu quy trình 1)

5.n Tiểu quy trình *thứ n*

Phần 6: Đặc tính sản phẩm, số liệu kiểm nghiệm của các lô thẩm định

Phần 7: Đánh giá, kể cả việc so sánh các tiêu chuẩn chấp nhận và các khuyến nghị(kể cả tần suất tái thẩm định).

Phần 8: Chứng nhận (duyệt)

Phần 9: Nếu phù hợp, chuẩn bị một bản tóm tắt báo cáo thẩm định dùng cho bên ngoài, ví dụ theo yêu cầu của cơ quan quản lý.

Đề cương và báo cáo thẩm định có thể bao gồm bản chụp báo cáo nghiên cứu độ ổn định của sản phẩm hoặc một báo cáo tóm tắt, hồ sơ tài liệu thẩm định quy trình vệ sinh, và thẩm định phương pháp phân tích.

Người được uỷ quyền, vai trò, chức năng và đào tạo

1. Vai trò và vị trí của người được uỷ quyền trong công ty
2. Thi hành hệ thống chất lượng
3. Nhiệm vụ thường quy của người được uỷ quyền
4. Trình độ và đào tạo

Văn bản này không đưa ra các quy định bổ sung trong lĩnh vực thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP) mà được dùng để hỗ trợ nhà sản xuất khi họ muốn tăng cường hệ thống đảm bảo chất lượng. Việc tham khảo bộ tiêu chuẩn ISO 9000 phù hợp là cần thiết nếu nhà sản xuất chưa thực hiện ngay được các yêu cầu đầy đủ của GMP. Lý do có thể là thiếu nguồn lực hoặc tham gia hạn chế vào việc sản xuất /kiểm nghiệm thuốc theo hợp đồng. Đối với những nhà sản xuất/labo kiểm nghiệm này, thì việc thực hiện hệ thống chất lượng theo tiêu chuẩn ISO sẽ là một bước đi đúng hướng. Những nhà sản xuất đã thực hiện đầy đủ yêu cầu về GMP có thể muốn vận dụng tự nguyện một số yếu tố nhất định có trong bộ tiêu chuẩn ISO 9000, ví dụ như sổ tay chất lượng. Văn bản này không có ý định gợi ý rằng nhà sản xuất đó cần một chứng nhận ISO do bên ngoài cấp.

Hướng dẫn GMP do WHO xuất bản định nghĩa người được uỷ quyền là người (trong số những cán bộ chủ chốt của một cơ sở sản xuất) chịu trách nhiệm xuất các lô thành phẩm ra thị trường. Trong một số hướng dẫn GMP và văn bản pháp lý khác người ta sử dụng thuật ngữ “người đủ trình độ” để mô tả các chức năng tương đương.

1. Vai trò và vị trí của người được uỷ quyền

Người được uỷ quyền làm người kiểm soát chất lượng tổng thể sẽ là thành viên của một nhóm hoạt động trong những lĩnh vực sau:

- Thực hiện (và khi cần thiết là thành lập) hệ thống chất lượng;
- Tham gia trong việc xây dựng sổ tay chất lượng của công ty;
- Giám sát việc kiểm tra nội bộ và tự thanh tra thường kỳ;
- Theo dõi phòng kiểm tra chất lượng;
- Tham gia vào thanh tra bên ngoài (thanh tra nhà cung cấp);
- Tham gia các chương trình thẩm định.

Mặc dù người được uỷ quyền có thể không có trách nhiệm về quản lý đối với nhiều hoạt động nằm trong chức năng này (mặc dù họ nên tham gia vào những hoạt động

này càng nhiều càng tốt), nhưng họ phải biết được bất kỳ thay đổi nào có thể gây ảnh hưởng tới sự tuân thủ về kỹ thuật hoặc pháp chế liên quan đến chất lượng thành phẩm. Khi bất kỳ một khía cạnh nào trong các hoạt động của công ty không theo đúng hướng dẫn về GMP hoặc các văn bản pháp quy có hiệu lực liên quan, thì người được uỷ quyền phải lưu ý vấn đề này ngay cho giới chức lãnh đạo cao cấp. Nhiệm vụ này cần phải được phản ánh trong bản mô tả công việc của người được uỷ quyền.

Người được uỷ quyền phải là điều kiện tiên quyết để được cấp giấy phép sản xuất. Người được uỷ quyền (cũng như người chịu trách nhiệm sản xuất và kiểm tra chất lượng) phải được cơ quan quản lý dược phê duyệt. Người chủ sở hữu giấy phép có nghĩa vụ thông báo cho cơ quan quản lý dược, hoặc cơ quan có trách nhiệm khác tùy theo quy định của quốc gia, biết ngay lập tức nếu như phải thay người được uỷ quyền ngoài dự kiến. Điều kiện này sẽ đảm bảo mức độ độc lập đáng kể của người được uỷ quyền với giới quản lý công ty khi anh ta thực hiện nhiệm vụ, kể cả khi chịu sức ép phải bỏ qua các tiêu chuẩn chuyên môn kỹ thuật.

Như được chỉ ra trong hướng dẫn về GMP do WHO ban hành, ở một số nước, tùy thuộc vào luật pháp và quy chế quốc gia, người ta chỉ định hai người được uỷ quyền: một người về sản xuất và một người về kiểm tra chất lượng. Một công ty có thể có cơ cấu phức tạp, hoặc hoạt động ở nhiều cơ sở, hoặc có cả hai tính chất, và đôi khi họ sẽ chỉ định một người được uỷ quyền riêng chịu trách nhiệm về việc sản xuất để thử lâm sàng. Kết quả là họ cần có nhiều người được uỷ quyền, một người chịu trách nhiệm kiểm soát chất lượng chung và những người khác chịu trách nhiệm ở mỗi chi nhánh hay địa điểm hoạt động. Người cho phép xuất lô phải độc lập so với hoạt động sản xuất.

Cơ quan quản lý dược cần phê duyệt người được uỷ quyền dựa trên sơ yếu lý lịch của người này. Người được uỷ quyền không chỉ có nhiệm vụ do chủ của anh ta giao, mà còn của cả cơ quan chức năng giao, ví dụ như của cơ quan quản lý dược. Họ cần thiết lập mối quan hệ công việc tốt với các thanh tra viên, và cố gắng tối đa cung cấp thông tin theo yêu cầu trong khi được thanh tra.

Người được uỷ quyền phụ thuộc vào nhiều đồng sự cùng làm việc để đạt được mục tiêu về chất lượng, và có thể uỷ quyền một số nhiệm vụ của mình cho các nhân viên được đào tạo phù hợp trong khi vẫn giữ vai trò kiểm soát chất lượng chung. Vì thế vấn đề đặc biệt quan trọng là người được uỷ quyền phải thiết lập và duy trì một mối quan hệ làm việc tốt với những người có trách nhiệm khác, đặc biệt là những người chịu trách nhiệm về sản xuất và kiểm tra chất lượng.

2. Thực hiện hệ thống chất lượng

Người được uỷ quyền có trách nhiệm cá nhân và chuyên môn trong việc đảm bảo rằng mỗi lô thành phẩm đều được sản xuất theo đúng giấy phép lưu hành, theo các

quy định GMP và tất cả các điều khoản pháp lý và hành chính có liên quan khác. Điều này không nhất thiết có nghĩa là họ phải giám sát trực tiếp tất cả các hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng. Họ phải bằng lòng, một cách trực tiếp hoặc thường là qua việc vận hành đúng đắn các hệ thống chất lượng, là việc sản xuất và kiểm nghiệm thực hiện theo đúng các quy định liên quan. Vì thế nhà sản xuất nên thiết lập và duy trì một hệ thống chất lượng toàn diện bao trùm tất cả các khía cạnh của GMP.

Bên cạnh các quy định của GMP, một tài liệu tham khảo hữu ích khác đó là bộ tiêu chuẩn quốc tế ISO 9000 (9000-9004). Những tiêu chuẩn này mô tả những yêu cầu về một hệ thống chất lượng có thể dùng cho mục đích đảm bảo chất lượng từ bên ngoài. Yếu tố quan trọng của những tài liệu này là *sổ tay chất lượng* trong đó mô tả *chính sách chất lượng* và mục tiêu (cam kết đối với chất lượng) của công ty, cơ cấu tổ chức, trách nhiệm và quyền hạn, cùng với một mô tả hoặc tham chiếu về các quy trình của hệ thống chất lượng ghi thành văn bản.

Các hoạt động nghiên cứu và phát triển và việc chuyển giao các kết quả từ phát triển sang sản xuất thường quy, kể cả việc thiết kế sản phẩm gốc, công thức, xây dựng và thẩm định quy trình, đều phải lấy các nguyên tắc của GMP làm chỉ dẫn. Những lô sản xuất để thử nghiệm lâm sàng phải theo các quy định tương ứng về GMP. Vấn đề tối quan trọng là chất lượng của các lô sản xuất thường quy phải đáp ứng các tiêu chuẩn được xây dựng từ các lô nghiên cứu phát triển. Chất lượng và độ an toàn của sản phẩm phụ thuộc vào việc áp dụng các quy trình phù hợp dựa trên GMP, cho ra một sản phẩm đạt các tiêu chuẩn được công nhận. Quy trình chuẩn và tiêu chuẩn được công nhận không thể tách rời nhau.

3. Trách nhiệm thường xuyên của người được uỷ quyền

Trước khi phê duyệt một lô để xuất, người được uỷ quyền phải luôn đảm bảo rằng những yêu cầu sau đã được đáp ứng:

Lô đã đạt các yêu cầu của giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất cho sản phẩm đó.

Các nguyên tắc và hướng dẫn GMP của WHO đã được tuân thủ.

Các quy trình sản xuất và kiểm nghiệm chính, nếu khác nhau, đã được thẩm định.

Đã thực hiện tất cả các kiểm tra và kiểm nghiệm cần thiết, và đã xem xét đến những điều kiện sản xuất và hồ sơ sản xuất.

Bất kỳ thay đổi theo kế hoạch hay sai lệch trong sản xuất và kiểm tra chất lượng đều đã được thông báo theo đúng hệ thống báo cáo đã xác lập trước khi

cho xuất bất kỳ sản phẩm nào. Những thay đổi như vậy có thể cần phải thông báo và xin phép cơ quan quản lý dược.

Bất kỳ hoạt động lấy mẫu, kiểm tra, kiểm nghiệm hay thanh tra bổ sung nào đối với những thay đổi theo kế hoạch hoặc các sai lệch đã được thực hiện hoặc đã triển khai.

Tất cả hồ sơ sản xuất hoặc kiểm tra chất lượng cần thiết đều đã được hoàn tất và được các cán bộ giám sát được đào tạo phù hợp thông qua.

Những kiểm tra, tự thanh tra và kiểm tra tại chỗ được thực hiện bởi những cán bộ được đào tạo và có kinh nghiệm.

Trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng đã duyệt cho đạt.

Tất cả các yếu tố có liên quan đều đã được cân nhắc, kể cả những yếu tố không có liên quan cụ thể đến lô sản phẩm đang xem xét (ví dụ việc chia lô nhỏ đầu ra từ một đầu vào chung, các yếu tố liên quan đến những đợt sản xuất liên tục).

Trong một số trường hợp cụ thể, người được uỷ quyền có thể phải chịu trách nhiệm về việc xuất sản phẩm trung gian được sản xuất theo hợp đồng.

4. Trình độ và đào tạo

Các kỹ năng đòi hỏi ở các ứng viên cho vị trí người được uỷ quyền ở mỗi nước thì khác nhau. Trình độ cơ bản về giáo dục khoa học và kinh nghiệm thực tế đối với các cán bộ chủ chốt, kể cả người được uỷ quyền, đã được nêu trong hướng dẫn GMP của WHO phát hành (phần 10: nhân sự).

Những yêu cầu bổ sung bao gồm các chủ đề như các nguyên tắc về đảm bảo chất lượng và GMP, nguyên tắc thực hành phòng kiểm nghiệm tốt áp dụng cho nghiên cứu và phát triển cũng như kiểm nghiệm chất lượng, hiểu biết chi tiết về nhiệm vụ và trách nhiệm của người được uỷ quyền/người có trình độ, về tiêu chuẩn quốc tế ISO9000-9004 và mối quan hệ với các nhà cung cấp, các nguyên tắc và vấn đề nảy sinh khi pha chế phẩm, kiến thức về vi sinh, và nguyên tắc cũng như thực hành lấy mẫu và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói và thành phẩm. Để tìm hiểu chi tiết những vấn đề có liên quan xin tham khảo các tài liệu tham khảo chọn lọc.