VĂN BẢN QUY PHẠM PHÁP LUẬT

BỘ Y TẾ

Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc

(Tiếp theo Công báo số 39 + 40)

Phụ lục I
NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI

(Ban hành kèm theo Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

PHẦN II
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

1. Giới thiệu

1.1. ***Mục đích***

Tài liệu này nhằm cung cấp hướng dẫn về thực hành tốt sản xuất (GMP) đối với hoạt chất dược dụng (API) trong một hệ thống về quản lý chất lượng phù hợp. Tài liệu cũng nhằm mục đích giúp cho việc đảm bảo API đáp ứng các yêu cầu về chất lượng và độ tinh khiết.

Trong tài liệu này, thuật ngữ "sản xuất" (manufacturing) bao gồm tất cả các hoạt động từ nhận nguyên liệu, sản xuất, đóng gói, đóng gói lại, dán nhãn, dán nhãn lại, kiểm tra chất lượng, xuất xưởng, bảo quản và phân phối và các hoạt động kiểm soát liên quan của API.

Các tài liệu về GMP nói chung không bao gồm các khía cạnh an toàn đối với nhân viên tham gia sản xuất, cũng như các khía cạnh bảo vệ môi trường. Các kiểm soát này là trách nhiệm hiển nhiên của nhà sản xuất và được điều chỉnh bởi các quy định của luật pháp.

Tài liệu này không nhằm mục đích xác định các yêu cầu của việc đăng ký hoặc sửa đổi quy định của dược điển. Tài liệu cũng không ảnh hưởng đến thẩm quyền của cơ quan quản lý có thẩm quyền trong việc quy định các yêu cầu đăng ký liên quan đến API trong việc cấp giấy phép sản xuất/lưu hành. Tất cả cam kết trong hồ sơ đăng ký phải được đáp ứng.

1.2. ***Áp dụng trong quản lý***

Trong phạm vi toàn cầu, việc phân loại nguyên liệu là API có thể thay đổi theo sự phân loại theo quy định của pháp luật từng nước. Khi tại một khu vực hoặc một đất nước, một nguyên liệu được phân loại là API trong sản xuất hoặc được sử dụng trong sản xuất thuốc, thì nguyên liệu đó phải được sản xuất phù hợp với tài liệu hướng dẫn này.

1.3. ***Phạm vi***

Hướng dẫn này áp dụng đối với việc sản xuất API sử dụng trong sản xuất thuốc thành phẩm. Đối với sản xuất API vô trùng, hướng dẫn chỉ áp dụng cho đến thời điểm ngay trước khi API được tiệt trùng. Việc tiệt trùng và chế biến vô khuẩn API vô trùng không được quy định trong tài liệu này, nhưng phải được thực hiện phù hợp với các nguyên tắc tiêu chuẩn GMP cho thuốc thành phẩm được quy định bởi cơ quan quản lý dược/cơ quan quản lý có thẩm quyền.

Tài liệu này áp dụng đối với các API được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hóa học, chiết xuất, nuôi cấy tế bào hoặc lên men, chiết xuất từ các nguồn tự nhiên hoặc bằng bất kỳ phương pháp phối hợp các phương pháp này.

Các nội dung hướng dẫn cụ thể đối với API sản xuất bằng nuôi cấy hoặc lên men tế bào được mô tả tại Mục 18.

Tài liệu này không bao gồm các nội dung liên quan đến vắc xin, tế bào toàn phần (whole cells), máu và huyết tương nguyên thể hoặc dẫn xuất máu và huyết tương (phân đoạn huyết tương) và các API sản xuất bằng công nghệ gen. Tuy nhiên, tài liệu này được áp dụng cho API được sản xuất bằng cách sử dụng máu và huyết tương là nguyên liệu ban đầu. Phải ghi nhớ, các chất nền tế bào (tế bào động vật có vú, thực vật, côn trùng, hoặc vi sinh vật, mô hoặc nguồn gốc động vật, bao gồm cả động vật chuyển gen) và các công đoạn xử lý đầu tiên đều thuộc phạm vi áp dụng GMP nhưng không được hướng dẫn bởi tài liệu này. Thêm vào đó, tài liệu này không áp dụng cho khí y tế, thành phẩm dược phẩm chờ đóng gói, sản xuất và kiểm soát đặc hiệu đối với dược phẩm phóng xạ.

Mục 19 của tài liệu này chỉ áp dụng cho sản xuất API sử dụng trong sản xuất thuốc nghiên cứu lâm sàng.

"Nguyên liệu ban đầu của API" có thể là một nguyên liệu thô, một sản phẩm trung gian hoặc một hoạt chất dược dụng được dùng để sản xuất API và là một mảng cấu trúc quan trọng được gắn vào cấu trúc của API. Nguyên liệu ban đầu API có thể là một vật phẩm thương mại, một nguyên liệu được mua từ một hoặc nhiều nhà cung cấp theo hợp đồng hoặc thỏa thuận thương mại, hoặc được sản xuất nội bộ.

Nguyên liệu ban đầu API thường có thuộc tính hóa học và cấu trúc xác định. Nhà sản xuất phải xác định và lập thành hồ sơ lý giải việc lựa chọn công đoạn/điểm mà tại đó việc sản xuất API bắt đầu. Đối với quá trình tổng hợp, đó là công đoạn/thời điểm "Nguyên liệu ban đầu của API" được đưa vào quá trình. Đối với các quá trình khác (ví dụ như quá trình lên men, chiết xuất, tinh chế, v.v..), việc xác định công đoạn/thời điểm bắt đầu phải dựa trên từng trường hợp cụ thể.

Bảng 1 đưa ra hướng dẫn về công đoạn/thời điểm tại đó Nguyên liệu ban đầu của API thường được đưa vào quá trình. Từ thời điểm này, các yêu cầu thích hợp của GMP được xác định trong tài liệu này phải được áp dụng cho các công đoạn sản xuất sản phẩm trung gian và/hoặc API. Điều này sẽ bao gồm cả việc thẩm định các công đoạn công nghệ trọng yếu quyết định đến chất lượng API. Tuy nhiên, phải lưu ý rằng thực tế là nhà sản xuất có thể chọn và thẩm định một công đoạn chế biến mà không nhất thiết phải xác định đó là công đoạn trọng yếu.

Tài liệu này thường được áp dụng cho các công đoạn được thể hiện bằng màu xám trong Bảng 1. Điều này không có nghĩa là tất cả các công đoạn chỉ ra phải được hoàn thành. Tính chặt chẽ trong việc áp dụng GMP trong sản xuất API phải tăng lên khi tiến hành quá trình từ công đoạn bắt đầu cho tới công đoạn cuối cùng, tinh chế và đóng gói. Các thao tác xử lý vật lý API, chẳng hạn như tạo hạt, bao, hoặc thao tác vật lý thủ công về cỡ hạt (ví dụ xay, siêu mịn hóa) phải được tiến hành tối thiểu theo tiêu chuẩn của tài liệu này.

Tài liệu GMP này không áp dụng cho các công đoạn trước khi "Nguyên liệu ban đầu của API" đã xác định được đưa vào quy trình.

Bảng 1.[a] **Áp dụng hướng dẫn để sản xuất API**

Loại hình sản xuất	Áp dụng Hướng dẫn cho các công đoạn được sử dụng trong loại hình sản xuất này (màu xám)				
Sản xuất hóa chất	Sản xuất nguyên liệu ban đầu của API	Đưa nguyên liệu ban đầu của API vào quá trình	Sản xuất sản phẩm trung gian	Tách chiết và tinh chế	Xử lý vật lý và đóng gói
API có nguồn gốc từ động vật	Thu góp các bộ phận, chất lỏng hoặc mô	Cắt, trộn và/ hoặc xử lý ban đầu	Đưa nguyên liệu ban đầu của API vào quá trình	Tách chiết và tinh chế	Xử lý vật lý và đóng gói
API chiết xuất từ nguồn gốc thảo mộc	Thu hái thảo mộc	Cắt và chiết xuất ban đầu	Đưa nguyên liệu ban đầu của API vào quá trình	Tách chiết và tinh chế	Xử lý vật lý và đóng gói
Dịch chiết thảo mộc sử dụng làm API	Thu hái thảo mộc	Cắt và chiết xuất ban đầu		Chiết xuất thêm	Xử lý vật lý và đóng gói
API gồm thảo mộc nghiền nhỏ hoặc bột	Thu hái thảo mộc và/hoặc trồng và thu hoạch	Cắt/nghiền			Xử lý vật lý và đóng gói
Công nghệ sinh học: Lên men/nuôi cấy tế bào	Thiết lập ngân hàng tế bào gốc và ngân hàng tế bào làm việc	Cung cấp ngân hàng tế bào làm việc	Nuôi cấy tế bào và/hoặc lên men	Tách chiết và tinh chế	Xử lý vật lý và đóng gói
Lên men để sản xuất API "cổ điển"	Thiết lập ngân hàng tế bào	Cung cấp ngân hàng tế bào	Đưa tế bào vào lên men	Tách chiết và tinh chế	Xử lý vật lý và đóng gói

Yêu cầu GMP tăng dần

[a] Bảng này được lấy từ Hướng dẫn của ICH: API Q7 (10/11/2010).

2. Quản lý chất lượng

2.1. ***Nguyên tắc***

2.10. Vấn đề chất lượng là trách nhiệm của tất cả mọi người tham gia sản xuất.

2.11. Mỗi nhà sản xuất phải thiết lập, ghi chép và thực hiện một hệ thống quản lý chất lượng hiệu quả bao gồm sự tham gia tích cực của ban quản lý và nhân viên sản xuất.

2.12. Hệ thống quản lý chất lượng phải bao gồm cơ cấu tổ chức, các quy trình, quá trình và các nguồn lực, cũng như các hoạt động cần thiết để đảm bảo API sẽ đáp ứng tiêu chuẩn dự kiến về chất lượng và độ tinh khiết. Phải xác định và ghi chép tất cả các hoạt động liên quan đến chất lượng.

2.13. Phải có một đơn vị chất lượng độc lập với sản xuất và thực hiện cả trách nhiệm đảm bảo chất lượng (QA) và kiểm tra chất lượng (QC). Tùy thuộc vào quy mô và cơ cấu tổ chức, có thể theo tổ chức theo hình thức các đơn vị QA và QC riêng biệt hoặc là một đơn vị duy nhất hoặc một nhóm.

2.14. Phải xác định người chịu trách nhiệm xuất xưởng sản phẩm trung gian và API.

2.15. Phải ghi chép tất cả hoạt động liên quan đến chất lượng tại thời điểm chúng được thực hiện.

2.16. Bất kỳ sai lệch nào với quy định của quy trình phải được ghi chép và giải thích. Các sai lệch nghiêm trọng phải được điều tra, việc điều tra và các kết luận phải được ghi lại.

2.17. Không được xuất hoặc sử dụng nguyên liệu trước khi đơn vị chất lượng hoàn tất và đánh giá là đạt yêu cầu, trừ khi có một hệ thống phù hợp tại chỗ để cho phép điều này (ví dụ xuất khi đang biệt trữ theo mô tả ở Mục 10.20 hoặc sử dụng nguyên liệu hay sản phẩm trung gian đang trong quá trình hoàn tất đánh giá).

2.18. Phải có quy trình thông báo kịp thời cho người quản lý có trách nhiệm về các cuộc thanh tra của cơ quan quản lý, về các sai sót GMP nghiêm trọng, các khiếm khuyết sản phẩm và các hoạt động liên quan (ví dụ khiếu nại liên quan đến chất lượng, thu hồi và các hành động quản lý, v.v..).

2.2. ***Trách nhiệm của đơn vị chất lượng***

2.20. Đơn vị chất lượng phải tham gia trong tất cả các vấn đề liên quan đến chất lượng.

2.21. Đơn vị chất lượng phải xem xét và phê duyệt tất cả các tài liệu phù hợp liên quan đến chất lượng.

2.22. Trách nhiệm chính của đơn vị chất lượng độc lập thì không được ủy quyền. Phải có văn bản mô tả những trách nhiệm này, ít nhất phải bao gồm các nội dung sau:

1. Xuất xưởng hoặc từ chối tất cả API. Xuất xưởng hoặc từ chối các sản phẩm trung gian để sử dụng ngoài sự kiểm soát của công ty sản xuất;

2. Thiết lập một hệ thống để cho xuất hoặc từ chối nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, vật liệu bao gói và nhãn;

3. Đánh giá hồ sơ sản xuất lô và hồ sơ kiểm nghiệm các công đoạn trọng yếu trước khi xuất API;

4. Đảm bảo là các sai lệch quan trọng được điều tra và giải quyết;

5. Phê duyệt tất cả các tiêu chuẩn và hướng dẫn sản xuất gốc;

6. Phê duyệt tất cả các quy trình ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API;

7. Đảm bảo thực hiện kiểm tra nội bộ (tự thanh tra);

8. Phê chuẩn các nhà sản xuất hợp đồng sản phẩm trung gian và API;

9. Phê duyệt các thay đổi ảnh hưởng tiềm tàng đến chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API;

10. Xem xét và phê duyệt đề cương và báo cáo thẩm định;

11. Đảm bảo các khiếu nại liên quan đến chất lượng được điều tra và giải quyết;

12. Đảm bảo sử dụng hiệu quả các hệ thống bảo trì và hiệu chuẩn thiết bị quan trọng;

13. Đảm bảo nguyên liệu được kiểm tra thích hợp và kết quả được báo cáo;

14. Đảm bảo có dữ liệu về độ ổn định để hỗ trợ cho việc kiểm tra lại hoặc ghi hạn dùng và điều kiện bảo quản API và/hoặc sản phẩm trung gian; và

15. Thực hiện đánh giá chất lượng sản phẩm (như xác định trong Mục 2.5).

2.3. ***Trách nhiệm đối với hoạt động sản xuất***

Phải có văn bản mô tả các trách nhiệm đối với hoạt động sản xuất, ít nhất phải bao gồm các nội dung sau:

1. Soạn, xem xét, phê duyệt và phân phát các hướng dẫn sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API đối với các quy trình bằng văn bản;

2. Sản xuất API và sản phẩm trung gian, khi thích hợp theo hướng dẫn đã phê duyệt;

3. Đánh giá tất cả hồ sơ lô sản phẩm và đảm bảo chúng được hoàn thành và ký tên;

4. Đảm bảo là tất cả các sai lệch về sản xuất được báo cáo và đánh giá, và các sai lệch quan trọng được điều tra, các kết luận được lưu hồ sơ;

5. Đảm bảo cơ sở sản xuất sạch sẽ và được khử khuẩn khi cần thiết;

6. Đảm bảo thực hiện các hiệu chuẩn cần thiết và hồ sơ được lưu giữ;

7. Đảm bảo nhà xưởng và thiết bị được bảo dưỡng và lưu hồ sơ;

8. Đảm bảo đề cương và báo cáo thẩm định được xem xét và phê duyệt;

9. Đánh giá các thay đổi được đề xuất về sản phẩm, quy trình hoặc thiết bị; và

10. Đảm bảo việc đánh giá cơ sở và thiết bị mới hoặc sữa chữa, khi thích hợp.

2.4. ***Đánh giá nội bộ (Tự thanh tra)***

2.40. Phải thực hiện việc đánh giá nội bộ định kỳ theo lịch phê duyệt để xác minh việc tuân thủ các nguyên tắc GMP đối với API.

2.41. Phải ghi chép kết quả kiểm tra và hành động khắc phục và lưu ý với người quản lý chịu trách nhiệm của công ty. Phải hoàn thành một cách kịp thời và hiệu quả những biện pháp khắc phục đã chấp nhận.

2.5. ***Đánh giá chất lượng sản phẩm***

2.50. Phải tiến hành đánh giá chất lượng API thường xuyên nhằm mục đích xác nhận sự phù hợp/ổn định của quy trình. Thông thường phải tiến hành đánh giá và ghi chép hàng năm và phải bao gồm tối thiểu:

- Đánh giá kiểm soát trong quá trình trọng yếu và các kết quả kiểm tra API quan trọng;

- Đánh giá tất cả các lô không đạt tiêu chuẩn quy định;

- Đánh giá tất cả các sai lệch hoặc không phù hợp nghiêm trọng và các điều tra liên quan;

- Đánh giá các thay đổi đã thực hiện đối với quy trình hoặc phương pháp phân tích;

- Đánh giá kết quả của chương trình theo dõi độ ổn định;

- Đánh giá tất cả các khiếu nại, thu hồi và trả lại liên quan đến chất lượng;

Đánh giá đầy đủ các biện pháp khắc phục.

2.51. Phải đánh giá kết quả của các đánh giá này và thực hiện một đánh giá là liệu có phải thực hiện biện pháp khắc phục hoặc tái thẩm định. Phải ghi lại lý do về các biện pháp khắc phục này. Phải hoàn thành một cách kịp thời và hiệu quả các biện pháp khắc phục đã đồng ý.

3. Nhân viên

3.1. ***Trình độ nhân viên***

3.10. Phải có đủ nhân viên có trình độ, được huấn luyện, đào tạo thích hợp và/hoặc có kinh nghiệm để thực hiện và giám sát việc sản xuất sản phẩm trung gian và API.

3.11. Phải xác định bằng văn bản trách nhiệm của tất cả nhân viên tham gia vào sản xuất sản phẩm trung gian và API.

3.12. Việc đào tạo phải tiến hành thường xuyên bởi những người có trình độ và phải bao gồm tối thiểu các hoạt động cụ thể mà nhân viên thực hiện và về GMP vì điều này liên quan đến chức năng của nhân viên. Phải lưu giữ hồ sơ đào tạo. Phải định kỳ đánh giá hiệu quả của việc đào tạo.

3.2. ***Vệ sinh cá nhân***

3.20. Nhân viên phải thực hành thói quen giữ sức khỏe và vệ sinh tốt.

3.21. Nhân viên phải mặc quần áo sạch thích hợp cho hoạt động sản xuất mà họ tham gia và quần áo này phải thay đổi phù hợp. Phải trang bị trang phục bảo hộ bổ sung khi cần thiết, như là để che đầu, mặt, tay và cánh tay, để bảo vệ sản phẩm trung gian và API khỏi tạp nhiễm.

3.22. Nhân viên phải tránh tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm trung gian hoặc API.

3.23. Phải hạn chế hút thuốc, ăn, uống, nhai và giữ thực phẩm ở các khu vực xác định tách biệt với khu vực sản xuất.

3.24. Nhân viên bị bệnh nhiễm trùng hoặc có vết thương hở trên bề mặt tiếp xúc của cơ thể không được tham gia vào các hoạt động có thể ảnh hưởng tới chất lượng của API. Phải ngăn bất kỳ ai, bất cứ lúc nào có biểu hiện (thông qua khám bệnh hoặc quan sát giám sát) có bệnh rõ ràng hoặc có vết thương hở, khỏi các hoạt

động mà tình trạng sức khỏe có thể ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng của API cho đến khi tình trạng bệnh đã khỏi hoặc nhân viên y tế xác định là không gây nguy hiểm cho sự an toàn hay chất lượng của API.

3.3. ***Chuyên gia tư vấn***

3.30. Chuyên gia tư vấn tư vấn về sản xuất và kiểm tra sản phẩm trung gian hoặc API phải có đủ kiến thức, có quá trình đào tạo và kinh nghiệm, hoặc kết hợp các khả năng này để tư vấn về các vấn đề mà họ được thuê.

3.31. Phải lưu giữ hồ sơ nêu rõ tên, địa chỉ, trình độ và loại hình dịch vụ mà chuyên gia tư vấn cung cấp.

4. Nhà xưởng và phương tiện

4.1. ***Thiết kế và xây dựng***

4.10. Nhà xưởng và phương tiện sử dụng để sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API phải được định vị, thiết kế và xây dựng để dễ dàng làm vệ sinh, bảo dưỡng và vận hành phù hợp với loại hình và công đoạn sản xuất. Cơ sở phải được thiết kế sao cho giảm thiểu khả năng tạp nhiễm. Trong trường hợp tiêu chuẩn sản phẩm trung gian hoặc API có quy định chỉ tiêu vi sinh vật, cơ sở phải được thiết kế phù hợp để hạn chế phơi nhiễm với vi sinh vật gây bệnh.

4.11. Nhà xưởng và cơ sở phải có diện tích phù hợp cho việc sắp đặt trật tự thiết bị và nguyên vật liệu tránh lẫn lộn và tạp nhiễm.

4.12. Trường hợp các thiết bị đã được thiết kế, chế tạo để đảm bảo cung cấp một sự bảo vệ đầy đủ đối với nguyên vật liệu (ví dụ các hệ thống kín hoặc khép kín), các thiết bị này có thể được đặt ở ngoài trời.

4.13. Nhà xưởng phải được thiết kế phù hợp đảm bảo dòng lưu chuyển của nguyên vật liệu và nhân viên tránh được nguy cơ lẫn lộn hoặc tạp nhiễm.

4.14. Phải có các khu vực xác định hoặc hệ thống kiểm soát khác cho các hoạt động sau:

➢ Tiếp nhận, phân loại, lấy mẫu và biệt trữ nguyên liệu đầu vào, trong khi chờ cho xuất hoặc từ chối;

➢ Biệt trữ trước khi xuất hoặc từ chối sản phẩm trung gian và API;

➢ Lấy mẫu sản phẩm trung gian và API;

➢ Bảo quản các nguyên liệu bị loại trước khi xử lý tiếp theo (ví dụ, trả lại, chế biến lại hoặc hủy);

➢ Bảo quản nguyên liệu cho xuất sử dụng;

➢ Hoạt động sản xuất;

➢ Hoạt động đóng gói và dán nhãn; và

➢ Hoạt động kiểm nghiệm.

4.15. Phải có các khu vực/tiện ích vệ sinh, rửa tay sạch sẽ và phù hợp cho nhân viên. Các khu vực rửa tay phải có nước nóng và nước lạnh thích hợp, xà phòng hoặc chất tẩy rửa, máy sấy hoặc khăn dùng riêng. Khu vực rửa tay và vệ sinh phải tách biệt, nhưng dễ dàng tiếp cận với khu vực sản xuất. Trường hợp cần thiết, phải có đủ phòng tắm và/hoặc thay trang phục.

4.16. Thông thường, khu vực kiểm nghiệm và hoạt động kiểm nghiệm phải tách biệt với khu vực sản xuất. Một số khu vực thử nghiệm, đặc biệt sử dụng cho kiểm soát trong quá trình, có thể được bố trí trong khu vực sản xuất với điều kiện hoạt động sản xuất không ảnh hưởng bất lợi đến tính chính xác của các phép đo của phòng thí nghiệm, và phòng thí nghiệm và hoạt động thử nghiệm không ảnh hưởng đến quá trình sản xuất hoặc sản phẩm trung gian hoặc API.

4.2. ***Các tiện ích***

4.20. Tất cả các tiện ích có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm (ví dụ hơi nước, khí, khí nén, hệ thống sưởi nóng, thông gió và điều hòa không khí) phải được đánh giá và theo dõi thích hợp và phải thực hiện các biện pháp khắc phục khi giới hạn bị vượt quá. Phải có bản vẽ của các hệ thống tiện ích.

4.21. Phải có hệ thống thông gió, lọc và xả không khí thích hợp. Các hệ thống này phải được thiết kế và lắp đặt để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo, và phải bao gồm thiết bị kiểm soát áp suất không khí, vi sinh vật (nếu phù hợp), bụi, độ ẩm và nhiệt độ phù hợp với công đoạn sản xuất. Phải đặc biệt chú ý các khu vực mà API tiếp xúc với môi trường.

4.22. Phải thực hiện các biện pháp thích hợp để kiểm soát nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo trong trường hợp không khí được tái tuần hoàn vào khu vực sản xuất.

4.23. Phải định danh hệ thống đường ống lắp đặt cố định. Điều này có thể thực hiện bằng ghi tên trên từng đường ống, bằng tài liệu, kiểm soát bằng máy tính hoặc phương tiện thay thế khác. Hệ thống đường ống phải được lắp đặt phù hợp tránh nguy cơ tạp nhiễm cho sản phẩm trung gian hoặc API.

4.24. Cống rãnh thoát nước phải có kích thước thích hợp và phải có nút gió hoặc thiết bị phù hợp để ngăn chặn việc trào ngược.

4.3. ***Nước***

4.30. Nước sử dụng trong sản xuất API phải được chứng minh là phù hợp với mục đích sử dụng.

4.31. Trừ trường hợp có lý do khác, nước xử lý phải tối thiểu đáp ứng theo Hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về chất lượng nước uống.

4.32. Trường hợp nước uống được chưa có chất lượng để đảm bảo chất lượng API, và yêu cầu nước có tiêu chuẩn chất lượng chặt chẽ hơn về mặt hóa học và/hoặc vi sinh vật, phải thiết lập tiêu chuẩn thích hợp về thuộc tính lý/hóa, tổng số vi khuẩn đếm được, sinh vật độc hại và/hoặc nội độc tố.

4.33. Trường hợp nhà sản xuất tự xử lý để có nước sử dụng đạt chất lượng yêu cầu, thì quy trình xử lý phải được thẩm định và giám sát, có giới hạn hành động phù hợp.

4.34. Trường hợp nhà sản xuất API không vô trùng có dự định hoặc công bố API phù hợp để sử dụng trong chế biến tiếp theo để sản xuất ra dược phẩm vô trùng, nước sử dụng trong công đoạn cô lập và tinh chế cuối cùng phải được theo dõi và kiểm soát về tổng số vi sinh vật, vi sinh vật gây bệnh và nội độc tố.

4.4. ***Hệ thống kín***

4.40. Phải sử dụng khu vực sản xuất chuyên dụng, bao gồm cả các tiện ích, thiết bị xử lý không khí và/hoặc các thiết bị sản xuất, để sản xuất các nguyên liệu gây mẫn cảm cao, chẳng hạn như penicillin hay cephalosporin.

4.41. Khu vực sản xuất chuyên dụng cũng phải được xem xét trong trường hợp nguyên liệu có bản chất dễ lây nhiễm, có hoạt tính dược lý cao hay có độc tính (ví dụ như một số steroid hoặc chất chống ung thư gây độc tế bào), trừ trường hợp, quy trình bất hoạt và/hoặc quy trình vệ sinh đã được thiết lập và thẩm định và được duy trì thực hiện.

4.42. Phải thiết lập và thực hiện các biện pháp thích hợp để ngăn ngừa nhiễm chéo từ nhân viên, nguyên liệu, v.v.. di chuyển từ khu vực chuyên dụng sang khu vực khác.

4.43. Không được thực hiện bất kỳ hoạt động sản xuất nào (kể cả cân, xay hoặc đóng gói) nguyên liệu độc tính cao không phải dược phẩm như thuốc diệt cỏ

và thuốc trừ sâu tại nhà xưởng và/hoặc thiết bị được sử dụng để sản xuất API. Việc xử lý và bảo quản các nguyên liệu độc tính cao không phải dược phẩm này phải tách biệt với API.

4.5. ***Chiếu sáng***

4.50. Phải trang bị chiếu sáng đầy đủ cho tất cả các khu vực để tạo dễ dàng cho việc làm vệ sinh, bảo trì và các hoạt động thích hợp.

4.6. ***Nước thải và phế liệu***

4.60. Nước thải, phế liệu và các chất thải khác (ví dụ chất rắn, chất lỏng, hoặc các sản phẩm phụ thể khí từ quá trình sản xuất) trong nhà xưởng và các khu vực lân cận phải được xử lý một cách an toàn, kịp thời và hợp vệ sinh. Phải định danh rõ ràng thùng chứa và/hoặc đường ống dẫn chất thải.

4.7. ***Điều kiện vệ sinh và bảo dưỡng***

4.70. Nhà xưởng sử dụng cho sản xuất sản phẩm trung gian và API phải được bảo dưỡng và sửa chữa thích hợp và duy trì trong tình trạng sạch.

4.71. Phải xây dựng các quy trình bằng văn bản phân công trách nhiệm vệ sinh và mô tả rõ ràng lịch trình, phương pháp, thiết bị và vật liệu sử dụng trong vệ sinh nhà xưởng và phương tiện.

4.72. Phải xây dựng quy trình bằng văn bản cho việc sử dụng thuốc diệt chuột, thuốc trừ sâu, thuốc diệt nấm, chất xông khói, các chất làm sạch và vệ sinh để phòng ngừa tạp nhiễm thiết bị, nguyên liệu, vật liệu bao gói/nhãn, sản phẩm trung gian và API.

5. Thiết bị chế biến

5.1. ***Thiết kế và chế tạo***

5.10. Thiết bị sử dụng trong sản xuất sản phẩm trung gian và API phải được thiết kế và có kích thước thích hợp, được bố trí phù hợp với mục đích sử dụng, thuận lợi cho việc sạch, khử trùng (khi cần) và bảo trì, bảo dưỡng.

5.11. Thiết bị phải được chế tạo sao cho bề mặt tiếp xúc với nguyên liệu, sản phẩm trung gian hoặc API không làm biến đổi chất lượng của sản phẩm trung gian và API vượt ngoài tiêu chuẩn chính thức hoặc tiêu chuẩn được xây dựng khác.

5.12. Thiết bị sản xuất chỉ được sử dụng trong khoảng thông số vận hành đã được đánh giá.

5.13. Thiết bị chính (ví dụ bình phản ứng, thùng chứa) và dây chuyền sản xuất lắp đặt cố định sử dụng trong quá trình sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API phải được định danh một cách thích hợp.

5.14. Các chất liên quan đến hoạt động của thiết bị, chẳng hạn chất bôi trơn, chất lỏng làm nóng hoặc chất làm nguội, không được tiếp xúc với sản phẩm trung gian hoặc API để làm biến đổi chất lượng của chúng vượt ra ngoài tiêu chuẩn chính thức hoặc quy định khác. Bất kỳ sai lệch nào với điều này phải được đánh giá để đảm bảo rằng không có ảnh hưởng bất lợi đến sự phù hợp với mục đích của nguyên liệu. Phải sử dụng chất bôi trơn và dầu đạt tiêu chuẩn thực phẩm, trừ trường hợp được xem xét là bất khả thi.

5.15. Trường hợp thích hợp, cần sử dụng thiết bị kín hoặc hệ thống khép kín. Trường hợp sử dụng thiết bị hở hoặc thiết bị được mở ra, phải thực hiện biện pháp phòng ngừa thích hợp để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm.

5.16. Phải lưu giữ bộ bản vẽ hiện có về thiết bị và các hệ thống lắp đặt quan trọng (ví dụ hệ thống thiết bị và hệ thống tiện ích).

5.2. ***Bảo trì và vệ sinh thiết bị***

5.20. Phải xây dựng chương trình và quy trình bảo trì dự phòng thiết bị (bao gồm cả phân công trách nhiệm).

5.21. Phải thiết lập quy trình bằng văn bản cho việc vệ sinh thiết bị và việc cho phép sử dụng thiết bị sau đó để sản xuất các chất trung gian và API. Quy trình vệ sinh phải đủ chi tiết để cho phép nhân viên thao tác làm sạch từng loại thiết bị theo cách thức lặp đi lặp lại một cách hiệu quả. Các quy trình này phải bao gồm:

➢ Phân công trách nhiệm làm vệ sinh thiết bị;

➢ Lịch trình vệ sinh, bao gồm chương trình sát trùng;

➢ Bản mô tả đầy đủ các phương pháp và vật liệu, bao gồm cả việc pha loãng chất làm sạch sử dụng để vệ sinh thiết bị;

➢ Hướng dẫn tháo và lắp lại mỗi bộ phận của thiết bị để đảm bảo làm sạch thích hợp;

➢ Hướng dẫn di dời hoặc xóa ký hiệu của lô trước đó;

➢ Hướng dẫn bảo vệ thiết bị sạch tránh tạp nhiễm trước khi sử dụng;

➢ Kiểm tra độ sach thiết bị ngay trước khi sử dụng, nếu khả thi; và

➢ Xác lập thời gian tối đa có thể giữa việc hoàn thành sản xuất và vệ sinh thiết bị, khi thích hợp.

5.22. Thiết bị và vật dụng phải được vệ sinh, bảo quản và tẩy trùng để phòng ngừa tạp nhiễm và hoặc mang theo chất có thể làm biến đổi chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API vượt ra ngoài tiêu chuẩn chính thức hoặc tiêu chuẩn quy định khác.

5.23. Trường hợp thiết bị được sử dụng để sản xuất liên tục hoặc sản xuất theo đợt các lô liên tiếp của cùng sản phẩm trung gian hoặc API, phải vệ sinh thiết bị vào các khoảng thời gian thích hợp để ngăn ngừa tích tụ và mang theo tác nhân gây nhiễm (ví dụ chất làm phân hủy hoặc mức độ độc của vi sinh vật).

5.24. Thiết bị không chuyên dụng phải được vệ sinh giữa các đợt sản xuất nguyên liệu khác nhau để phòng ngừa nhiễm chéo.

5.25. Phải xác định và lý giải/biện minh tiêu chí chấp nhận về dư lượng và việc lựa chọn quy trình vệ sinh và chất làm sạch.

5.26. Phải xác định tình trạng sạch sẽ của thiết bị bằng các phương tiện thích hợp.

5.3. ***Hiệu chuẩn***

5.30. Thiết bị kiểm tra, cân, đo lường, giám sát và thử nghiệm đóng vai trò quyết định để đảm bảo chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API phải được hiệu chuẩn theo quy trình bằng văn bản và theo lịch trình xác định.

5.31. Việc hiệu chuẩn thiết bị phải thực hiện bằng cách sử dụng các mẫu chuẩn đã được đối chứng với mẫu chuẩn được chứng nhận, nếu có.

5.32. Hồ sơ hiệu chuẩn phải được lưu giữ.

5.33. Tình trạng hiệu chuẩn của các thiết bị quan trọng phải được nhận biết và được kiểm tra.

5.34. Không được sử dụng thiết bị đo không đáp ứng tiêu chí hiệu chuẩn.

5.35. Những sai lệch với mẫu chuẩn được phê duyệt trong hiệu chuẩn của các thiết bị đo quan trọng phải được điều tra để xác định xem liệu chúng có ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API được sản xuất bởi các thiết bị này kể từ lần hiệu chuẩn thành công gần nhất.

5.4. ***Các hệ thống được vi tính hóa (Computerized Systems)***

5.40. Hệ thống được vi tính hóa có liên quan đến GMP phải được thẩm định.

Mức độ và phạm vi thẩm định tùy thuộc vào tính đa dạng, sự phức tạp và tầm quan trọng của ứng dụng trên máy tính.

5.41. Việc đánh giá lắp đặt và đánh giá vận hành thích hợp phải chứng minh sự phù hợp của phần cứng và phần mềm máy tính để thực hiện công việc đã định.

5.42. Phần mềm thương mại có sẵn đã được đánh giá không yêu cầu cùng mức độ kiểm tra. Nếu hệ thống hiện có không được thẩm định tại thời điểm lắp đặt, phải tiến hành thẩm định hồi cứu nếu tài liệu phù hợp có thể.

5.43. Phải có các kiểm soát đầy đủ hệ thống máy tính để ngăn chặn việc truy cập hoặc thay đổi dữ liệu trái phép. Phải có bộ kiểm soát để đề phòng bỏ sót dữ liệu (ví dụ hệ thống bị tắt và dữ liệu không được thu nạp). Phải có hồ sơ về việc thay đổi dữ liệu được thực hiện, việc nhập trước đó, ai thực hiện thay đổi và thay đổi được thực hiện khi nào.

5.44. Phải có quy trình bằng văn bản về vận hành và bảo dưỡng hệ thống máy tính.

5.45. Trường hợp dữ liệu quan trọng được nhập bằng tay, phải có sự kiểm tra bổ sung về tính chính xác của các mục nhập. Việc kiểm tra có thể được thực hiện bởi một nhân viên thao tác thứ hai hoặc bởi chính hệ thống.

5.46. Phải ghi nhận và điều tra các sự cố liên quan đến hệ thống máy tính mà có thể ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API, hoặc đến độ tin cậy của hồ sơ hay kết quả thử nghiệm.

5.47. Các thay đổi đối với hệ thống máy tính phải thực hiện theo một quy trình về thay đổi và phải được phê duyệt chính thức, ghi chép và kiểm tra. Phải lưu giữ hồ sơ tất cả các thay đổi, bao gồm các thay đổi và nâng cấp thực hiện đối với phần cứng, phần mềm và thành phần quan trọng khác của hệ thống. Các hồ sơ này phải chứng minh là hệ thống được duy trì trong trạng thái được thẩm định.

5.48. Phải trang bị hệ thống sao dự phòng, nếu các hư hỏng hoặc sự cố hệ thống có thể dẫn đến việc mất hồ sơ vĩnh viễn. Phải thiết lập một biện pháp bảo vệ dữ liệu cho tất cả các hệ thống máy tính.

5.49. Dữ liệu có thể được ghi lại bởi phương tiện thứ hai ngoài hệ thống máy tính.

6. Tài liệu và hồ sơ

6.1. ***Hệ thống tài liệu và tiêu chuẩn chất lượng***

6.10. Tất cả các tài liệu liên quan đến sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API phải được soạn thảo, xem xét, phê duyệt và phân phát theo quy trình bằng văn bản. Các tài liệu này có thể theo hình thức điện tử hoặc trên giấy.

6.11. Phải kiểm soát việc ban hành, sửa đổi, thay thế và thu hồi tất cả các tài liệu cùng với việc xác nhận lịch sử sửa đổi.

6.12. Phải xây dựng quy trình lưu giữ tất cả tài liệu thích hợp (ví dụ báo cáo lịch sử phát triển, báo cáo nâng cỡ lô, báo cáo chuyển giao kỹ thuật, báo cáo thẩm định quy trình, hồ sơ đào tạo, hồ sơ sản xuất, hồ sơ kiểm nghiệm và hồ sơ phân phối). Phải xác định thời gian lưu giữ đối với các tài liệu này.

6.13. Tất cả hồ sơ sản xuất, kiểm nghiệm và phân phối phải lưu giữ tối thiểu 1 năm kể từ ngày hết hạn của lô. Đối với API có ngày thử lại, hồ sơ phải lưu giữ tối thiểu 3 năm sau khi lô được phân phối hoàn toàn.

6.14. Khi việc nhập liệu được thực hiện trong hồ sơ, phải ghi, không tẩy xóa được trong khoảng trống dành cho việc này ngay sau khi thực hiện hoạt động và phải xác định người nhập. Việc sửa chữa nhập liệu phải đề ngày, ký tên và giữ cho nhập liệu ban đầu vẫn có thể đọc được.

6.15. Trong giai đoạn lưu giữ, bản gốc hoặc bản sao của hồ sơ phải có sẵn tại nhà máy, nơi diễn ra hoạt động được mô tả trong hồ sơ đó. Hồ sơ có thể truy tìm nhanh chóng từ một địa điểm khác bằng phương tiện điện tử hoặc phương tiện khác được chấp nhận.

6.16. Các tiêu chuẩn, hướng dẫn, quy trình và hồ sơ có thể lưu giữ bản gốc hay bản sao thật, chẳng hạn như photocopy, vi phim, tấm vi phim hoặc bản sao chính xác khác của hồ sơ gốc. Trường hợp sử dụng kỹ thuật thu nhỏ như hồ sơ vi phim hoặc hồ sơ điện tử, phải có sẵn thiết bị phục hồi thích hợp và phương tiện để tạo ra bản sao trên giấy.

6.17. Phải thiết lập, làm thành văn bản tiêu chuẩn chất lượng đối với nguyên liệu thô, sản phẩm trung gian, các API, vật liệu bao gói và dán nhãn. Ngoài ra, cũng cần phải thiết lập tiêu chuẩn cho một số nguyên vật liệu khác, chẳng hạn như phụ gia chế biến, các miếng đệm, hoặc các nguyên liệu khác được sử dụng trong quá trình sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API mà chúng có ảnh hưởng quan trọng đến chất lượng sản phẩm thu được. Phải xây dựng, làm thành văn bản tiêu chí chấp nhận đối với kiểm soát trong quá trình.

6.18. Trường hợp sử dụng chữ ký điện tử trên tài liệu, chúng phải được xác nhận và bảo đảm.

6.2. ***Vệ sinh thiết bị và hồ sơ sử dụng thiết bị***

6.20. Hồ sơ sử dụng các thiết bị chính, hồ sơ vệ sinh, khử trùng hoặc tiệt trùng và bảo trì phải chỉ rõ ngày tháng, thời gian (nếu phù hợp), sản phẩm và số lô của từng lô được chế biến trên thiết bị, người thực hiện vệ sinh và bảo trì.

6.21. Trường hợp sử dụng thiết bị chuyên dụng để sản xuất một sản phẩm trung gian hoặc API, thì không cần thiết lập hồ sơ cho từng thiết bị riêng lẻ nếu quá trình sản xuất các lô sản phẩm trung gian hoặc API diễn ra theo trình tự có thể truy nguyên. Trong trường hợp sử dụng thiết bị chuyên dụng, hồ sơ vệ sinh, bảo trì và sử dụng có thể là một phần của hồ sơ lô hoặc được lưu giữ riêng.

6.3. ***Hồ sơ nguyên liệu, sản phẩm trung gian, dán nhãn của API và vật liệu bao gói***

6.30. Hồ sơ nguyên liệu, sản phẩm trung gian, dán nhãn API và vật liệu bao gói phải lưu giữ bao gồm:

➢ Tên nhà sản xuất, định danh và số lượng mỗi chuyến hàng của từng lô nguyên liệu, sản phẩm trung gian hoặc vật liệu bao gói và nhãn của API; tên nhà cung cấp; số kiểm soát của nhà cung cấp, nếu biết, hoặc số định danh khác; số trên hóa đơn; và ngày của hóa đơn;

➢ Kết quả thử nghiệm hoặc kiểm tra thực hiện và kết luận;

➢ Hồ sơ truy nguyên về sử dụng nguyên vật liệu;

➢ Tài liệu kiểm tra và đánh giá vật liệu bao gói và nhãn của API và sự phù hợp với tiêu chuẩn quy định; và

➢ Quyết định cuối cùng đối với việc từ chối nguyên liệu, sản phẩm trung gian hoặc vật liệu bao gói và nhãn của API.

6.31. Phải lưu giữ nhãn gốc (được phê duyệt) để so sánh với nhãn cấp phát.

6.4. ***Hướng dẫn sản xuất gốc (Hồ sơ sản xuất và kiểm nghiệm gốc)***

6.40. Để đảm bảo tính thống nhất của các lô, hướng dẫn sản xuất gốc cho mỗi sản phẩm trung gian và API phải được một người soạn thảo, ghi ngày và ký tên và một người khác thuộc đơn vị chất lượng kiểm tra độc lập, ghi ngày và ký tên.

6.41. Hướng dẫn sản xuất gốc phải bao gồm:

➢ Tên sản phẩm trung gian hoặc API được sản xuất và xác định mã tham chiếu tài liệu, nếu có;

➢ Danh mục đầy đủ các nguyên liệu và sản phẩm trung gian được đặt hoặc mã riêng đầy đủ để xác định các đặc tính chất lượng riêng;

➢ Công bố chính xác về số lượng hoặc tỷ lệ của mỗi nguyên liệu hoặc sản phẩm trung gian được sử dụng, bao gồm cả đơn vị đo lường. Trường hợp số lượng không cố định, phải bao gồm việc tính toán kích cỡ hoặc tỷ lệ của mỗi lô sản xuất. Sự khác nhau về số lượng phải được chứng minh hợp lý;

➢ Địa điểm sản xuất và thiết bị sản xuất chính được sử dụng;

➢ Hướng dẫn sản xuất chi tiết phải bao gồm:

- Trình tự phải tuân theo,

- Khoảng thông số quá trình được sử dụng,

- Hướng dẫn lấy mẫu và các kiểm soát trong quá trình với tiêu chí chấp nhận, nếu phù hợp,

- Thời hạn hoàn thành các công đoạn sản xuất riêng lẻ và/hoặc toàn bộ quá trình, khi thích hợp, và

- Mức sản lượng dự kiến tại công đoạn sản xuất hoặc thời gian thích hợp;

➢ Các ký hiệu hoặc phòng ngừa đặc biệt phải tuân theo hoặc tham khảo chéo tới, khi thích hợp; và

➢ Hướng dẫn bảo quan sản phẩm trung gian hoặc API để đảm bảo phù hợp cho sử dụng, bao gồm vật liệu bao gói và nhãn và điều kiện bảo quản đặc biệt có thời hạn, khi thích hợp.

6.5. ***Hồ sơ sản xuất lô (Hồ sơ sản xuất và kiểm nghiệm lô)***

6.50. Hồ sơ sản xuất lô phải được soạn thảo cho mỗi sản phẩm trung gian và API và phải bao gồm đầy đủ thông tin liên quan đến sản xuất và kiểm soát của từng lô. Hồ sơ sản xuất lô phải được kiểm tra trước khi phát hành để đảm bảo đó là phiên bản chính xác và một bản sao chính xác rõ ràng của hướng dẫn sản xuất gốc phù hợp. Nếu hồ sơ sản xuất lô được tạo ra từ một phần riêng biệt của tài liệu gốc, tài liệu này phải tham chiếu đến hướng dẫn sản xuất gốc đang được sử dụng.

6.51. Hồ sơ phải được đánh số với một số định danh hoặc lô duy nhất, ngày tháng và chữ ký khi ban hành. Khi sản xuất liên tục, mã sản phẩm cùng với ngày và thời điểm có thể sử dụng như một ký hiệu nhận dạng duy nhất cho đến khi số cuối cùng được cấp.

6.52. Tài liệu đầy đủ của từng công đoạn quan trọng trong hồ sơ sản xuất lô (hồ sơ sản xuất và kiểm nghiệm lô) phải bao gồm:

➢ Ngày và thời điểm, khi thích hợp;

➢ Tên các thiết bị chính sử dụng (ví dụ bình phản ứng, tủ sấy, máy nghiền, v.v..);

➢ Xác định cụ thể từng lô, bao gồm trọng lượng, đơn vị đo lường, số lô nguyên liệu, sản phẩm trung gian, hoặc nguyên liệu tái chế sử dụng trong quá trình sản xuất;

➢ Kết quả ghi chép thực tế về thông số quá trình chủ yếu;

➢ Thực hiện lấy mẫu;

➢ Chữ ký của những người thực hiện và kiểm tra hoặc giám sát trực tiếp từng công đoạn chủ yếu;

➢ Kết quả kiểm tra trong quá trình và của phòng thí nghiệm;

➢ Sản lượng thực tế tại mỗi giai đoạn hoặc thời điểm;

➢ Mô tả việc đóng gói và nhãn sản phẩm trung gian hoặc API;

➢ Nhãn đại diện của API hoặc sản phẩm trung gian;

➢ Các sai lệch được ghi nhận, việc đánh giá, điều tra đã tiến hành (nếu thích hợp) hoặc tham chiếu tới điều tra đó nếu lưu trữ riêng biệt; và

➢ Kết quả kiểm tra xuất xưởng.

6.53. Phải quy định và tuân thủ quy trình bằng văn bản về việc điều tra các sự cố hoặc sai lệch tiêu chuẩn nghiêm trọng của lô sản phẩm trung gian hoặc API. Phải mở rộng điều tra sang các lô khác có thể liên quan với sự cố hoặc sai lệch đặc biệt.

6.6. ***Hồ sơ kiểm nghiệm***

6.60. Hồ sơ kiểm nghiệm phải bao gồm đầy đủ dữ liệu từ tất cả thử nghiệm tiến hành để đảm bảo phù hợp với các đặc điểm kỹ thuật và tiêu chuẩn quy định, bao gồm các kiểm tra và định lượng sau:

➢ Mô tả mẫu nhận để kiểm tra, bao gồm tên hoặc nguồn gốc nguyên liệu, số lô hoặc mã đặc biệt khác, ngày lấy mẫu, số lượng và ngày nhận mẫu, nếu thích hợp;

➢ Nêu rõ hoặc tham chiếu tới từng phương pháp sử dụng;

➢ Nêu rõ trọng lượng hoặc đơn vị đo lường của mẫu sử dụng cho từng thử nghiệm như mô tả bằng phương pháp; dữ liệu hoặc tham khảo chéo về việc pha chế và kiểm tra chất chuẩn đối chiếu, thuốc thử và dung dịch chuẩn;

➢ Bên cạnh các đồ thị, biểu đồ và quang phổ từ các thiết bị đo của phòng kiểm nghiệm, hồ sơ đầy đủ tất cả dữ liệu thô phát sinh trong mỗi thử nghiệm, được xác định đúng đắn để chứng minh nguyên liệu và lô kiểm tra cụ thể;

➢ Bản ghi chép tất cả các tính toán thực hiện liên quan đến việc kiểm tra, bao gồm, ví dụ, đơn vị đo lường, hệ số chuyển đổi và các yếu tố tương đương;

➢ Công bố các kết quả kiểm tra và so sánh chúng với tiêu chí chấp nhận quy định;

➢ Chữ ký của người thực hiện mỗi phép thử và ngày thực hiện phép thử; và

➢ Ngày và chữ ký của người thứ hai chứng tỏ hồ sơ gốc đã được đánh giá về tính chính xác, đầy đủ và phù hợp với tiêu chuẩn quy định.

6.61. Phải lưu giữ hồ sơ đầy đủ đối với:

➢ Mọi sự thay đổi đối với phương pháp phân tích quy định;

➢ Hiệu chuẩn định kỳ dụng cụ, máy móc, thiết bị đo và thiết bị ghi chép của phòng thí nghiệm;

➢ Tất cả thử nghiệm độ ổn định API đã thực hiện; và

➢ Điều tra kết quả ngoài tiêu chuẩn (OOS).

6.7. ***Đánh giá hồ sơ sản xuất lô***

6.70. Phải xây dựng và tuân theo quy trình bằng văn bản về việc xem xét và phê duyệt hồ sơ sản xuất lô và hồ sơ kiểm nghiệm, bao gồm cả đóng gói và dán nhãn, để xác định sự phù hợp của sản phẩm trung gian hoặc API với tiêu chuẩn quy định trước khi xuất hoặc phân phối lô.

6.71. Hồ sơ sản xuất lô và hồ sơ kiểm nghiệm của các công đoạn sản xuất quan trọng phải được đơn vị chất lượng xem xét và phê duyệt trước khi xuất hoặc phân phối lô API. Hồ sơ sản xuất và hồ sơ kiểm nghiệm của các công đoạn sản xuất không quan trọng có thể do nhân viên có trình độ của đơn vị sản xuất hoặc đơn vị khác xem xét, tiếp theo quy trình phê duyệt của đơn vị chất lượng.

6.72. Tất cả các báo cáo về sai lệch, điều tra, lệch chuẩn (OOS) phải được xem xét như một phần của đánh giá hồ sơ lô trước khi xuất lô.

6.73. Đơn vị chất lượng có thể ủy thác cho đơn vị sản xuất về trách nhiệm và thẩm quyền xuất sản phẩm trung gian, ngoại trừ sản phẩm vận chuyển ngoài sự kiểm soát của công ty sản xuất.

7. Quản lý nguyên vật liệu

7.1. ***Kiểm tra, kiểm soát chung***

7.10. Phải có quy trình bằng văn bản mô tả việc tiếp nhận, định danh, biệt trữ, bảo quản, xử lý, lấy mẫu, kiểm tra và chấp thuận hoặc từ chối nguyên vật liệu.

7.11. Nhà sản xuất sản phẩm trung gian và/hoặc API phải có một hệ thống để đánh giá nhà cung cấp nguyên vật liệu chủ yếu.

7.12. Nguyên vật liệu phải được mua dựa trên tiêu chuẩn đã thỏa thuận từ một hoặc những nhà cung cấp được đơn vị chất lượng phê chuẩn.

7.13. Nếu nhà cung cấp nguyên liệu chủ yếu không phải là nhà sản xuất nguyên liệu đó thì nhà sản xuất sản phẩm trung gian và/hoặc API phải biết tên và địa chỉ của nhà sản xuất nguyên liệu.

7.14. Việc thay đổi nguồn cung cấp nguyên liệu chủ yếu phải được xử lý theo Mục 13, Kiểm soát Thay đổi.

7.2. ***Tiếp nhận và biệt trữ***

7.20. Dựa trên hóa đơn và trước khi chấp nhận, từng thùng hoặc nhóm các thùng nguyên liệu phải được kiểm tra bằng mắt về việc ghi nhãn đúng (bao gồm sự tương quan giữa tên được nhà cung cấp sử dụng và tên nội bộ, nếu chúng khác nhau), thùng có bị hư hại, niêm phong bị rách và chứng cứ về giả mạo hoặc bị nhiễm. Nguyên liệu phải được biệt trữ cho đến khi chúng được lấy mẫu, kiểm tra hoặc thử nghiệm thích hợp, và xuất cho sử dụng.

7.21. Trước khi nguyên liệu mới nhận được trộn lẫn với tồn kho hiện tại (ví dụ các dung môi hoặc nguyên liệu chứa trong các xilô), chúng phải được định danh chính xác, thử nghiệm và chấp nhận nhập kho. Phải có quy trình để phòng ngừa việc đưa sai nguyên liệu mới nhập vào nguyên liệu hiện tại.

7.22. Nếu thực hiện giao hàng với lượng lớn trong các thùng chứa không chuyên dụng, phải đảm bảo không có nhiễm chéo từ thùng chứa. Biện pháp đảm bảo này có thể bao gồm một hoặc những điều sau:

➢ Giấy chứng nhận vệ sinh

➢ Kiểm tra tạp chất vi lượng

➢ Kiểm tra nhà cung cấp

7.23. Với các thùng chứa lớn, có đầu cấp kèm theo, phải nhận dạng phù hợp dòng đóng vào và dòng xả ra.

7.24. Phải đặt và định danh cho mỗi thùng hoặc nhóm thùng (lô) nguyên liệu một mã, lô hoặc số tiếp nhận để phân biệt. Phải sử dụng số này trong việc ghi chép việc sắp xếp từng lô. Phải có sẵn phương pháp để xác định tình trạng của mỗi lô.

7.3. ***Lấy mẫu và thử nghiệm nguyên liệu sản xuất đầu vào***

7.30. Phải tiến hành tối thiểu một phép thử để kiểm tra định tính mỗi lô nguyên liệu, ngoại trừ các nguyên liệu mô tả ở khoản 7.32 dưới đây. Có thể sử dụng Phiếu Kiểm nghiệm của nhà cung cấp thay cho việc thực hiện các thử nghiệm khác, với điều kiện là nhà sản xuất có phương thức để đánh giá nhà cung cấp.

7.31. Việc phê duyệt nhà cung cấp phải bao gồm một đánh giá trong đó cung cấp đầy đủ bằng chứng (ví dụ, lịch sử chất lượng trong quá khứ) là nhà sản xuất có thể cung cấp nhất quán nguyên liệu đạt tiêu chuẩn. Phải tiến hành phân tích đầy đủ trên tối thiểu ba lô trước khi giảm bớt thử nghiệm nội bộ. Tuy nhiên, phải thực hiện ít nhất một phân tích đầy đủ vào các khoảng thời gian thích hợp và so sánh với Phiếu Kiểm nghiệm. Phải thường xuyên kiểm tra độ tin cậy của Phiếu Kiểm nghiệm.

7.32. Phụ gia chế biến, nguyên liệu nguy hiểm hoặc độc tính cao, các nguyên liệu đặc biệt khác, hoặc nguyên liệu chuyển giao cho một đơn vị khác trong vòng kiểm soát của công ty không cần thiết phải thử nghiệm nếu Phiếu Kiểm nghiệm nhận được của nhà sản xuất cho thấy những nguyên liệu này phù hợp với tiêu chuẩn quy định. Việc kiểm tra bằng mắt các thùng, nhãn và ghi chép số lô sẽ giúp xác định nhận dạng các nguyên liệu này. Phải giải thích và ghi lại việc không thử nghiệm tại chỗ các nguyên liệu này.

7.33. Mẫu phải đại diện cho lô nguyên liệu được lấy. Phương pháp lấy mẫu phải xác định số thùng nguyên liệu được lấy, lấy ở phần nào của thùng và lượng nguyên liệu lấy từ mỗi thùng. Số thùng lấy mẫu và kích cỡ mẫu phải dựa trên kế hoạch lấy mẫu có xem xét đến mức độ quan trọng của nguyên liệu, tính biến đổi của nguyên liệu, lịch sử chất lượng trước nay của nhà cung cấp, và số lượng cần cho phân tích.

7.34. Phải tiến hành lấy mẫu tại địa điểm xác định và theo quy trình được soạn thảo để phòng ngừa tạp nhiễm của nguyên liệu được lấy mẫu và làm nhiễm nguyên liệu khác.

7.35. Phải mở một cách cẩn thận thùng nguyên liệu để lấy mẫu và đóng kín lại sau đó. Các thùng này cần được đánh dấu để cho biết là thùng đã lấy mẫu.

7.4. **Bảo quản**

7.40. Nguyên liệu phải được xử lý và bảo quản sao cho ngăn ngừa sút giảm chất lượng, tạp nhiễm và nhiễm chéo.

7.41. Nguyên liệu chứa trong túi, hộp hoặc thùng bằng sợi phải đặt cách mặt sàn, xếp cách nhau phù hợp để cho phép làm vệ sinh và kiểm tra.

7.42. Phải bảo quản nguyên liệu trong điều kiện và giai đoạn nhất định để không ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng, và thường phải kiểm tra để lô nguyên liệu cũ nhất phải được sử dụng trước.

7.43. Một số nguyên liệu chứa trong thùng thích hợp có thể được lưu trữ ngoài trời, với điều kiện nhãn định danh rõ ràng và thùng được làm sạch thích hợp trước khi mở và sử dụng.

7.44. Nguyên liệu bị từ chối phải được định danh và kiểm soát theo phương thức biệt trữ để phòng ngừa sử dụng trái phép trong sản xuất.

7.5. ***Đánh giá lại***

7.50. Phải đánh giá lại nguyên liệu khi thích hợp để xác định sự phù hợp của chúng (ví dụ, sau thời gian bảo quản dài hoặc tiếp xúc với nóng hoặc ẩm).

8. Sản xuất và kiểm soát trong quá trình

8.1. ***Hoạt động sản xuất***

8.10. Nguyên liệu để sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API phải được cân hoặc đong trong điều kiện thích hợp. Thiết bị cân hoặc đong phải có độ chính xác phù hợp với mục đích sử dụng.

8.11. Nếu nguyên liệu sau đó được chia nhỏ để sử dụng trong sản xuất, các thùng chứa nguyên liệu khi nhận phải phù hợp và có nhãn ghi các thông tin sau:

- Tên và/hoặc mã nguyên liệu;
- Số tiếp nhận hoặc kiểm soát;
- Trọng lượng hoặc lượng đong của nguyên liệu trong thùng chứa mới; và
- Ngày đánh giá lại hoặc kiểm tra lại nếu có.

8.12. Các thao tác cân, đong hoặc phân chia phải được chứng kiến hoặc một sự kiểm soát tương đương. Trước khi sử dụng, nhân viên sản xuất phải kiểm tra nguyên liệu đúng là những thứ được quy định trong hồ sơ lô sản phẩm trung gian hoặc API đã định.

8.13. Các hoạt động quan trọng khác phải được chứng kiến hoặc sự kiểm tra tương đương.

8.14. Phải so sánh sản lượng thực tế với sản lượng dự kiến ở các công đoạn đã định trong quá trình sản xuất. Phải xây dựng mức sản lượng dự kiến với mức phù hợp dựa trên số liệu thí nghiệm, quy mô thử nghiệm, hoặc sản xuất trước đó. Những sai lệch sản lượng liên quan với các công đoạn sản xuất chủ yếu phải được điều tra để xác định tác động hoặc khả năng tác động của chúng đến chất lượng của lô bị ảnh hưởng.

8.15. Phải ghi chép và giải thích về mọi sự sai lệch. Các sai lệch quan trọng phải được điều tra.

8.16. Phải chỉ rõ tình trạng vận hành của các máy chính của thiết bị trên từng máy riêng lẻ hoặc bằng tài liệu phù hợp, hệ thống kiểm soát bằng máy tính, hoặc các biện pháp khác.

8.17. Phải kiểm soát thích hợp nguyên liệu chế biến lại hay phục hồi để đề phòng sử dụng trái phép.

8.2. ***Giới hạn thời gian***

8.20. Nếu giới hạn thời gian được quy định trong hướng dẫn sản xuất gốc (xem 6.14), phải đáp ứng giới hạn thời gian này để đảm bảo chất lượng của sản phẩm trung gian và API. Phải ghi chép và đánh giá các sai lệch. Giới hạn thời gian có thể không phù hợp khi xử lý một giá trị mục tiêu (ví dụ, điều chỉnh pH, hydro hóa, sấy đến tiêu chuẩn định trước) bởi vì sự hoàn tất phản ứng hoặc các bước xử lý được quyết định bằng cách lấy mẫu và kiểm tra trong quá trình.

8.21. Sản phẩm trung gian để chế biến tiếp phải được bảo quản trong điều kiện thích hợp.

8.3. ***Lấy mẫu và kiểm soát trong quá trình***

8.30. Phải xây dựng quy trình bằng văn bản để giám sát tiến độ và kiểm soát việc thực hiện các công đoạn sản xuất gây ra sự thay đổi về đặc tính chất lượng của sản phẩm trung gian và API. Phải xác định các kiểm soát trong quá trình và tiêu

chí chấp nhận của chúng dựa trên thông tin thu được trong giai đoạn phát triển sản phẩm hoặc dữ liệu lịch sử.

8.31. Tiêu chí chấp nhận, loại và mức độ kiểm tra phụ thuộc vào bản chất của sản phẩm trung gian hoặc API được sản xuất, công đoạn phản ứng hoặc sản xuất thực hiện, và mức độ tại đó quá trình gây ra sự biến đổi về chất lượng sản phẩm. Trong giai đoạn sơ chế, kiểm soát trong quá trình có thể kém nghiêm ngặt hơn, ngược lại, việc kiểm soát chặt chẽ có thể thích hợp cho các công đoạn xử lý sau đó (ví dụ, công đoạn tách chiết và tinh chế).

8.32. Các kiểm soát trong quá trình trọng yếu (và giám sát quá trình chủ yếu), bao gồm các điểm và phương pháp kiểm soát phải được đơn vị chất lượng công bố và phê duyệt bằng văn bản.

8.33. Việc kiểm soát trong quá trình có thể được nhân viên đủ tư cách của bộ phận sản xuất thực hiện và quá trình điều chỉnh không cần đơn vị chất lượng phê duyệt trước nếu việc điều chỉnh trong giới hạn quy định đã được đơn vị chất lượng phê duyệt. Tất cả các thử nghiệm và kết quả phải được ghi chép đầy đủ như một phần của hồ sơ lô.

8.34. Quy trình phải mô tả phương pháp lấy mẫu trong quá trình đối với nguyên liệu, sản phẩm trung gian và API. Kế hoạch và quy trình lấy mẫu phải dựa trên thực tiễn lấy mẫu đúng đắn, khoa học.

8.35. Phải tiến hành lấy mẫu trong quá trình bằng cách sử dụng các quy trình được soạn thảo để phòng ngừa tạp nhiễm cho nguyên liệu được lấy mẫu, sản phẩm trung gian hoặc API khác. Phải xây dựng quy trình để đảm bảo tính toàn vẹn của mẫu sau khi thu thập.

8.36. Thông thường không phải điều tra lệch chuẩn (OOS) đối với các kiểm tra trong quá trình được thực hiện với mục đích giám sát và/hoặc điều chỉnh quy trình.

8.4. ***Trộn lô sản phẩm trung gian hoặc API***

8.40. Theo mục đích của tài liệu này, trộn được định nghĩa là quá trình kết hợp các nguyên liệu cùng tiêu chuẩn để sản xuất một sản phẩm trung gian hoặc API đồng nhất. Việc trộn lẫn các phần trong quá trình từ các lô riêng lẻ (ví dụ, việc thu thập nhiều mẻ li tâm từ một lô kết tinh duy nhất) hoặc kết hợp các phần từ nhiều lô để chế biến tiếp được coi là một phần của quá trình sản xuất và không được coi là trộn.

8.41. Không được trộn lô lệch chuẩn với các lô khác để nhằm mục đích đáp ứng tiêu chuẩn. Mỗi lô kết hợp vào một mẻ trộn phải được sản xuất bởi việc sử dụng một quy trình xác định và phải được kiểm tra riêng lẻ và căn cứ vào việc đáp ứng tiêu chuẩn thích hợp trước khi trộn.

8.42. Thao tác trộn được chấp nhận bao gồm, nhưng không giới hạn bởi:

➢ Trộn các lô nhỏ để nâng cỡ lô;

➢ Trộn các phần cuối (nghĩa là lượng khá nhỏ của nguyên liệu đã tách chiết) từ các lô của cùng sản phẩm trung gian hoặc API để thành một lô duy nhất;

8.43. Quá trình trộn phải được kiểm soát và ghi chép đầy đủ và lô đã trộn phải được kiểm tra phù hợp với tiêu chuẩn quy định khi thích hợp.

8.44. Hồ sơ lô của quá trình trộn phải cho phép truy nguyên trở lại các lô riêng tạo nên mẻ trộn.

8.45. Trường hợp các thuộc tính vật lý của API là quan trọng (ví dụ, các API dự định dùng trong dạng bào chế rắn để uống hoặc nhũ dịch), phải thẩm định thao tác trộn để chứng minh tính đồng nhất của lô kết hợp. Việc thẩm định phải bao gồm kiểm tra các thuộc tính quan trọng (ví dụ, phân bố kích thước tiểu phân, tỷ trọng khối và tỷ trọng gõ) có thể bị ảnh hưởng bởi quá trình trộn.

8.46. Nếu việc trộn có thể ảnh hưởng bất lợi đến độ ổn định, phải thực hiện kiểm tra độ ổn định của lô trộn cuối cùng.

8.47. Hạn dùng hoặc ngày thử lại của lô trộn phải dựa trên ngày sản xuất của phần cuối hoặc lô cũ nhất trong mẻ trộn.

8.5. ***Kiểm soát tạp nhiễm***

8.50. Nguyên liệu dư có thể chuyển sang lô kế tiếp của cùng sản phẩm trung gian hoặc API nếu có sự kiểm soát thích hợp. Ví dụ, bao gồm dư lượng dính ở thành máy phun khí dung, lớp tinh thể ẩm còn lại trong máy ly tâm sau khi xả, hoặc chất lỏng hay tinh thể xả không hoàn toàn từ các thùng chế biến khi chuyển nguyên liệu đến bước tiếp theo trong quá trình. Việc chuyển sang này không được dẫn đến việc mang chất gây phân hủy hoặc nhiễm vi sinh vật có thể làm thay đổi bất lợi hồ sơ tạp chất API đã xác định.

8.51. Hoạt động sản xuất phải được tiến hành theo phương pháp phòng ngừa tạp nhiễm cho sản phẩm trung gian hoặc API bởi các nguyên liệu khác.

8.52. Phải thận trọng để tránh tạp nhiễm khi xử lý API sau tinh chế.

9. Đóng gói và dán nhãn API và sản phẩm trung gian

9.1. ***Quy định chung***

9.10. Phải có quy trình bằng văn bản mô tả việc tiếp nhận, xác định, biệt trữ, lấy mẫu, kiểm tra và/hoặc thử nghiệm, xuất, và xử lý vật liệu bao gói và dán nhãn.

9.11. Vật liệu bao gói và dán nhãn phải phù hợp với tiêu chuẩn đã quy định. Phải loại những vật liệu không đúng tiêu chuẩn để đề phòng sử dụng không phù hợp.

9.12. Phải lưu giữ hồ sơ mỗi lô vật liệu bao gói và nhãn, chỉ rõ việc tiếp nhận, kiểm tra, hoặc thử nghiệm, và chấp nhận hoặc từ chối.

9.2. ***Vật liệu bao gói***

9.20. Phải trang bị thùng chứa thích hợp để bảo vệ khỏi sự giảm chất lượng hoặc tạp nhiễm cho sản phẩm trung gian hoặc API có thể xảy ra trong quá trình vận chuyển và bảo quản.

9.21. Thùng chứa phải sạch, và được sát trùng khi có chỉ dẫn do bản chất của sản phẩm trung gian hoặc API để bảo đảm phù hợp với mục đích sử dụng. Thùng chứa phải không được phản ứng, đưa thêm vào, hoặc hấp thụ để làm thay đổi chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API vượt quá giới hạn quy định.

9.22. Nếu các thùng chứa được sử dụng lại, chúng phải được làm sạch theo đúng quy trình bằng văn bản và phải gỡ hoặc xóa tất cả nhãn trước đó.

9.3. ***Cấp phát và kiểm soát nhãn***

9.30. Phải hạn chế để chỉ người có thẩm quyền mới được tiếp cận khu vực bảo quản nhãn.

9.31. Phải có quy trình để đối chiếu số lượng nhãn cấp phát, sử dụng và trả lại, và để đánh giá những sai lệch giữa số thùng đã dán nhãn và số nhãn phát ra. Những sai lệch này phải được điều tra, và việc điều tra phải được đơn vị chất lượng phê duyệt.

9.32. Phải hủy bỏ tất cả nhãn dư đã có số lô hoặc in số lô liên quan khác. Nhãn trả lại phải lưu giữ và bảo quản sao cho ngăn ngừa lẫn lộn và định danh phù hợp.

9.33. Nhãn quá hạn và không còn dùng phải hủy bỏ.

9.34. Phải kiểm tra thiết bị in sử dụng để in nhãn cho hoạt động đóng gói để đảm bảo toàn bộ in ấn phù hợp với chữ in quy định trong hồ sơ sản xuất lô.

9.35. Phải kiểm tra cẩn thận nhãn đã in cấp phát cho một lô về nhận dạng và phù hợp với tiêu chuẩn trong hồ sơ sản xuất gốc. Phải ghi lại kết quả kiểm tra.

9.36. Phải lưu một nhãn in đại diện đã sử dụng trong hồ sơ sản xuất lô.

9.4. ***Thao tác đóng gói và dán nhãn***

9.40. Phải có quy trình bằng văn bản để đảm bảo vật liệu bao gói và nhãn sử dụng là đúng.

9.41. Phải quy định các thao tác dán nhãn để tránh lẫn lộn. Phải có sự ngăn cách cơ học hoặc không gian với các hoạt động liên quan đến các sản phẩm trung gian hoặc API khác.

9.42. Nhãn sử dụng trên thùng chứa sản phẩm trung gian hoặc API phải chỉ rõ tên hoặc mã nhận dạng, số lô của sản phẩm và điều kiện bảo quản, khi những thông tin này là quan trọng để đảm bảo chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API.

9.43. Nếu sản phẩm trung gian hoặc API dùng để chuyển giao ngoài sự kiểm soát của hệ thống quản lý nguyên liệu của nhà sản xuất, thì tên và địa chỉ của nhà sản xuất, số lượng thùng, các điều kiện vận chuyển đặc biệt và các quy định pháp lý cụ thể cũng phải bao gồm trên nhãn. Đối với sản phẩm trung gian hoặc API có hạn dùng, phải chỉ rõ thời hạn sử dụng trên nhãn và Phiếu Kiểm nghiệm. Đối với sản phẩm trung gian hoặc API có ngày thử lại, thì phải ghi rõ ngày thử lại trên nhãn và/hoặc Phiếu Kiểm nghiệm.

9.44. Phải kiểm tra cơ sở đóng gói và dán nhãn ngay trước khi sử dụng để đảm bảo là tất cả nguyên vật liệu không cần thiết cho hoạt động đóng gói tiếp theo đã được dọn đi. Phải ghi lại việc kiểm tra này trong hồ sơ sản xuất lô, nhật ký cơ sở hoặc hệ thống tài liệu khác.

9.45. Phải kiểm tra sản phẩm trung gian hoặc API đã đóng gói và dán nhãn để đảm bảo các thùng và bao gói trong lô có nhãn đúng. Việc kiểm tra này phải là một phần của hoạt động đóng gói. Kết quả các kiểm tra này phải được ghi lại trong hồ sơ sản xuất hoặc kiểm soát lô.

9.46. Các thùng sản phẩm trung gian hoặc API được vận chuyển bên ngoài sự kiểm soát của nhà sản xuất phải được niêm phong, nếu niêm phong bị xâm phạm hoặc không có, thì người nhận sẽ được cảnh báo là có khả năng hàng bên trong có thể bị thay đổi.

10. Bảo quản và phân phối

10.1. ***Quy trình lưu kho***

10.10. Phải có các phương tiện để bảo quản tất cả nguyên liệu trong điều kiện thích hợp (ví dụ, kiểm soát nhiệt độ, độ ẩm). Phải lưu giữ hồ sơ về các điều kiện này nếu chúng là quan trọng cho việc duy trì đặc tính của nguyên liệu.

10.11. Trừ khi có một hệ thống để ngăn ngừa việc sử dụng không chủ ý hoặc trái phép nguyên liệu biệt trữ, từ chối, trả lại hoặc thu hồi, phải quy định khu vực bảo quản riêng biệt cho việc bảo quản tạm thời cho đến khi đưa ra quyết định về sử dụng các nguyên liệu này sắp tới.

10.2. ***Quy trình phân phối***

10.20. Chỉ được xuất để phân phối API và sản phẩm trung gian cho bên thứ ba sau khi đã được đơn vị chất lượng cho xuất. API và sản phẩm trung gian có thể được chuyển cho một đơn vị khác trực thuộc công ty biệt trữ khi được đơn vị chất lượng ủy quyền và nếu có sự kiểm soát và tài liệu thích hợp.

10.21. API và sản phẩm trung gian phải được vận chuyển sao cho không ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng.

10.22. Các điều kiện vận chuyển và bảo quản đặc biệt của API hoặc sản phẩm trung gian phải được chỉ rõ trên nhãn.

10.23. Nhà sản xuất phải đảm bảo là bên nhận hợp đồng (nhà thầu) vận chuyển API hoặc sản phẩm trung gian biết và tuân theo điều kiện vận chuyển và bảo quản thích hợp.

10. 24. Phải có một hệ thống, theo đó việc phân phối mỗi lô sản phẩm trung gian và/hoặc API có thể được xác định dễ dàng để cho phép thu hồi chúng.

11. Kiểm tra của phòng thí nghiệm (Kiểm tra chất lượng)

11.1. ***Kiểm tra, kiểm soát chung***

11.10. Đơn vị chất lượng độc lập phải có các cơ sở thí nghiệm thích hợp trực thuộc.

11.11. Phải có quy trình bằng văn bản mô tả việc lấy mẫu, thử nghiệm, chấp nhận hoặc từ chối nguyên liệu, và ghi chép và bảo quản dữ liệu phòng thí nghiệm. Hồ sơ phòng thí nghiệm phải được lưu giữ phù hợp với Mục 6.6.

11.12. Tất cả tiêu chuẩn, kế hoạch lấy mẫu, và quy trình thử nghiệm phải có cơ sở khoa học và phù hợp để đảm bảo là nguyên liệu, sản phẩm trung gian, API, nhãn và vật liệu bao gói phù hợp với tiêu chuẩn quy định về chất lượng và/hoặc độ tinh khiết. Tiêu chuẩn và quy trình thử nghiệm phải nhất quán với tiêu chuẩn và quy trình trong hồ sơ đăng ký. Có thể có thêm các tiêu chuẩn ngoài tiêu chuẩn trong hồ sơ đăng ký. Tiêu chuẩn, kế hoạch lấy mẫu, và quy trình thử nghiệm, bao gồm các thay đổi phải được một đơn vị tổ chức thích hợp soạn thảo và được đơn vị chất lượng xem xét và phê chuẩn.

11.13. Phải xây dựng tiêu chuẩn của API phù hợp với tiêu chuẩn chấp nhận và phù hợp với phương pháp sản xuất. Tiêu chuẩn phải bao gồm một kiểm tra tạp chất (ví dụ, tạp chất hữu cơ, tạp chất vô cơ, và cắn dung môi). Nếu API có tiêu chuẩn về độ tinh khiết vi sinh vật, phải thiết lập và đáp ứng các giới hạn hành động thích hợp về tổng số vi sinh vật đếm được và sinh vật có hại. Nếu API có tiêu chuẩn về nội độc tố, phải thiết lập và đáp ứng giới hạn hành động thích hợp.

11.14. Các kiểm tra của phòng thí nghiệm phải được theo dõi và ghi chép tại thời điểm thực hiện. Bất kỳ sự sai khác nào với quy trình mô tả trên đây phải ghi lại và giải thích.

11.15. Phải điều tra và ghi chép theo quy trình các kết quả lệch chuẩn (OOS). Quy trình này phải yêu cầu phân tích các số liệu, đánh giá là có phải đang có một vấn đề quan trọng, chỉ định trách nhiệm về hành động khắc phục, và kết luận. Mẫu lấy lại và/hoặc thử lại sau kết quả OOS phải thực hiện theo một quy trình bằng văn bản.

11.16. Thuốc thử và dung dịch chuẩn phải được pha chế và dán nhãn theo quy trình bằng văn bản. Phải áp dụng "ngày tháng sử dụng" thích hợp cho thuốc thử phân tích hoặc dung dịch chuẩn.

11.17. Có thể nhận chuẩn đối chiếu sơ cấp khi thích hợp để sản xuất API. Phải ghi lại nguồn gốc chuẩn đối chiếu sơ cấp. Phải lưu giữ hồ sơ bảo quản và sử dụng từng chuẩn đối chiếu sơ cấp theo khuyến nghị của nhà cung cấp. Chuẩn đối chiếu sơ cấp nhận được từ nguồn được công nhận chính thức thường được sử dụng mà không phải thử nghiệm nếu được bảo quản trong điều kiện phù hợp với khuyến nghị của nhà cung cấp.

11.18. Trường hợp không có chuẩn đối chiếu sơ cấp từ nguồn được công nhận chính thức, phải thiết lập "chuẩn sơ cấp nội bộ". Phải thực hiện các thử nghiệm

thích hợp để xác định đầy đủ về định tính và độ tinh khiết của chuẩn đối chiếu sơ cấp. Phải lưu giữ tài liệu phù hợp của các thử nghiệm này.

11.19. Các chuẩn đối chiếu thứ cấp phải được pha chế, định danh, thử nghiệm, phê duyệt và bảo quản thích hợp. Phải xác định sự phù hợp của từng lô chuẩn đối chiếu thứ cấp trước khi sử dụng lần đầu bằng cách so sánh với một chuẩn đối chiếu sơ cấp. Phải định kỳ đánh giá từng chuẩn đối chiếu thứ cấp theo một đề cương bằng văn bản.

11.2. ***Kiểm tra sản phẩm trung gian và API***

11.20. Phải tiến hành kiểm tra từng lô sản phẩm trung gian và API trong phòng thí nghiệm để xác định sự phù hợp với tiêu chuẩn.

11.21. Thông thường phải xây dựng một bản mô tả tạp chất cho mỗi API bằng cách mô tả các tạp chất xác định và không xác định có trong một lô điển hình được sản xuất bởi một quy trình sản xuất có kiểm soát đặc biệt. Bản mô tả tạp chất phải bao gồm việc nhận dạng hoặc một số phân tích định tính quy định (ví dụ, thời gian lưu giữ), mức độ của mỗi tạp chất, và phân loại từng tạp chất xác định (ví dụ, vô cơ, hữu cơ, dung môi). Bản mô tả tạp chất thường tùy thuộc vào quá trình sản xuất và nguồn gốc của API. Thông thường không phải mô tả tạp chất cho API có nguồn gốc thảo mộc hoặc mô động vật. Những nghiên cứu về công nghệ sinh học bao gồm trong Hướng dẫn ICH Q6B.

11.22. Phải so sánh mô tả tạp chất vào các khoảng thời gian thích hợp với mô tả tạp chất trong hồ sơ đăng ký hoặc so sánh với các dữ liệu lịch sử để phát hiện những thay đổi của API do sự thay đổi về nguyên liệu, thông số vận hành thiết bị, hoặc quy trình sản xuất.

11.23. Trong trường hợp có quy định chất lượng về vi sinh vật, phải tiến hành kiểm tra vi sinh vật thích hợp trên từng lô sản phẩm trung gian và API.

11.3. ***Thẩm định quy trình phân tích*** - xem Mục 12

11.4. ***Phiếu kiểm nghiệm***

11.40. Phải xuất Phiếu kiểm nghiệm xác thực cho từng lô sản phẩm trung gian hoặc API theo yêu cầu.

11.41. Phải cung cấp thông tin về tên của sản phẩm trung gian hoặc API, bao gồm phẩm cấp khi thích hợp, số lô, ngày xuất xưởng trên Phiếu kiểm nghiệm. Đối với sản phẩm trung gian hoặc API có hạn sử dụng thì hạn sử dụng phải được ghi

trên nhãn và Phiếu kiểm nghiệm. Đối với sản phẩm trung gian hoặc API có ngày thử lại thì ngày thử lại phải được ghi trên nhãn và/hoặc Phiếu kiểm nghiệm.

11.42. Phiếu kiểm nghiệm phải liệt kê từng thử nghiệm thực hiện theo dược điển hoặc yêu cầu của khách hàng, bao gồm giới hạn chấp nhận và kết quả thu được bằng số (nếu kết quả thử nghiệm là số).

11.43. Phiếu kiểm nghiệm phải được người có thẩm quyền của đơn vị chất lượng ghi ngày và ký tên và phải chỉ rõ tên, địa chỉ và số điện thoại của nhà sản xuất gốc. Trong trường hợp việc phân tích được thực hiện bởi một nhà đóng gói lại hoặc một nhà chế biến lại, Phiếu kiểm nghiệm phải chỉ rõ tên, địa chỉ và số điện thoại của nhà đóng gói lại/nhà chế biến lại và tham chiếu tới tên của nhà sản xuất gốc.

11.44. Nếu Phiếu kiểm nghiệm mới được cấp bởi hoặc nhân danh nhà đóng gói lại/nhà chế biến lại, đại lý hoặc nhà môi giới, thì các phiếu này phải chỉ rõ tên, địa chỉ và số điện thoại của phòng thí nghiệm đã thực hiện phân tích. Chúng cũng phải tham chiếu đến tên và địa chỉ của nhà sản xuất gốc và Phiếu kiểm nghiệm gốc của lô, phải đính kèm một bản sao của Phiếu kiểm nghiệm.

11.5. ***Theo dõi độ ổn định của API***

11.50. Phải thiết kế một chương trình kiểm tra liên tục, được ghi chép để theo dõi độ ổn định của API, và kết quả phải được sử dụng để xác nhận điều kiện bảo quản và kiểm tra lại hoặc hạn sử dụng phù hợp.

11.51. Quy trình kiểm tra sử dụng trong thử nghiệm độ ổn định phải được thẩm định và phải có tính ổn định.

11.52. Mẫu ổn định phải được bảo quản trong thùng chứa mô phỏng thùng chứa lưu hành trên thị trường. Ví dụ nếu API được bán trong túi, đựng trong thùng bằng sợi, mẫu độ ổn định phải đóng gói trong túi cùng chất liệu và đặt trong thùng có thành phần chất liệu giống hệt hoặc tương tự với thùng lưu hành trên thị trường với kích thước nhỏ hơn.

11.53. Thông thường phải đưa vào chương trình theo dõi độ ổn định ba lô sản xuất thương mại đầu tiên để xác nhận ngày thử lại hoặc hạn sử dụng. Tuy nhiên, khi dữ liệu từ nghiên cứu trước đây cho thấy API dự kiến sẽ vẫn ổn định ít nhất hai năm thì có thể sử dụng ít hơn ba lô.

11.54. Sau đó, phải đưa thêm vào chương trình theo dõi độ ổn định ít nhất một lô API được sản xuất mỗi năm (trừ khi năm đó không sản xuất) và kiểm tra tối thiểu hàng năm để xác nhận độ ổn định.

11.55. Đối với các API có tuổi thọ ngắn, phải thực hiện thử nghiệm thường xuyên hơn. Ví dụ, đối với API công nghệ sinh học/sinh học và các API khác có tuổi thọ một năm hoặc ngắn hơn, mẫu ổn định phải lấy và thử hàng tháng với ba tháng đầu tiên, và cách khoảng ba tháng sau đó. Khi dữ liệu hiện có xác nhận độ ổn định của API không bị tổn hại, có thể xem xét bỏ bớt khoảng thời gian kiểm tra quy định (ví dụ, thử nghiệm 9 tháng).

11.56. Các điều kiện bảo quản phải phù hợp với Hướng dẫn về độ ổn định của Hội đồng quốc tế về hài hòa các yêu cầu kỹ thuật đối với dược phẩm sử dụng cho con người (ICH).

11.6. ***Ghi ngày hết hạn và ngày thử lại***

11.60. Khi một sản phẩm trung gian nhằm mục đích để chuyển giao bên ngoài hệ thống quản lý nguyên liệu của nhà sản xuất và ngày hết hạn hoặc thử lại được ấn định, phải có thông tin xác nhận độ ổn định (ví dụ, dữ liệu công bố, kết quả kiểm tra).

11.61. Ngày hết hạn hoặc thử lại của API phải dựa trên đánh giá dữ liệu nhận được từ việc nghiên cứu độ ổn định. Trong thực tế thường là sử dụng ngày thử lại, không phải ngày hết hạn.

11.62. Ngày hết hạn hoặc thử lại của API bước đầu có thể dựa trên các lô ở quy mô thử nghiệm, nếu (1) các lô thử nghiệm sử dụng phương pháp sản xuất và quy trình mô phỏng quy trình cuối cùng được sử dụng trên quy mô sản xuất thương mại; và (2) chất lượng của API đại diện cho nguyên liệu được thực hiện trên quy mô thương mại.

11.63. Phải lấy một mẫu đại diện cho mục đích thử lại.

11.7. ***Mẫu lưu***

11.70. Việc đóng gói và xử lý mẫu dự trữ nhằm mục đích có thể đánh giá sau này về chất lượng của lô API và không nhằm mục đích thử nghiệm độ ổn định trong tương lai.

11.71. Mẫu dự trữ xác định phù hợp của mỗi lô API phải giữ lại một năm sau ngày hết hạn của lô do nhà sản xuất ấn định, hoặc ba năm sau khi phân phối lô,

trường hợp khác sẽ lâu hơn. Đối với các API có ngày thử lại, mẫu lưu cùng loại phải giữ lại ba năm sau khi lô được nhà sản xuất phân phối hoàn toàn.

11.72. Mẫu dự trữ phải bảo quản giống như phương pháp đóng gói mà API được bảo quản hoặc theo phương thức có thể bảo vệ tương đương hoặc tốt hơn phương thức đóng gói trên thị trường. Phải lưu đủ số lượng để tiến hành tối thiểu hai lần phân tích trọn vẹn theo dược điển, hoặc hai lần phân tích đầy đủ các tiêu chuẩn trong trường hợp không có chuyên luận dược điển.

12. Thẩm định

12.1. ***Chính sách thẩm định***

12.10. Chính sách thẩm định tổng thể, mục đích và phương pháp thẩm định của công ty, bao gồm thẩm định quy trình sản xuất, quy trình vệ sinh, phương pháp phân tích, quy trình kiểm tra và kiểm soát trong quá trình, hệ thống máy tính, và trách nhiệm cá nhân để soạn thảo, đánh giá, phê duyệt và tài liệu của mỗi bước thẩm định, phải được lập thành văn bản.

12.11. Thông thường, phải xác định các thông số/thuộc tính quan trọng trong giai đoạn phát triển, hoặc từ dữ liệu lịch sử, và phải xác định phạm vi cần thiết cho hoạt động lặp lại. Các thông số và thuộc tính bao gồm:

➢ Xác định API về mặt thuộc tính sản phẩm quan trọng;

➢ Xác định các thông số quá trình có thể ảnh hưởng quan trọng đến thuộc tính chất lượng của API;

➢ Xác định khoảng cho mỗi thông số quá trình quan trọng dự kiến sẽ được sử dụng trong sản xuất và kiểm soát quá trình thường quy.

12.12. Phải mở rộng thẩm định đến các hoạt động được xác định là quan trọng đối với chất lượng và độ tinh khiết của API.

12.2. ***Tài liệu thẩm định***

12.20. Phải xây dựng đề cương thẩm định bằng văn bản xác định cách thức tiến hành thẩm định một quy trình cụ thể. Đề cương phải được đơn vị chất lượng và các đơn vị được chỉ định khác xem xét và phê chuẩn.

12.21. Đề cương thẩm định phải xác định các công đoạn quá trình chủ yếu và tiêu chí chấp nhận cũng như loại thẩm định được thực hiện (ví dụ, hồi cứu, tiên lượng, đồng thời) và số lần thực hiện quy trình.

12.22. Phải chuẩn bị báo cáo thẩm định tham khảo chéo đến đề cương thẩm định, bằng việc tóm tắt các kết quả thu được, bình luận về các sai lệch đã quan sát, và đưa ra kết luận thích hợp, bao gồm những thay đổi khuyến nghị để khắc phục khiếm khuyết.

12.23. Phải ghi chép và giải trình thích hợp những thay đổi so với đề cương thẩm định.

12.3. ***Đánh giá***

12.30. Trước khi bắt đầu hoạt động thẩm định quá trình, phải hoàn tất việc đánh giá phù hợp các hệ thống thiết bị và hệ thống phụ trợ chủ yếu. Việc đánh giá thường được thực hiện bằng cách tiến hành riêng lẻ hoặc kết hợp các hoạt động sau:

➢ Đánh giá thiết kế (DQ): hoạt động xác minh được ghi lại thành văn bản chứng minh thiết kế được đề nghị về nhà xưởng, tiện ích, thiết bị hoặc hệ thống phù hợp với mục đích dự định;

➢ Đánh giá lắp đặt (IQ): hoạt động xác minh được ghi lại thành văn bản chứng minh thiết bị hoặc hệ thống, khi lắp đặt hoặc sửa chữa phù hợp với thiết kế được duyệt, khuyến nghị của nhà sản xuất và/hoặc yêu cầu của người sử dụng;

➢ Đánh giá vận hành (OQ): hoạt động xác minh được ghi lại thành văn bản chứng minh thiết bị hoặc hệ thống, khi lắp đặt hoặc sửa chữa, vận hành như dự định trong toàn bộ khoảng vận hành dự kiến.

➢ Đánh giá hiệu năng (PQ): hoạt động xác minh được ghi lại thành văn bản chứng minh hệ thống thiết bị và hệ thống phụ trợ, khi kết nối với nhau, có thể thực hiện hiệu quả và lặp lại thông số kỹ thuật và phương pháp công nghệ đã phê duyệt.

12.4. ***Phương pháp thẩm định quy trình***

12.40. Thẩm định quy trình (PV) là bằng chứng bằng văn bản ghi nhận quy trình, được vận hành trong khoảng các thông số đã thiết lập, có thể thực hiện hiệu quả và lặp đi lặp lại để sản xuất một sản phẩm trung gian hoặc API đáp ứng tiêu chuẩn và thuộc tính chất lượng định trước.

12.41. Có ba phương pháp thẩm định. Thẩm định tiên lượng là phương pháp được ưu tiên nhất, nhưng cũng có những trường hợp ngoại lệ có thể sử dụng các phương pháp khác. Những phương pháp này và ứng dụng của chúng được liệt kê dưới đây.

12.42. Thông thường phải thực hiện thẩm định tiên lượng đối với tất cả các quy trình sản xuất API như quy định tại 12.12. Thẩm định tiên lượng một quy trình sản xuất API phải hoàn tất trước khi phân phối ra thị trường sản phẩm thuốc được sản xuất từ API đó.

12.43. Thẩm định đồng thời có thể thực hiện khi không thể có dữ liệu từ các tiến trình sản xuất lặp lại bởi chỉ có một số lượng lô API hạn chế đã sản xuất, các lô API sản xuất không thường xuyên, hoặc các lô API được sản xuất bởi một quy trình đã thẩm định, nay được sửa đổi. Trước khi hoàn thành thẩm định đồng thời, các lô có thể được xuất và sử dụng cho dược phẩm để phân phối trên thị trường trên cơ sở giám sát và thử nghiệm kỹ lưỡng lô API.

12.44. Chấp nhận việc thực hiện thẩm định hồi cứu đối với các quy trình ổn định đã có từ lâu, đã từng sử dụng mà không có thay đổi đáng kể về chất lượng của API do các thay đổi về nguyên liệu, thiết bị, hệ thống, cơ sở, hoặc quá trình sản xuất. Phương pháp thẩm định này có thể sử dụng khi:

1) Thuộc tính chất lượng quan trọng và các thông số quy trình trọng yếu đã được xác định;

2) Tiêu chí chấp nhận và các kiểm soát trong quá trình thích hợp đã được xác lập;

3) Không có sự cố đáng kể về quy trình/sản phẩm do các nguyên nhân khác ngoài lỗi của người vận hành hoặc sự cố thiết bị không liên quan đến sự phù hợp của thiết bị; và

4) Đã thiết lập được bản theo dõi về tỷ lệ của tạp chất trong API.

11.45. Các lô lựa chọn để thẩm định hồi cứu phải đại diện cho tất các các lô được sản xuất trong quá trình xem xét, bao gồm các lô không đạt tiêu chuẩn và phải đủ số lượng để chứng minh sự nhất quán của quy trình. Có thể kiểm tra mẫu lưu để có dữ liệu đánh giá hồi cứu quy trình.

12.5. ***Chương trình thẩm định quy trình***

12.50. Số lần thực hiện quy trình sản xuất để thẩm định nên tùy thuộc vào độ phức tạp của quy trình và tính nghiêm trọng của việc thay đổi quy trình đang xem xét. Đối với thẩm định tiên lượng và thẩm định đồng thời, phải sử dụng ba lô sản xuất thành công liên tiếp theo hướng dẫn, tuy nhiên có thể có những tình huống phải thực hiện thêm quy trình để đảm bảo chứng minh sự nhất quán của quy trình (ví dụ, các quy trình sản xuất API phức tạp hoặc quy trình sản xuất API với thời

gian hoàn thành kéo dài). Đối với thẩm định hồi cứu, thông thường phải kiểm tra dữ liệu từ mười đến ba mươi lô liên tiếp để đánh giá sự nhất quán của quy trình, nhưng có thể kiểm tra ít lô hơn nếu hợp lý.

12.51. Phải kiểm soát và theo dõi các thông số quá trình quan trọng trong suốt nghiên cứu thẩm định quy trình. Các thông số quá trình không liên quan đến chất lượng, chẳng hạn như các biến số kiểm soát nhằm giảm thiểu tiêu thụ năng lượng hoặc sử dụng thiết bị, không cần thiết đưa vào trong thẩm định quy trình.

12.52. Việc thẩm định quy trình phải xác nhận là mô tả tạp chất của từng API là trong giới hạn quy định. Mô tả tạp chất cần bằng hoặc hơn số liệu lịch sử và, nếu có thể, bản mô tả xác định trong phát triển quy trình hoặc cho tất cả các lô sử dụng trong nghiên cứu lâm sàng và độc tính chủ yếu.

12.6. ***Đánh giá định kỳ các hệ thống đã thẩm định***

12.60. Phải định kỳ đánh giá hệ thống và các quy trình để xác nhận là chúng vẫn hoạt động một cách hợp lý. Thường không phải tái thẩm định trong trường hợp không có những thay đổi đáng kể đối với hệ thống hoặc quy trình, và việc đánh giá chất lượng khẳng định là hệ thống hoặc quy trình đang sản xuất nguyên liệu đáp ứng tiêu chuẩn kỹ thuật một cách nhất quán.

12.7. ***Thẩm định vệ sinh***

12.70. Thông thường phải thẩm định quy trình vệ sinh. Nhìn chung, thẩm định vệ sinh phải chú ý đến các vị trí hoặc công đoạn của quá trình mà tạp nhiễm hoặc việc mang sang các chất gây ra nguy cơ lớn nhất đối với chất lượng API. Ví dụ, khi bắt đầu sản xuất có thể không cần thiết thẩm định quy trình vệ sinh thiết bị do dư lượng được loại bỏ bởi công đoạn tinh chế tiếp theo.

12.71. Việc thẩm định quy trình vệ sinh phải phản ánh biểu đồ sử dụng thiết bị thực tế. Nếu các API hoặc sản phẩm trung gian khác nhau được sản xuất trên cùng một thiết bị và việc vệ sinh thiết bị là cùng quy trình, phải chọn một mẫu đại diện của sản phẩm trung gian hoặc API để thẩm định vệ sinh. Việc lựa chọn này phải dựa trên độ hòa tan, mức độ khó làm vệ sinh và tính toán giới hạn dư lượng trên cơ sở hoạt lực, độc tính và độ bền vững.

12.72. Đề cương thẩm định vệ sinh phải mô tả thiết bị được làm vệ sinh, quy trình, vật liệu, mức độ làm sạch chấp nhận, các thông số giám sát và kiểm soát, và phương pháp phân tích. Đề cương cũng phải chỉ rõ loại mẫu phải thu được, cách lấy và dán nhãn.

12.73. Việc lấy mẫu phải bao gồm lấy bằng gạc, tráng rửa hoặc các phương pháp khác, khi thích hợp (ví dụ, chiết trực tiếp) để phát hiện cả dư lượng không hòa tan và dư lượng hòa tan. Phương pháp lấy mẫu sử dụng phải có khả năng đo lường định lượng mức dư lượng trên bề mặt thiết bị sau khi vệ sinh. Việc lấy mẫu bằng gạc có thể là không thực tế khi bề mặt tiếp xúc sản phẩm khó tiếp cận do thiết kế của thiết bị và/hoặc những hạn chế của phương pháp (ví dụ, mặt trong của các đường ống, ống truyền dẫn, thùng phản ứng có miệng nhỏ hoặc xử lý nguyên liệu độc, và thiết bị nhỏ phức tạp chẳng hạn như máy phun khí dung và máy sấy tầng sôi kích thước nhỏ).

12.74. Phải sử dụng phương pháp phân tích được thẩm định có đủ độ nhạy để phát hiện dư lượng hoặc chất gây nhiễm. Giới hạn phát hiện của mỗi phương pháp phân tích phải đủ nhạy để phát hiện mức dư lượng hoặc chất gây nhiễm chấp nhận đã quy định. Phải quy định mức độ phục hồi đạt được của phương pháp. Mức dư lượng phải thực tế, khả thi, có thể kiểm tra và dựa trên dư lượng có hại nhất. Giới hạn có thể đươc xác lập dựa trên kiến thức tối thiểu về dược lý học, độc chất học hoặc hoạt tính sinh lý của API hoặc thành phần có hại nhất của nó.

12.75. Nghiên cứu về vệ sinh/tẩy trùng thiết bị phải chú ý đến tạp nhiễm vi sinh vật và nội độc tố đối với quá trình khi có yêu cầu giảm tổng số vi sinh vật đếm được hoặc nội độc tố trong API, hoặc các quá trình khác mà tạp nhiễm có thể liên quan (ví dụ, sử dụng API không tiệt trùng để sản xuất các sản phẩm vô trùng).

12.76. Phải giám sát quy trình vệ sinh vào những khoảng thời gian thích hợp sau khi thẩm định để đảm bảo các quy trình này có hiệu quả khi sử dụng trong sản xuất thường quy. Có thể theo dõi tình trạng sạch của thiết bị bằng các thử nghiệm phân tích và kiểm tra trực quan, nếu khả thi. Kiểm tra bằng mắt có thể cho phép phát hiện lượng lớn tạp nhiễm tập trung trong một diện tích nhỏ mà có thể không phát hiện được bằng phương pháp lấy mẫu và/hoặc phân tích.

12.8. ***Thẩm định phương pháp phân tích***

12.80. Phải thẩm định phương pháp phân tích trừ khi phương pháp sử dụng có trong dược điển hoặc tiêu chuẩn tham khảo được công nhận liên quan khác. Tuy nhiên, sự phù hợp của tất cả các phương pháp thử nghiệm phải được xác nhận trong điều kiện sử dụng thực tế và được ghi chép.

12.81. Phải thẩm định các phương pháp bao gồm các tiêu chuẩn trong hướng dẫn phương pháp thẩm định và phân tích của ICH. Mức độ thẩm định phân tích

thực hiện phải phản ánh mục đích của việc phân tích và công đoạn của quá trình sản xuất API.

12.82. Phải xem xét đánh giá thích hợp thiết bị phân tích trước khi thẩm định phương pháp phân tích.

12.83. Phải lưu giữ hồ sơ đầy đủ về mọi thay đổi của phương pháp phân tích đã thẩm định. Hồ sơ này phải bao gồm lý do của việc sửa đổi và dữ liệu thích hợp để xác nhận rằng kết quả từ quy trình sửa đổi là chính xác và đáng tin cậy như phương pháp quy định.

13. Kiểm soát thay đổi

13.10. Phải thiết lập một hệ thống kiểm soát thay đổi chính thức để đánh giá tất cả những thay đổi có thể ảnh hưởng đến sản xuất và kiểm soát sản phẩm trung gian hoặc API.

13.11. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc xác định, tài liệu, đánh giá phù hợp, và phê duyệt những thay đổi đối với nguyên liệu, tiêu chuẩn, phương pháp phân tích, cơ sở, hệ thống phụ trợ, thiết bị (bao gồm phần cứng máy tính), các công đoạn chế biến, vật liệu dán nhãn và bao gói, và phần mềm máy tính.

13.12. Bất kỳ đề xuất nào về các thay đổi liên quan đến GMP, phải được đơn vị tổ chức thích hợp soạn thảo, xem xét, phê duyệt và được đơn vị chất lượng xem xét, phê chuẩn.

13.13. Phải đánh giá khả năng tác động của thay đổi được đề xuất đến chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API. Một quy trình phân loại có thể giúp xác định mức độ kiểm tra, thẩm định và tài liệu cần thiết để chứng minh những thay đổi về một quy trình đã thẩm định. Những thay đổi có thể được phân loại (ví dụ như, nhỏ hoặc lớn) tùy thuộc vào bản chất và mức độ của thay đổi, và ảnh hưởng có thể của những thay đổi này đến quá trình. Đánh giá khoa học phải quyết định kiểm tra và nghiên cứu thẩm định bổ sung nào là thích hợp để chứng minh cho việc thay đổi quy trình đã thẩm định.

13.14. Khi thực hiện những thay đổi đã được phê duyệt, phải có các biện pháp để đảm bảo rằng tất cả tài liệu bị ảnh hưởng bởi những thay đổi này đã được điều chỉnh.

13.15. Sau khi thực hiện thay đổi, phải có một đánh giá với lô đầu tiên được sản xuất hoặc kiểm tra theo sự thay đổi.

13.16. Phải đánh giá khả năng ảnh hưởng đến ngày thử lại hoặc hạn dùng đã xác lập đối với những thay đổi quan trọng. Nếu cần thiết, mẫu sản phẩm trung gian hoặc API được sản xuất bởi quá trình sửa đổi có thể được đưa vào chương trình thử độ ổn định cấp tốc và/hoặc có thể bổ sung vào chương trình theo dõi độ ổn định.

13.17. Phải thông báo cho các nhà sản xuất dạng bào chế hiện tại về những thay đổi về quy trình sản xuất và kiểm soát quá trình đã thiết lập có thể ảnh hưởng đến chất lượng của API.

14. Loại bỏ và sử dụng lại nguyên liệu

14.1. ***Loại bỏ***

14.10. Phải xác định tình trạng và biệt trữ sản phẩm trung gian và API không đạt tiêu chuẩn quy định. Những sản phẩm trung gian hoặc API này có thể được chế biến lại hoặc phục hồi như mô tả dưới đây. Phải ghi lại việc xử lý cuối cùng đối với nguyên liệu bị từ chối.

14.2. ***Chế biến lại***

14.20. Việc đưa một sản phẩm trung gian hoặc API, kể cả sản phẩm trung gian hoặc API không phù hợp với tiêu chuẩn trở lại quá trình và tái chế bằng cách lặp lại công đoạn kết tinh hoặc công đoạn thao tác vật lý hoặc hóa học thích hợp khác (ví dụ, chưng cất, lọc, sắc ký, xay) là một phần quy trình sản xuất đã quy định thường được coi là chấp nhận được. Tuy nhiên, nếu việc chế biến lại được sử dụng cho phần lớn của các lô thì việc chế biến lại này phải đưa vào như một phần của quy trình sản xuất chuẩn.

14.21. Việc kéo dài một công đoạn chế biến sau khi kiểm tra trong quá trình cho thấy công đoạn chưa hoàn thành thì được xem là một phần của quá trình bình thường. Đây không được coi là chế biến lại.

14.22. Việc đưa một nguyên liệu chưa phản ứng trở lại quá trình và lặp lại một phản ứng hóa học được coi là tái chế trừ khi điều này là một phần quy định của quy trình. Việc tái chế như vậy phải đánh giá cẩn thận trước để đảm bảo chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API không bị ảnh hưởng bất lợi do khả năng hình thành sản phẩm phụ và nguyên liệu phản ứng quá mức.

14.3. ***Tái chế***

14.30. Phải thực hiện điều tra nguyên nhân không phù hợp trước khi đưa ra quyết định phục hồi một lô không phù hợp tiêu chuẩn quy định.

14.31. Lô đã phục hồi phải được đánh giá, kiểm tra thích hợp, thử độ ổn định nếu đảm bảo, và tài liệu chứng minh là sản phẩm phục hồi có chất lượng tương đương sản phẩm được sản xuất bởi quy trình gốc. Thông thường, thẩm định đồng thời là phương pháp thẩm định thích hợp cho sản phẩm phục hồi. Thẩm định đồng thời chấp nhận đề cương xác định quy trình phục hồi được thực hiện như thế nào, và kết quả dự kiến. Nếu chỉ có một lô được phục hồi, thì có thể viết một báo cáo và xuất lô khi nhận thấy có thể chấp nhận.

14.32. Phải có quy trình để so sánh mô tả tạp chất của mỗi lô phục hồi với các lô được sản xuất theo quy trình quy định. Trường hợp phương pháp phân tích thường quy không đủ để mô tả lô phục hồi, phải sử dụng phương pháp bổ sung.

14.4. ***Phục hồi nguyên liệu và dung môi***

14.40. Việc phục hồi (ví dụ, từ dịch lọc hoặc dung dịch mẹ) chất phản ứng, sản phẩm trung gian hoặc API được coi là chấp nhận được, với điều kiện là quy trình hiện tại về phục hồi đã được phê duyệt và nguyên liệu phục hồi đáp ứng tiêu chuẩn phù hợp với mục đích sử dụng.

14.41. Dung môi có thể được phục hồi và tái sử dụng trong cùng quá trình hoặc quá trình khác, với điều kiện là quy trình phục hồi được kiểm tra và giám sát để đảm bảo dung môi đạt tiêu chuẩn phù hợp trước khi sử dụng lại hoặc pha trộn với nguyên liệu được chấp nhận khác.

14.42. Dung môi và chất phản ứng mới và được phục hồi có thể được kết hợp nếu việc thử nghiệm thỏa đáng cho thấy sự phù hợp của chúng đối với tất cả các quy trình sản xuất trong đó chúng có thể được sử dụng.

14.43. Phải ghi chép đầy đủ việc sử dụng dung dịch mẹ, dung môi phục hồi và các nguyên liệu phục hồi khác.

14.5. ***Hàng trả lại***

14.50. Sản phẩm trung gian hoặc API bị trả lại phải được xác định tình trạng và biệt trữ.

14.51. Nếu các điều kiện bảo quản hoặc vận chuyển sản phẩm trung gian hoặc API trước hoặc trong quá trình trả lại, hoặc tình trạng các thùng hàng bị quăng quật nghi ngờ về chất lượng, sản phẩm trung gian hoặc API phải được tái chế, phục hồi hoặc hủy bỏ thích hợp.

14.52. Phải lưu giữ hồ sơ sản phẩm trung gian hoặc API trả lại. Hồ sơ mỗi lần trả lại phải bao gồm:

➢ Tên và địa chỉ của người nhận

➢ Số lô và số lượng sản phẩm trung gian hoặc API trả lại

➢ Lý do trả lại

➢ Việc sử dụng hoặc hủy bỏ sản phẩm trung gian hoặc API trả lại.

15. Khiếu nại và thu hồi

15.10. Mọi khiếu nại liên quan đến chất lượng, dù bằng miệng hoặc bằng văn bản, phải được ghi nhận và điều tra theo một quy trình bằng văn bản.

15.11. Hồ sơ khiếu nại phải bao gồm:

➢ Tên và địa chỉ của người khiếu nại;

➢ Tên (và chức vụ, nếu có) và số điện thoại của người trình khiếu nại;

➢ Loại khiếu nại (bao gồm cả tên và số lô của API);

➢ Ngày nhận được khiếu nại;

➢ Hành động thực hiện ban đầu (gồm ngày tháng và danh tính của người thực hiện hành động);

➢ Các hành động thực hiện tiếp theo;

➢ Phản hồi cho người khiếu nại đầu tiên (gồm ngày gửi trả lời); và

➢ Quyết định cuối cùng về lô hoặc mẻ sản phẩm trung giạn hoặc API.

15.12. Hồ sơ khiếu nại phải được giữ lại để đánh giá xu hướng, tần suất liên quan đến sản phẩm, và mức độ nghiêm trọng với quan điểm nhằm đưa ra biện pháp khắc phục bổ sung tức thì, nếu thích hợp.

15.13. Phải có quy trình bằng văn bản xác định các trường hợp phải xem xét thu hồi một sản phẩm trung gian hoặc API.

15.14. Quy trình thu hồi phải chỉ rõ ai phải tham gia vào đánh giá thông tin, việc thu hồi được triển khai như thế nào, những ai phải được thông báo về thu hồi, và phải xử lý nguyên liệu thu hồi như thế nào.

15.15. Trong trường hợp tình trạng nghiêm trọng hoặc có khả năng đe dọa đến tính mạng, phải thông báo cho cơ quan quản lý địa phương, quốc gia hoặc quốc tế.

16. Nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm phòng thí nghiệm)

16.10. Tất cả các nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm các phòng thí nghiệm) phải tuân thủ quy định của GMP trong Hướng dẫn này. Phải quan tâm đặc biệt để phòng ngừa nhiễm chéo và để cung cấp cho truy xuất nguồn gốc.

16.11. Bên hợp đồng phải đánh giá các nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm các phòng thí nghiệm) để đảm bảo các hoạt động diễn ra tại cơ sở hợp đồng phù hợp với GMP.

16.12. Phải có hợp đồng bằng văn bản được phê chuẩn hoặc thỏa thuận chính thức giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng trong đó xác định chi tiết trách nhiệm về GMP, bao gồm các biện pháp về chất lượng, của mỗi bên.

16.13. Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng kiểm tra cơ sở của bên nhận hợp đồng về việc tuân thủ GMP.

16.14. Trường hợp cho phép hợp đồng phụ, bên nhận hợp đồng không được chuyển giao cho bên thứ ba các công việc ủy thác cho mình trong hợp đồng mà không có sự đánh giá và phê duyệt thỏa thuận trước của bên hợp đồng.

16.15. Phải lưu giữ và có sẵn hồ sơ sản xuất và thí nghiệm tại cơ sở hoạt động diễn ra.

16.16. Không được thực hiện những thay đổi về quy trình, thiết bị, phương pháp kiểm tra, tiêu chuẩn hoặc các điều kiện khác của hợp đồng trừ khi bện hợp đồng đã được thông báo và chấp thuận việc thay đổi.

17. Các đại lý, môi giới, buôn bán, phân phối, đóng gói lại và dán nhãn lại

17.1. ***Áp dụng***

17.10. Mục này áp dụng cho bất kỳ bên nào khác ngoài nhà sản xuất gốc có thể kinh doanh và/hoặc sở hữu, đóng gói lại, dán nhãn lại, phân phối hoặc tồn trữ một API hoặc sản phẩm trung gian.

17.11. Tất cả các đại lý, môi giới, thương nhân, nhà đóng gói lại và dán nhãn lại phải tuân thủ theo quy định GMP tại Hướng dẫn này.

17.2. ***Truy xuất nguồn gốc của API và sản phẩm trung gian đã phân phối***

17.20. Các đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải cung cấp khả năng truy xuất đầy đủ nguồn gốc của API và sản phẩm trung gian mà mình phân phối. Phải lưu giữ và có sẵn các tài liệu bao gồm:

- Danh tính nhà sản xuất gốc
- Địa chỉ của nhà sản xuất gốc
- Đơn đặt hàng
- Vận đơn (tài liệu vận chuyển)

➢ Tài liệu tiếp nhận

➢ Tên hoặc tên được đặt của API hoặc sản phẩm trung gian

➢ Số lô của nhà sản xuất

➢ Hồ sơ vận chuyển và phân phối

➢ Tất cả các Phiếu kiểm nghiệm xác thực, bao gồm Phiếu kiểm nghiệm của nhà sản xuất gốc

➢ Ngày thử lại hoặc ngày hết hạn

17.3. ***Quản lý chất lượng***

17.30. Đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải thiết lập, ghi chép và thực hiện một hệ thống kiểm soát chất lượng hiệu quả, như quy định tại Mục 2.

17.4. ***Đóng gói lại, dán nhãn lại và lưu giữ API và sản phẩm trung gian***

17.40. Việc đóng gói lại, dán nhãn lại và lưu giữ API và sản phẩm trung gian phải thực hiện với các kiểm soát GMP thích hợp, như được quy định trong hướng dẫn này để tránh lẫn lộn hay mất nhận dạng hoặc độ tinh khiết của API hoặc sản phẩm trung gian.

17.41. Việc đóng gói lại phải thực hiện trong điều kiện môi trường thích hợp để tránh tạp nhiễm và nhiễm chéo.

17.5. ***Độ ổn định***

17.50. Phải tiến hành nghiên cứu độ ổn định để khẳng định hạn dùng hoặc ngày thử lại đã định nếu API hoặc sản phẩm trung gian được đóng gói lại trong bao bì khác với bao bì sử dụng của nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian.

17.6. Truyền đạt thông tin

17.60. Đại lý, môi giới, nhà phân phối, đóng gói lại, hoặc dán nhãn lại phải truyền đạt tất cả thông tin về chất lượng hoặc quy chế nhận được từ nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian cho khách hàng, và từ khách hàng tới nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian.

17.61. Đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại khi cung cấp API hoặc sản phẩm trung gian cho khách hàng phải cung cấp tên của nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc và số lô cung cấp.

17.62. Đại lý cũng phải cung cấp danh tính của nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc cho cơ quan quản lý theo yêu cầu. Nhà sản xuất gốc có thể

phản hồi trực tiếp cho cơ quan quản lý hoặc thông qua các đại lý ủy quyền, tùy thuộc vào mối quan hệ pháp lý giữa đại lý ủy quyền và nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc (trong ngữ cảnh này "ủy quyền" đề cập đến ủy quyền của nhà sản xuất).

17.63. Phải đáp ứng hướng dẫn cụ thể về Phiếu kiểm nghiệm tại Mục 11.4.

17.7. ***Xử lý khiếu nại và thu hồi***

17.70. Đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải lưu giữ hồ sơ khiếu nại và thu hồi của tất cả khiếu nại và thu hồi theo quy định tại Mục 15.

17.71. Trường hợp cho phép, đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải cùng với nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc xem xét đơn khiếu nại để quyết định có phải triển khai thêm biện pháp với các khách hàng khác có thể nhận được API hoặc sản phẩm trung gian này, hay với cơ quan quản lý, hoặc cả hai. Phải tiến hành điều tra nguyên nhân khiếu nại hoặc thu hồi và được một bên thích hợp thực hiện và ghi chép.

17.72. Trường hợp khiếu nại liên quan đến nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc, hồ sơ lưu giữ của đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải bao gồm phản hồi nhận được từ nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc (gồm ngày tháng và thông tin được cung cấp).

17.8. ***Xử lý hàng trả lại***

17.80. Hàng trả lại phải xử lý theo quy định tại Mục 14.52. Đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải lưu giữ tài liệu về API và sản phẩm trung gian trả lại.

18. Hướng dẫn cụ thể về sản xuất API bằng cách nuôi cấy tế bào/lên men

18.1. ***Quy định chung***

18.10. Mục đích của mục 18 là nhằm đề cập đến các kiểm soát đặc biệt đối với API hoặc sản phẩm trung gian được sản xuất bằng cách nuôi cấy tế bào hoặc lên men sử dụng các sinh vật tự nhiên hoặc tái tổ hợp và chưa bao gồm đầy đủ trong các mục trước. Mục này không phải là một Mục độc lập. Nói chung, các nguyên tắc GMP trong các mục khác của tài liệu này phải được áp dụng. Phải lưu ý rằng nguyên tắc lên men của quy trình "cổ điển" sản xuất các phân tử nhỏ và của quy trình sử dụng sinh vật tái tổ hợp và không tái tổ hợp để sản xuất protein và/hoặc

polypeptide là giống nhau, dù rằng mức độ kiểm soát sẽ có sự khác biệt. Trên thực tế, mục này sẽ đề cập đến các khác biệt đó. Nói chung, mức độ kiểm soát đối với các quy trình công nghệ sinh học được sử dụng để sản xuất protein và polypeptide là cao hơn so với quy trình lên men cổ điển.

18.11. Thuật ngữ "quy trình công nghệ sinh học" (công nghệ sinh học) đề cập đến việc sử dụng các tế bào hoặc sinh vật đã được tạo ra hoặc biến đổi DNA tái tổ hợp, lai tạo hoặc công nghệ khác để sản xuất API. API được sản xuất bằng công nghệ sinh học thường gồm các chất trọng lượng phân tử cao, chẳng hạn như protein và polypeptide, được hướng dẫn cụ thể trong Mục này. Một số API có trọng lượng phân tử thấp, như các kháng sinh, amino acid, vitamin và cacbonhydrate cũng có thể được sản xuất bởi công nghệ DNA tái tổ hợp. Mức độ kiểm soát đối với các loại API này là tương tự như sử dụng cho quá trình lên men cổ điển.

18.12. Thuật ngữ "lên men cổ điển" đề cập đến các quy trình sử dụng vi sinh vật tồn tại trong tự nhiên và/hoặc được biến đổi bởi các phương pháp thông thường để sản xuất API (ví dụ, chiếu xạ hoặc đột biến hóa học). API sản xuất bằng "lên men cổ điển" thường là các sản phẩm trọng lượng phân tử thấp chẳng hạn như các kháng sinh, amino acid, vitamin và cacbonhydrate.

18.13. Việc sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian từ nuôi cấy tế bào hoặc lên men liên quan đến các quá trình sinh học như cấy tế bào hoặc chiết xuất và tinh chế nguyên liệu từ sinh vật sống. Phải Lưu ý rằng có thể có thêm những công đoạn quy trình, chẳng hạn như biến đổi lý hóa, là một phần của quy trình sản xuất. Các nguyên liệu sử dụng (thành phần môi trường, chất đệm) có thể giúp khả năng phát triển của chất gây nhiễm vi sinh vật. Tùy thuộc vào nguồn, phương pháp pha chế và mục đích sử dụng của API hoặc sản phẩm trung gian, có thể cần thiết kiểm soát mức độ nhiễm vi sinh vật, nhiễm virus, và/hoặc nội độc tố trong quá trình sản xuất và giám sát quy trình tại công đoạn thích hợp.

18.14. Phải thiết lập các kiểm soát thích hợp tại các công đoạn sản xuất để đảm bảo chất lượng sản phẩm trung gian và/hoặc API. Khi mà Hướng dẫn này bắt đầu ở công đoạn nuôi cấy tế bào/lên men, các công đoạn trước đó (ví dụ, lập ngân hàng tế bào) phải được thực hiện dưới sự kiểm soát quá trình thích hợp. Hướng dẫn này bao gồm nuôi cấy tế bào/lên men tại thời điểm một lọ ngân hàng tế bào được lấy ra để sử dụng trong sản xuất.

18.15. Phải sử dụng các kiểm soát thiết bị và môi trường thích hợp để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm. Tiêu chí chấp nhận về chất lượng của môi trường và tần suất giám sát phải tùy thuộc vào công đoạn sản xuất và điều kiện sản xuất (hở, kín, hoặc hệ thống kín).

18.16. Nhìn chung, việc kiểm soát quy trình phải chú ý đến:

➢ Duy trì ngân hàng tế bào làm việc (nếu thích hợp);

➢ Cấy mầm và mở rộng nuôi cấy thích hợp;

➢ Kiểm soát các thông số hoạt động chủ yếu trong quá trình lên men/nuôi cấy tế bào;

➢ Giám sát quá trình về khả năng sống và phát triển của tế bào (đối với hầu hết quy trình nuôi cấy tế bào) và năng suất khi thích hợp;

➢ Các quy trình thu hoạch và tinh chế, loại bỏ các tế bào, mảnh vụn tế bào và thành phần môi trường trong khi bảo vệ sản phẩm trung gian hoặc API khỏi tạp nhiễm (đặc biệt vi sinh vật tự nhiên) và giảm chất lượng.

➢ Giám sát mức độ ô nhiễm vi sinh vật và mức nội độc tố, khi cần thiết tại các công đoạn thích hợp của sản xuất; và

➢ Vấn đề an toàn virus như mô tả trong Hướng dẫn Q5A của ICH (Đánh giá an toàn virus của chế phẩm công nghệ sinh học dẫn xuất từ các dòng tế bào có nguồn gốc từ người hoặc động vật).

18.17. Phải chứng minh việc loại bỏ các thành phần môi trường, các protein tế bào chủ, các tạp chất khác của quy trình, tạp chất và chất gây nhiễm liên quan đến sản phẩm, khi cần.

18.2. ***Bảo quản ngân hàng tế bào và lưu trữ hồ sơ***

18.20. Phải hạn chế để chỉ người có thẩm quyền được tiếp cận ngân hàng tế bào.

18.21. Ngân hàng tế bào phải được lưu giữ trong điều kiện bảo quản được thiết kế để duy trì khả năng sống và ngăn ngừa tạp nhiễm.

18.22. Phải lưu giữ hồ sơ sử dụng các lọ từ ngân hàng tế bào và điều kiện bảo quản.

18.23. Phải định kỳ theo dõi ngân hàng tế bào để xác định phù hợp cho sử dụng, khi cần.

18.24. Xem Hướng dẫn Q5D của ICH (Nguồn gốc và đặc tính của chất nền nuôi cấy tế bào sử dụng trong sản xuất chế phẩm công nghệ sinh học/Chế phẩm sinh học) để thảo luận đầy đủ hơn về ngân hàng tế bào.

18.3. ***Nuôi cấy/Lên men tế bào***

18.30. Phải sử dụng hệ thống kín khi việc đưa thêm chất nền tế bào, môi trường, chất đệm, khí vô trùng là cần thiết, nếu có thể. Nếu việc cấy ở bình ban đầu hoặc chuyển và thêm vào sau đó (môi trường, chất đệm) trong các bình hở, phải có các kiểm soát và quy trình để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm.

18.31. Trường hợp chất lượng của API có thể bị ảnh hưởng bởi nhiễm vi sinh vật, các thao tác sử dụng bình hở phải thực hiện trong tủ an toàn sinh học hoặc môi trường được kiểm soát tương tự.

18.32. Nhân viên phải mặc áo choàng thích hợp và có biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi xử lý môi trường.

18.33. Các thông số hoạt động chủ yếu (ví dụ, nhiệt độ, pH, tốc độ khuấy, bổ sung khí, áp suất) phải được giám sát để đảm bảo sự nhất quán với quy định của quy trình. Phải theo dõi khả năng sống, phát triển của tế bào (đối với hầu hết quy trình nuôi cấy tế bào), và năng suất khi thích hợp. Các thông số chủ yếu sẽ thay đổi từ quy trình này sang quy trình khác, và đối với lên men cổ điển, có thể không phải theo dõi một số thông số (ví dụ, khả năng sống của tế bào).

18.34. Phải làm sạch và tiệt trùng thiết bị nuôi cấy tế bào sau khi sử dụng. Thiết bị lên men phải được làm sạch, sát trùng hoặc tiệt trùng, khi thích hợp.

18.35. Môi trường nuôi cấy phải được tiệt trùng trước khi sử dụng khi thích hợp để bảo vệ chất lượng của API.

18.36. Phải có quy trình thích hợp để phát hiện tạp nhiễm và quyết định hướng thực hiện hành động. Các quy trình này phải bao gồm việc xác định tác động của tạp nhiễm lên sản phẩm và quy trình khử nhiễm thiết bị và trả chúng về điều kiện được sử dụng trong lô tiếp theo. Phải xác định sinh vật ngoại lai quan sát được trong quá trình lên men khi phù hợp và phải đánh giá tác động của chúng đến chất lượng sản phẩm, nếu cần thiết. Kết quả đánh giá này phải được xem xét trong việc xác định nguyên liệu sản xuất.

18.37. Hồ sơ về các sự cố tạp nhiễm phải được lưu giữ.

18.38. Thiết bị dùng chung (nhiều sản phẩm), khi thích hợp có thể kiểm tra thêm đảm bảo sạch sau khi vệ sinh giữa các đợt sản xuất sản phẩm để giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo.

18.4. ***Thu hoạch, tách chiết và tinh chế***

18.40. Công đoạn thu hoạch, hoặc là để loại các tế bào, thành phần tế bào hoặc để thu thập các thành phần tế bào sau khi phá vỡ, phải được thực hiện trong thiết bị và khu vực được thiết kế nhằm giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm.

18.41. Quy trình thu hoạch và tinh chế là loại bỏ hoặc bất hoạt sinh vật sản xuất, mảnh vỡ tế bào và thành phần môi trường (mặc dù đã giảm thiểu sự phân hủy, tạp nhiễm và giảm chất lượng) phải thích hợp để đảm bảo sản phẩm trung gian hoặc API được phục hồi có chất lượng phù hợp.

18.42. Tất cả các thiết bị phải được vệ sinh đúng cách, và sát trùng sau khi sử dụng, nếu cần. Có thể sử dụng để sản xuất nhiều lô liên tục mà không phải vệ sinh nếu chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API không bị ảnh hưởng.

18.43. Nếu sử dụng hệ thống hở, phải thực hiện tinh chế trong điều kiện môi trường thích hợp cho việc bảo vệ chất lượng sản phẩm.

18.44. Các kiểm soát bổ sung, chẳng hạn như sử dụng nhựa sắc ký riêng hoặc kiểm tra thêm chỉ tiêu, có thể thích hợp nếu thiết bị được sử dụng cho nhiều sản phẩm.

18.5. ***Công đoạn loại/bất hoạt Virus***

18.50. Xem Hướng dẫn Q5A của ICH (Đánh giá an toàn virus của chế phẩm công nghệ sinh học dẫn xuất từ các dòng tế bào có nguồn gốc từ người hoặc động vật) để có thông tin cụ thể hơn.

18.51. Công đoạn loại virus và bất hoạt virus là công đoạn xử lý chủ yếu đối với một số quy trình và phải được thực hiện trong khoảng các thông số đã thẩm định của chúng.

18.52. Phải có các biện pháp phòng ngừa thích hợp để ngăn chặn việc nhiễm virus tiềm tàng từ các công đoạn loại/bất hoạt tiền virus tới hậu virus. Do đó, việc chế biến hở c phải thực hiện trong các khu vực tách biệt với các hoạt động chế biến khác và có hệ thống xử lý không khí riêng biệt.

18.53. Thường không được sử dụng cùng thiết bị cho các công đoạn tinh chế khác nhau. Tuy nhiên, nếu sử dụng cùng thiết bị thì phải vệ sinh và tẩy trùng thiết bị thích hợp trước khi sử dụng lại. Phải có sự phòng ngừa thích hợp để ngăn chặn khả năng mang virus từ công đoạn trước đó sang (ví dụ, qua thiết bị hoặc môi trường).

19. API sử dụng trong thử lâm sàng

19.1. ***Quy định chung***

19.10. Không phải tất cả kiểm soát trong các mục trước của Hướng dẫn này là phù hợp cho việc sản xuất một API mới để sử dụng trong quá trình nghiên cứu phát triển của nó. Mục 19 cung cấp hướng dẫn cụ thể duy nhất cho những trường hợp này.

19.11. Các kiểm soát sử dụng trong sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng phải phù hợp với giai đoạn phát triển của sản phẩm thuốc chứa API. Các quy trình chế biến và kiểm tra phải linh hoạt để cung cấp những thay đổi, như hiểu biết về quy trình nâng lên và việc thử nghiệm lâm sàng sản phẩm thuốc tiến triển từ giai đoạn tiền lâm sàng sang các giai đoạn lâm sàng. Một khi việc phát triển thuốc đạt đến giai đoạn mà API được sản xuất để sử dụng trong sản phẩm thuốc dành cho thử lâm sàng, nhà sản xuất phải đảm bảo là API được sản xuất tại cơ sở phù hợp, sử dụng các quy trình sản xuất và kiểm soát thích hợp để đảm bảo chất lượng của API.

19.2. ***Chất lượng***

19.20. Phải áp dụng khái niệm GMP phù hợp trong sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng với cơ chế phê duyệt thích hợp cho mỗi lô.

19.21. Phải quy định một đơn vị chất lượng độc lập với sản xuất để chấp nhận hay từ chối mỗi lô API sử dụng trong thử lâm sàng.

19.22. Một số chức năng kiểm tra thường do đơn vị chất lượng thực hiện có thể được thực hiện trong các đơn vị tổ chức khác.

19.23. Các biện pháp chất lượng phải bao gồm một hệ thống để kiểm tra nguyên liệu, vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, và API.

19.24. Phải đánh giá các vấn đề về quy trình và chất lượng.

19.25. Việc dán nhãn API dành cho thử lâm sàng phải được kiểm soát thích hợp và phải xác định nguyên liệu là để sử dụng cho nghiên cứu.

19.3. ***Thiết bị và hệ thống tiện ích***

19.30. Trong tất cả các giai đoạn phát triển lâm sàng, bao gồm cả việc sử dụng nhà xưởng/hệ thống tiện ích và phòng thí nghiệm có quy mô nhỏ để sản xuất các lô API sử dụng trong thử lâm sàng, phải có các quy trình để đảm bảo là thiết bị được hiệu chuẩn, sạch sẽ và phù hợp với mục đích sử dụng.

19.31. Quy trình sử dụng cơ sở phải đảm bảo là nguyên liệu được xử lý sao cho giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo.

19.4. ***Kiểm tra nguyên liệu***

19.40. Nguyên liệu sử dụng trong sản xuất API dùng thử lâm sàng phải được đánh giá bằng cách thử nghiệm, hoặc có phiếu phân tích của nhà cung cấp và phải thử định tính. Khi một nguyên liệu được coi là nguy hiểm, phải có đủ phân tích của nhà cung cấp.

19.41. Trong một số trường hợp, có thể xác định sự phù hợp của nguyên liệu trước khi sử dụng trên cơ sở chấp nhận các phản ứng ở quy mô nhỏ (nghĩa là bằng kiểm tra sử dụng) hơn là chỉ thử nghiệm phân tích.

19.5. ***Sản xuất***

19.50. Việc sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng phải được ghi lại trong sổ tay phòng thí nghiệm, hồ sơ lô hoặc phương tiện thích hợp khác. Những tài liệu này phải bao gồm thông tin về sử dụng nguyên liệu, thiết bị, quy trình sản xuất, và các nhận xét khoa học.

19.51. Sản lượng dự kiến có thể dao động nhiều ít so với sản lượng dự kiến sử dụng trong quá trình thương mại. Việc điều tra sự khác nhau về sản lượng là không yêu cầu.

19.6. ***Thẩm định***

19.60. Việc thẩm định đối với quy trình sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng thường không phù hợp, khi một lô API duy nhất được sản xuất, hoặc những thay đổi quy trình trong quá trình phát triển API gây cho việc tái tạo lô khó khăn hoặc không chính xác. Sự kết hợp các kiểm tra, hiệu chuẩn, và đánh giá thiết bị khi thích hợp sẽ đảm bảo chất lượng API trong giai đoạn phát triển này.

19.61. Phải tiến hành thẩm định quy trình theo Mục 12 khi các lô được sản xuất cho sử dụng thương mại, ngay cả khi các lô này được sản xuất trên quy mô thử nghiệm hoặc quy mô nhỏ.

19.7. ***Các thay đổi***

19.70. Những thay đổi có thể xảy ra trong quá trình phát triển, khi sự hiểu biết và quy mô sản xuất được nâng lên. Mỗi một thay đổi về sản xuất, tiêu chuẩn kỹ thuật, hoặc quy trình kiểm tra phải được ghi chép đầy đủ.

19.8. ***Kiểm tra của phòng thí nghiệm***

19.80. Mặc dù phương pháp phân tích thực hiện để đánh giá lô API để thử lâm sàng có thể chưa được thẩm định, chúng phải có cơ sở khoa học.

19.81. Phải có một hệ thống để lưu giữ các mẫu dự trữ của tất cả các lô. Hệ thống này phải đảm bảo mỗi mẫu dự trữ đủ số lượng, được lưu giữ một thời gian dài thích hợp sau khi phê duyệt, chấm dứt hoặc ngừng một áp dụng.

19.82. Việc ghi ngày hết hạn và ngày thử lại quy định tại Mục 11.6 áp dụng đối với API sử dụng trong thử lâm sàng hiện có. Đối với API mới, thường không áp dụng Mục 11.6 trong giai đoạn đầu của thử lâm sàng.

19.9. ***Tài liệu***

19.90. Phải có một hệ thống để đảm bảo thông tin thu được trong quá trình phát triển và sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng được ghi chép và có sẵn.

19.91. Việc phát triển và thực hiện các phương pháp phân tích sử dụng để hỗ trợ xuất lô API sử dụng trong thử lâm sàng phải được ghi chép phù hợp.

19.92. Phải sử dụng một hệ thống để lưu giữ hồ sơ sản xuất, kiểm soát và các tài liệu. Hệ thống này phải đảm bảo là hồ sơ và tài liệu được lưu giữ một thời gian dài thích hợp sau khi phê duyệt, chấm dứt hoặc ngưng một áp dụng.

20. Giải thích thuật ngữ

Tiêu chí chấp nhận

Các gới hạn, khoảng hoặc hệ đo lường khác bằng số để chấp nhận các kết quả thử nghiệm.

Hoạt chất dược dụng (API) (hoặc dược chất)

Bất kỳ chất hoặc hỗn hợp các chất dự định sẽ được sử dụng trong sản xuất một sản phẩm thuốc và rằng, khi sử dụng trong sản xuất thuốc, sẽ trở thành một thành phần hoạt chất của sản phẩm thuốc. Các chất này nhằm cung cấp hoạt tính dược lý hoặc tác động trực tiếp khác trong chẩn đoán, chữa bệnh, giảm nhẹ, điều trị hoặc phòng bệnh hoặc tác động đến cấu trúc và chức năng của cơ thể.

Nguyên liệu ban đầu của API

Một nguyên liệu, sản phẩm trung gian, hoặc API được sử dụng để sản xuất một API và được gắn như một phần kết cấu quan trọng vào cấu trúc của API. Một Nguyên liệu Ban đầu của API có thể là một vật phẩm thương mại, một nguyên liệu

được mua từ một hoặc nhiều nhà cung cấp theo hợp đồng hoặc thỏa thuận thương mại, hay sản xuất nội bộ. Nguyên liệu Ban đầu của API thường có cấu trúc và đặc tính hóa học xác định.

Lô (hoặc Mẻ)

Một lượng nguyên liệu xác định được sản xuất trong một quá trình hoặc một loạt quá trình do đó được dự kiến sẽ đồng nhất trong giới hạn quy định. Trong trường hợp sản xuất liên tục, một lô có thể tương ứng với một phần xác định của quá trình sản xuất. Cỡ lô có thể được định bởi một số lượng xác định hoặc số lượng được sản xuất trong khoảng thời gian nhất định.

Số lô (hoặc Số mẻ)

Một sự kết hợp độc nhất các con số, chữ cái, và/hoặc ký hiệu nhận dạng môt lô (hoặc mẻ) và từ đó có thể xác định lịch sử sản xuất và phân phối.

Mức độ nhiễm vi sinh vật

Mức độ và loại (ví dụ, có thể độc hoặc không) vi sinh vật có thể hiện diện trong nguyên liệu, nguyên liệu ban đầu của API, sản phẩm trung gian hoặc API. Mức độ nhiễm vi sinh vật sẽ không được coi là nhiễm trừ khi mức này đã bị vượt quá hoặc đã phát hiện sinh vật độc xác định.

Hiệu chuẩn

Việc chứng minh dụng cụ hoặc thiết bị đưa ra kết quả trong giới hạn quy định bằng cách so sánh với kết quả đưa ra bởi một chuẩn đối chiếu hoặc chuẩn liên kết trong một khoảng đo lường thích hợp.

Hệ thống máy tính

Một nhóm các thành phần cứng và phần mềm kết hợp, được thiết kế và lắp đặt để thực hiện một chức năng hoặc nhóm chức năng cụ thể.

Hệ thống sử dụng máy tính

Một quá trình hoặc hoạt động tích hợp với hệ thống máy tính.

Tạp nhiễm

Việc đưa các tạp chất không mong muốn về hóa học hay vi sinh vật hoặc chất lạ vào hoặc lên một nguyên liệu, sản phẩm trung gian, hoặc API trong quá trình sản xuất, lấy mẫu, đóng gói hay đóng gói lại, bảo quản và vận chuyển.

Nhà sản xuất hợp đồng

Một nhà sản xuất thực hiện một số hoạt động sản xuất nhân danh nhà sản xuất gốc.

Tiêu chí

Các mô tả quy định về công đoạn của quy trình, điều kiện của quy trình, kiểm tra, hoặc thông số hay khoản mục liên quan khác phải được kiểm tra trong các tiêu chí định trước để đảm bảo là API đáp ứng tiêu chuẩn.

Nhiễm chéo

Việc nhiễm một nguyên liệu hoặc sản phẩm với nguyên liệu hoặc sản phẩm khác.

Độ lệch

Sự lệch khỏi hướng dẫn hoặc tiêu chuẩn quy định đã phê duyệt.

Sản phẩm thuốc (Thuốc)

Dạng bào chế trong bao bì trực tiếp cuối cùng dành cho tiếp thị (Tham khảo Q1A).

Dược chất

Xem Hoạt chất dược dụng.

Hạn sử dụng (Ngày hết hạn)

Ngày được ghi trên bao bì/nhãn của một API ấn định thời gian trong khoảng đó API được dự kiến sẽ vẫn giữ trong tiêu chuẩn tuổi thọ xác lập nếu được bảo quản trong điều kiện xác định, và sau đó nó không được dùng.

Tạp chất

Bất kỳ thành phần không mong muốn nào có trong sản phẩm trung gian hoặc API.

Mô tả tạp chất

Bản mô tả các tạp chất được hay không được phát hiện có trong API.

Kiểm soát trong quá trình (hoặc kiểm soát quá trình)

Các kiểm tra thực hiện trong quá trình sản xuất để theo dõi và để điều chỉnh quy trình và/hoặc để đảm bảo là sản phẩm trung gian hoặc API phù hợp với tiêu chuẩn, nếu thích hợp,.

Sản phẩm trung gian

Một chất được tạo ra trong các công đoạn chế biến API mà phải qua sự biến đổi phân tử hoặc tinh chế tiếp theo trước khi trở thành API. Sản phẩm trung gian có thể được tách chiết hoặc không tách chiết. (Lưu ý: Hướng dẫn này chỉ đề cập đến những sản phẩm trung gian được sản xuất sau thời điểm mà công ty đã xác định là tại đó việc sản xuất API bắt đầu).

Mẻ

Xem lô.

Số mẻ

Xem Số lô.

Sản xuất (Manufacture)

Tất cả các hoạt động nhận nguyên liệu, sản xuất, đóng gói, đóng gói lại, dán nhãn, dán nhãn lại, kiểm tra chất lượng, xuất, tồn trữ và phân phối API và các kiểm soát liên quan.

Nguyên liệu (Material)

Một thuật ngữ chung dùng để chỉ các nguyên vật liệu (nguyên liệu ban đầu, các thuốc thử, dung môi), phụ gia chế biến, sản phẩm trung gian, API và vật liệu bao gói và dán nhãn.

Dung dịch mẹ

Chất lỏng còn lại sau quá trình kết tinh hoặc tách chiết. Dung dịch mẹ có thể chứa các nguyên liệu không phản ứng, sản phẩm trung gian, mức của API và/hoặc các tạp chất. Dung dịch mẹ có thể được sử dụng để chế biến tiếp.

Vật liệu bao gói

Các vật liệu nhằm bảo vệ sản phẩm trung gian hoặc API trong quá trình bảo quản và vận chuyển.

Quy trình

Một văn bản mô tả các thao tác được thực hiện, các phòng ngừa và các biện pháp được áp dụng trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến việc sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API.

Phụ gia chế biến

Các nguyên liệu, trừ dung môi, được sử dụng như một phụ gia trong sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API mà không tham gia vào phản ứng hóa học hay sinh học (ví dụ, chất trợ lọc, các bon hoạt tính, v.v..).

Kiểm soát quá trình

Xem Kiểm soát trong quá trình.

Sản xuất (Production)

Tất cả các hoạt động liên quan đến việc điều chế một API từ khi nhận nguyên liệu qua quá trình chế biến và đóng gói API.

Đánh giá

Hoạt động chứng minh và bằng văn bản là hệ thống thiết bị hoặc thiết bị phụ trợ được lắp đặt đúng, làm việc một cách chuẩn xác và thực sự đưa đến kết quả mong đợi. Đánh giá là một phần của thẩm định, nhưng các bước đánh giá riêng lẻ không cấu thành quá trình thẩm định.

Đảm bảo chất lượng (QA)

Toàn bộ các kế hoạch tổ chức được thực hiện với mục đích đảm bảo rằng tất cả API có chất lượng đạt yêu cầu và hệ thống chất lượng được duy trì.

Kiểm tra chất lượng

Việc kiểm tra và thử nghiệm là các tiêu chuẩn được đáp ứng.

Đơn vị chất lượng

Một đơn vị của tổ chức độc lập với sản xuất thực hiện cả nhiệm vụ đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng. Đơn vị chất lượng có thể theo hình thức tách riêng các đơn vị QA và QC hoặc một đơn vị hoặc nhóm duy nhất, tùy thuộc vào quy mô và cơ cấu của tổ chức.

Biệt trữ

Tình trạng nguyên liệu được cách ly vật lý hoặc bằng phương tiện hữu hiệu khác trong khi chờ quyết định chấp nhận hoặc từ chối.

Nguyên liệu (Raw Material)

Một thuật ngữ chung dùng để chỉ nguyên liệu ban đầu, các thuốc thử và dung môi dự định để sử dụng trong sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API.

Chất chuẩn đối chiếu sơ cấp

Một chất đã được chứng minh là một nguyên liệu đáng tin cậy có độ tinh khiết cao bởi một loạt các thử nghiệm phân tích. Chất chuẩn này có thể là: (1) có được từ một nguồn chính thức được công nhận, hoặc (2) được điều chế bằng cách tổng hợp độc lập, hoặc (3) thu được từ nguyên liệu sản xuất có độ tinh khiết cao hiện có, hoặc (4) được pha chế bằng cách tinh chế tiếp tục nguyên liệu sản xuất hiện có.

Chất chuẩn đối chiếu thứ cấp

Một chất có chất lượng và độ tinh khiết xác định, được chứng minh bằng cách so sánh với một chuẩn đối chiếu sơ cấp, được sử dụng như một chuẩn đối chiếu cho phân tích thí nghiệm thường quy.

Chế biến lại

Việc đưa một sản phẩm trung gian hoặc API, bao gồm sản phẩm trung gian hoặc API không phù hợp với tiêu chuẩn, trở lại quá trình và lặp lại công đoạn kết tinh hoặc công đoạn thao tác vật lý hoặc hóa học thích hợp khác (ví dụ, chưng cất, lọc, sắc ký, xay) là một phần quy định của quy trình sản xuất. Việc tiếp tục một công đoạn quá trình sau khi thử nghiệm kiểm soát trong quá trình cho thấy công đoạn chưa hoàn thành thì được coi là một phần của quy trình bình thường, và không phải là chế biến lại.

Ngày kiểm tra lại

Là ngày mà nguyên liệu phải được kiểm tra lại để đảm bảo là nó vẫn phù hợp để sử dụng.

Phục hồi

Việc đưa một sản phẩm trung gian hoặc API không đạt tiêu chuẩn vào một hoặc nhiều công đoạn chế biến khác với quy định của quy trình sản xuất để thu được sản phẩm trung gian hoặc API có chất lượng chấp nhận (ví dụ, kết tinh lại với dung môi khác).

Chữ ký (ký tên)

Xem định nghĩa ký tên.

Ký tên (chữ ký)

Sự ghi chép riêng biệt của người thực hiện một hoạt động hoặc đánh giá cụ thể. Ghi chép này có thể là chữ viết tắt, chữ ký viết tay đầy đủ, con dấu cá nhân, hoặc chữ ký điện tử an toàn và được chứng thực.

Dung môi

Một chất lỏng vô cơ hoặc hữu cơ được sử dụng làm phương tiện để pha chế dung dịch hoặc hỗn dịch trong sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API.

Tiêu chuẩn

Một danh mục các thử nghiệm tham chiếu tới quy trình phân tích, và các tiêu chí chấp nhận thích hợp đó là các giới hạn, khoảng hoặc tiêu chí khác bằng số đối

với thử nghiệm đã mô tả. Tiêu chuẩn xác định một bộ tiêu chí mà nguyên liệu phải phù hợp để được coi là có thể chấp nhận cho mục đích sử dụng. "Phù hợp với tiêu chuẩn" có nghĩa là nguyên liệu, khi thử theo quy trình phân tích, sẽ đáp ứng tiêu chí chấp nhận.

Thẩm định

Một chương trình bằng văn bản cung cấp sự đảm bảo ở mức cao rằng quy trình, phương pháp hoặc hệ thống sẽ tạo ra một kết quả nhất quán đáp ứng tiêu chí chấp nhận xác định trước.

Đề cương thẩm định

Một kế hoạch bằng văn bản nêu rõ cách thực hiện thẩm định và xác định tiêu chí chấp nhận. Ví dụ, đề cương về một quy trình sản xuất xác định thiết bị chế biến, thông số/khoảng vận hành quá trình chủ yếu, đặc tính sản phẩm, việc lấy mẫu, thu thập số liệu thử nghiệm, số lần thực hiện thẩm định, và kết quả thử nghiệm chấp nhận được.

Sản lượng dự kiến

Lượng nguyên liệu hoặc tỷ lệ phần trăm sản lượng lý thuyết dự đoán tại các giai đoạn thích hợp của quá trình sản xuất dựa trên số liệu thí nghiệm, quy mô sản xuất thử hoặc số liệu sản xuất.

Sản lượng lý thuyết

Lượng được sản xuất tại các công đoạn thích hợp của quá trình sản xuất, dựa trên lượng nguyên liệu sử dụng, trong trường hợp không có các tổn thất hoặc lỗi trong sản xuất thực tế.

Phần III
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC SINH HỌC

Các chữ viết tắt

AEFI phản ứng có hại sau tiêm chủng
ATMP dược phẩm điều trị hiện đại
BCG bacille Calmette-Guérin
GMP thực hành tốt sản xuất
HEPA hệ thống lọc không khí hiệu năng cao
HVAC hệ thống sưởi, thông gió và điều hòa không khí
IgE immunoglobulin E
mAb kháng thể đơn dòng
MCB ngân hàng tế bào đầu dòng/gốc
MSL mẻ giống đầu dòng/gốc
MVS giống vi-rút đầu dòng/gốc
NRA cơ quan quản lý quốc gia
PDL population doubling level
PQR đánh giá chất lượng sản phẩm
PQS hệ thống chất lượng dược phẩm
QRM quản lý nguy cơ đối với chất lượng
rDNA DNA tái tổ hợp
SPF sạch bệnh
TSE bệnh nhũn não truyền nhiễm
WCB ngân hàng tế bào sản xuất
WSL mẻ giống sản xuất
WVS giống vi-rút sản xuất

1. Giới thiệu

Chế phẩm sinh học phần lớn được xác định bằng nguồn gốc nguyên liệu và phương pháp sản xuất. Các chế phẩm sinh học có nguồn gốc từ các tế bào, mô hoặc vi sinh vật vì vậy thừa hưởng tính biến thiên của các nguyên liệu sống. Do tính chất đặc biệt phức tạp của các hoạt chất trong chế phẩm sinh học nên rất khó xác định chính xác các đặc tính của các hoạt chất này nếu chỉ sử dụng phương pháp kiểm nghiệm hóa lý thông thường và các hoạt chất này có thể không đồng nhất giữa các lần pha chế và/hoặc các lô. Do đó, phải đặc biệt lưu ý khi sản xuất chế phẩm sinh học để duy trì tính ổn định chất lượng sản phẩm.

Tài liệu này được ban hành để làm cơ sở cho việc xây dựng các hướng dẫn thực hành tốt sản xuất chế phẩm sinh học.

2. Phạm vi áp dụng

Hướng dẫn này áp dụng cho việc sản xuất, kiểm tra chất lượng chế phẩm sinh học - từ nguyên liệu đầu vào và sản phẩm trung gian (bao gồm lô chủng, ngân hàng tế bào và các sản phẩm trung gian) đến thành phẩm.

Các quy trình sản xuất trong phạm vi của tài liệu này bao gồm:

- Nuôi cấy các chủng vi sinh vật và tế bào eukaryotic;

- Chiết xuất các chất từ mô sinh học, bao gồm cả mô người, mô động vật, mô thực vật và nấm;

- Các kỹ thuật tái tổ hợp DNA (rDNA);

- Các kỹ thuật lai tế bào;

- Nhân giống vi sinh trong phôi hoặc động vật.

Chế phẩm sinh học được sản xuất theo các quy trình này bao gồm kháng nguyên gây dị ứng, kháng nguyên, vắc xin, một số hooc-môn, cytokines, kháng thể đơn dòng (mAbs), các enzym, các huyết thanh miễn dịch từ động vật, các sản phẩm từ quá trình lên men (bao gồm cả các sản phẩm có nguồn gốc từ rDNA), sinh phẩm chẩn đoán dùng làm thuốc thử trên cơ thể sống (in vivo) và các sinh phẩm điều trị hiện đại (ATMPs) được sử dụng, v.d. trong liệu pháp gen và liệu pháp tế bào.

Đối với các chế phẩm có nguồn gốc từ máu, các thành phần của máu và huyết tương để sử dụng trong điều trị áp dụng hướng dẫn của WHO đối với Thực hành tốt sản xuất thuốc sinh học là dẫn xuất của máu và huyết tương người.

Việc sản xuất các dược phẩm theo quy trình sản xuất trên thì phải tuân thủ các hướng dẫn này.

Việc pha chế thuốc nghiên cứu để sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng phải theo các nguyên tắc cơ bản về GMP đã nêu tại hướng dẫn này và các hướng dẫn liên quan về GMP khác của WHO. Tuy nhiên, một số yêu cầu khác (như thẩm định quy trình và thẩm định phương pháp phân tích) có thể được hoàn thành trước khi cấp phép lưu hành.

Các sản phẩm sinh học cụ thể khác (chẳng hạn như vắc xin) phải tuân thủ các tài liệu liên quan khác của WHO và đặc biệt là các khuyến cáo nhằm đảm bảo chất lượng, an toàn hiệu quả của sản phẩm

Bảng 1 việc áp dụng hướng dẫn này dựa theo nguy cơ (lưu ý bảng này chỉ mang tính minh họa).

Bảng 1. Phạm vi áp dụng của tài liệu hiện hành (minh họa)					
Loại và nguồn nguyên liệu	**Ví dụ về sản phẩm**	**Áp dụng tài liệu này cho các bước sản xuất**			
1. Nguồn động, thực vật: không chuyển gen	Heparins, insulin, enzymes, proteins, chiết xuất chất gây dị ứng, ATMPs, huyết thanh miễn dịch động vật	Tập hợp các loại cây, bộ phận của cây, mô hoặc dịch	Cắt, trộn và/ hoặc bào chế ban đầu	Phân lập và tinh chế	Pha chế và đóng lọ
2. Vi-rút hoặc vi khuẩn/lên men/ nuôi cấy tế bào	Vắc xin vi-rút hoặc vi khuẩn, enzymes, proteins	Thiết lập và duy trì ngân hàng tế bào gốc (MCB), ngân hàng tế bào sản xuất (WCB), lô giống gốc (MSL)/ Giống vi-rút gốc (MVS), lô giống sản xuất (WSL)/giống vi-rút sản xuất (WVS)	Nuôi cấy tế bào và/hoặc lên men	Bất hoạt (nếu có), phân lập và tinh chế	Pha chế và đóng lọ
3. Lên men bằng công nghệ sinh học/nuôi cấy tế bào	Các sản phẩm tái tổ hợp, mAbs, allergens, vaccines, liệu pháp gien (vectors virus hoặc không virus, plasmids)	Thiết lập và duy trì MCB, WCB, MSL, WSL	Nuôi cấy tế bào và/hoặc lên men	Phân lập, tinh chế và biến đổi	Pha chế và đóng lọ
4. Nguồn động vật: chuyển gen	Proteins tái tổ hợp, ATMPs	Ngân hàng gốc giống chuyển gen và ngân hàng sản xuất giống chuyển gen	Thu thập, cắt, trộn và/hoặc sơ chế	Phân lập, tinh chế và biến đổi	Pha chế và đóng lọ

5. Nguồn thực vật: chuyển gen	Proteins tái tổ hợp, vắc xin, ATMPs	Ngân hàng gốc giống chuyển gen và ngân hàng sản xuất giống chuyển gen	Trồng và/hoặc thu hoạch	Chiết xuất ban đầu, phân lập, tinh chế và biến đổi	Pha chế và đóng lọ
6. Nguồn từ con người	Enzymes, hormones từ nước tiểu	Thu dịch	Trộn và/hoặc sơ bộ	Phân lập và tinh chế	Pha chế và đóng lọ
7. Nguồn từ con người và/hoặc động vật	Liệu pháp gien: Tế bào biến đổi gien	Hiến tặng, mua và thử nghiệm mô/tế bào ban đầu *	Sản xuất vector, tinh chế và bào chế.	Biến đổi gien tế bào ngoài cơ thể sống Xây dựng MCB, WCB hoặc kho tế bào.	Pha chế và đóng lọ.
	Liệu pháp tế bào soma	Hiến tặng, mua và thử nghiệm mô/tế bào ban đầu *	Thiết lập và duy trì MCB, WCB, kho tế bào sơ cấp.	Phân lập, nuôi cấy tế bào, tinh chế và kết hợp với các thành phần vô bào.	Pha chế, hỗn và đóng lọ.
	Các sản phẩm áp dụng kỹ thuật mô	Hiến tặng, mua và thử nghiệm mô/tế bào ban đầu *	Bào chế sơ bộ, phân lập và lọc, Xây dựng và duy trì MCB, WCB, kho tế bào tiên phát.	Phân lập, nuôi cấy tế bào, tinh chế và kết hợp với các thành phần vô bào.	Pha chế, hỗn và đóng lọ.

* Hướng dẫn GMP, như mô tả trong tài liệu này, không được áp dụng cho bước này. Có thể áp dụng các quy định, yêu cầu, khuyến cáo và/hoặc hướng dẫn khác của quốc gia nếu cơ quan quản lý thấy cần thiết.

MCB = ngân hàng tế bào gốc; MSL = lô giống gốc; MVS = giống vi-rút gốc; WCB = ngân hàng tế bào sản xuất; WSL = lô giống sản xuất; WVS = giống vi-rút sản xuất.

3. Thuật ngữ

Ngoài các thuật ngữ được định nghĩa trong tài liệu *Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất dược phẩm: các nguyên tắc chính của Tổ chức Y tế thế giới* và *Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất dược phẩm vô trùng của Tổ chức Y tế thế giới* (WHO) thì các định nghĩa dưới đây được áp dụng cho các thuật ngữ sử dụng trong tài liệu này (Các thuật ngữ này có thể có các nghĩa khác nhau trong các tài liệu khác).

Các tác nhân ngoại lai: là các vi sinh vật tạp nhiễm trong quá trình nuôi cấy tế bào, từ nguyên liệu ban đầu hoặc trong quá trình sản xuất, bao gồm vi khuẩn, nấm mốc, mycoplasmas/spiroplasmas, mycobacteria, rickettsia, protozoa, ký sinh trùng, các tác nhân truyền bệnh nhũn não (TSE) và các loại vi-rút. Nguồn gốc của các tạp nhiễm này có thể phát sinh từ chính dòng tế bào, hay các nguyên liệu thô được sử dụng trong môi trường nuôi cấy để nhân tế bào (trong lưu trữ, trong sản xuất hay trong chính từng nguyên liệu thô), môi trường, con người, thiết bị hoặc bất cứ đâu.

Tác nhân gây dị ứng: là một phân tử có khả năng gây ra kháng thể immunoglobulin E (IgE) và/hoặc phản ứng dị ứng tuýp I.

Kháng thể: là các protein do các tế bào lympho-B sản sinh ra một cách tự nhiên và gắn với các kháng nguyên đặc hiệu. Các kháng thể sử dụng công nghệ tái tổ hợp rDNA cũng có thể được sản xuất với các dòng tế bào thường trực khác. Các kháng thể có thể được chia thành hai loại chính - kháng thể đơn dòng và kháng thể đa dòng - dựa trên những đặc điểm khác biệt cơ bản trong phương pháp sản xuất. Chúng còn được gọi là immunoglobulins.

Kháng nguyên: là các chất (ví dụ như độc tố, các protein ngoại lai, vi khuẩn, mô tế bào và nọc độc) có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

Axenic: là hỗn dịch nuôi cấy chỉ có duy nhất một vi sinh vật, không bị tạp nhiễm bởi bất kỳ vi sinh vật nào khác.

Mức độ nhiễm vi sinh vật (Bioburden): là mức độ và chủng loại vi sinh vật (có hại hoặc không) xuất hiện trong các nguyên liệu thô, môi trường nuôi cấy, các chất sinh học, các sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm. Nó được coi là tạp nhiễm khi mức độ và/hoặc chủng loại vi sinh vật vượt quá các tiêu chuẩn kỹ thuật.

Nguy cơ sinh học: là bất kỳ nguyên liệu sinh học nào được coi là nguy hại đối với con người và/hoặc môi trường.

Nguyên liệu đầu sinh học: là các nguyên liệu có nguồn gốc sinh học, nó đánh dấu bước khởi đầu của quá trình sản xuất thuốc, được mô tả trong giấy phép lưu hành sản phẩm hoặc hồ sơ xin cấp phép lưu hành sản phẩm, và từ đó sẽ thu được hoạt chất theo cách trực tiếp (v.d. từ huyết tương, dịch phúc mạc và phổi bò) hoặc theo cách gián tiếp (v.d. các dịch tế bào, các tế bào chủ/tế bào sản sinh vec-tơ, trứng và các chủng vi-rút).

Nhóm nguy cơ an toàn sinh học: là bao hàm các điều kiện ngăn chặn cần thiết để xử lý an toàn các vi sinh vật liên quan đến các mối nguy hiểm khác nhau, được sắp xếp từ nguy cơ thuộc Nhóm 1 (nhóm nguy cơ thấp nhất, không có nguy cơ hoặc nguy cơ thấp đối với cá nhân và cộng đồng và không gây bệnh) đến nguy cơ thuộc Nhóm 4 (nhóm nguy cơ cao nhất, rủi ro hoặc nguy cơ cao đối với cá nhân và cộng đồng, thường gây bệnh trầm trọng và có khả năng lây lan mà không có sẵn biện pháp dự phòng hoặc điều trị).

Sản xuất theo chiến dịch: là việc sản xuất liên tục một loạt các mẻ/lô của cùng một sản phẩm hoặc sản phẩm trung gian trong một khoảng thời gian xác định, tuân thủ nghiêm ngặt theo các biện pháp kiểm soát đã được chấp nhận trước khi chuyển sang một sản phẩm khác hoặc loại huyết thanh khác. Các sản phẩm khác nhau không được sản xuất cùng lúc nhưng có thể được sản xuất trên cùng thiết bị.

Ngân hàng tế bào: là một tập hợp các dụng cụ chứa phù hợp có chứa thành phần đồng nhất và được lưu trữ trong điều kiện xác định. Mỗi đơn vị chứa này đại diện cho một số lượng hỗn dịch tế bào thuần nhất.

Nuôi cấy tế bào: là quá trình mà theo đó các tế bào không còn được sắp xếp thành các mô và được nuôi cấy *in vitro* trong các điều kiện xác định và có kiểm soát. Việc nuôi cấy tế bào được tiến hành và xử lý trong các điều kiện axenic nhằm bảo đảm một môi trường nuôi cấy tinh khiết không có mặt của vi sinh vật tạp nhiễm.

Tế bào lưu trữ: là các tế bào nguyên phát được nhân lên về số lượng để được đạt nồng độ nhất định, sau đó được sử dụng như nguyên liệu đầu để sản xuất một số giới hạn lô sản phẩm thuốc có nguồn gốc tế bào.

Biện pháp ngăn chặn: là khái niệm về việc sử dụng một quy trình, thiết bị, con người, phụ trợ, hệ thống và/hoặc nhà xưởng để ngăn chặn sản phẩm, bụi hoặc các chất tạp nhiễm của một khu vực nhằm mục đích không cho các chất này thâm nhập vào khu vực khác và/hoặc thoát ra ngoài.

Nuôi cấy liên tục: là quá trình mà theo đó sự phát triển của các tế bào được duy trì bằng cách định kỳ thay thế một phần tế bào và môi trường nuôi cấy sao cho không có pha trễ hoặc pha bão hòa.

Chiến lược kiểm soát: là một tập hợp các biện pháp kiểm soát đã định trước xuất phát từ hiểu biết về sản phẩm và về quá trình sản xuất hiện tại nhằm bảo đảm hiệu suất quá trình sản xuất và chất lượng sản phẩm. Các kiểm soát này có thể bao gồm các thông số và các thuộc tính liên quan đến hoạt chất, các nguyên liệu thành phẩm và các thành phần của thành phẩm; điều kiện vận hành nhà xưởng, trang thiết bị; các kiểm soát trong quá trình sản xuất, các tiêu chuẩn kỹ thuật của thành phẩm cùng các phương pháp liên quan và tần suất theo dõi và kiểm soát.

Tạp nhiễm chéo: là tình trạng tạp nhiễm của nguyên liệu đầu, sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm với nguyên liệu đầu khác, sản phẩm khác trong quá trình sản xuất. Ở các khu sản xuất nhiều sản phẩm việc tạp nhiễm chéo có thể xuất hiện trong toàn bộ quá trình sản xuất, từ khâu sản xuất ngân hàng tế bào gốc (MCB) và ngân hàng tế bào sản xuất (WCB) đến thành phẩm.

Chuyên dụng: là nhà xưởng khu sản xuất, con người, thiết bị hoặc phụ kiện của thiết bị chỉ sử dụng sản xuất cho một sản phẩm cụ thể hoặc một nhóm các sản phẩm đã xác định có mức độ nguy cơ tương tự nhau.

Khu chuyên dụng: là khu có thể nằm trong cùng tòa nhà hoặc một khu khác nhưng được tách biệt bằng hàng rào vật lý. Ví dụ như có riêng các lối vào, nhân viên và hệ thống xử lý không khí riêng biệt. Khu này cũng được gọi là "khu khép kín" trong các tài liệu về GMP khác.

Tế bào hỗ trợ: là các tế bào được sử dụng trong nuôi cấy đồng thời nhằm duy trì các tế bào gốc đa tiềm năng. Đối với việc nuôi cấy tế bào gốc phôi người, lớp hỗ trợ điển hình bao gồm nguyên bào sợi phôi chuột hoặc các nguyên bào sợi phôi người đã được xử lý để ngăn các tế bào gốc này phân chia.

Thành phẩm: là dạng bào chế cuối cùng đã trải qua tất cả các công đoạn của quá trình sản xuất, kể cả đóng gói trong bao bì cuối cùng và dán nhãn. Nó còn được gọi với các tên "dạng bào chế hoàn thiện", "dược phẩm" hay "sản phẩm cuối cùng" trong các tài liệu khác.

Sự lên men: là việc duy trì hoặc nhân lên của các tế bào vi khuẩn *in vitro* (thiết bị lên men). Quá trình lên men được vận hành và phát triển trong các điều kiện axenic nhằm bảo đảm môi trường nuôi cấy tinh khiết không có mặt các vi sinh vật tạp nhiễm.

Thu hoạch: là quy trình mà theo đó các tế bào bao gồm toàn tế bào hoặc nước nổi thô có chứa các thành phần hoạt chất chưa tinh khiết được thu hồi.

Tế bào lai: là dòng tế bào vĩnh cửu giải phóng ra kháng thể (đơn dòng) mong muốn. Chúng thường được hình thành khi lai giữa các tế bào bạch cầu lympho-B với các tế bào khối u.

Bất hoạt: là việc loại bỏ hoặc giảm khả năng gây bệnh của vi sinh vật hoặc giải độc của độc tố tới một giới hạn chấp nhận được bằng cách biến đổi hóa học hoặc vật lý.

Ngân hàng tế bào gốc (MCB): là một số lượng các tế bào đặc trưng từ động vật hoặc từ nguồn khác, thu được từ tế bào bằng cách nhân đôi (PDL) hoặc cấy chuyển, sau đó được phân chia vào nhiều chai và bảo quản trong các điều kiện xác định. MCB được chuẩn bị từ một một hỗn hợp đồng nhất các tế bào. Trong một số trường hợp, ví dụ như tế bào biến đổi gien, MCB có thể được sản xuất từ một clone tế bào chọn lọc đã được tạo ra trong các điều kiện xác định. Tuy nhiên, MCB không được là tế bào vô tính. MCB được sử dụng để sản xuất ngân hàng tế bào sản xuất (WCB).

Kháng thể đơn dòng (mAbs): Là nhóm kháng thể đồng nhất, được nhân bản từ một tế bào lympho hoặc bằng công nghệ tái tổ hợp và gắn với một epitope.

Hệ thống chất lượng dược phẩm (PQS): là hệ thống quản lý được một cơ sở dược sử dụng để định hướng và kiểm soát các hoạt động liên quan đến chất lượng của cơ sở mình.

Kháng thể đa dòng: là các kháng thể thu được từ một loạt các Clone của tế bào lympho. Chúng được sản sinh trong cơ thể người và động vật để đáp ứng với các epitope trên hầu hết các phân tử "không tự thân/ ngoại lai".

Biện pháp ngăn chặn sơ cấp: là hệ thống rào cản nhằm ngăn chặn tác nhân sinh học phát tán ra ngay tại môi trường làm việc. Hệ thống này bao gồm việc sử dụng các thùng kín hoặc tủ an toàn sinh học cùng với các quy trình vận hành an toàn.

Quản lý nguy cơ chất lượng (QRM): là một quá trình dùng để đánh giá kiểm soát, trao đổi thông tin và xem xét các rủi ro về chất lượng một cách có hệ thống các dược phẩm trong toàn bộ vòng đời của sản phẩm.

Mẫu tham chiếu: là mẫu của một lô nguyên liệu đầu, nguyên liệu đóng gói, sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm được bảo quản với mục đích phục vụ việc phân tích khi cần trong suốt tuổi thọ của lô sản phẩm liên quan.

Mẫu lưu: là mẫu của một đơn vị đóng gói hoàn chỉnh được lấy từ một lô thành phẩm. Mẫu được bảo quản phục vụ mục đích nhận dạng (ví dụ: cách trình bày, đóng gói, tình trạng nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng, số lô và hạn sử dụng) khi cần trong suốt tuổi thọ của lô sản phẩm liên quan.

Lô chủng: là số lượng các tế bào hoặc vi-rút sống thu được từ mẻ nuôi cấy đơn (mặc dù không nhất thiết là vô tính), có thành phần đồng nhất và được phân chia và bảo quản trong các dụng cụ chứa phù hợp để sản xuất các sản phẩm trong tương lai hoặc là trực tiếp hoặc thông qua một hệ thống lô chủng. Các thuật ngữ phát sinh sau đây được sử dụng trong tài liệu này - **chủng gốc (MSL):** là một mẻ hoặc ngân hàng tế bào hoặc vi-rút dùng để sản xuất vắcxin trong tương lai. MSL đại diện cho một tập hợp các tế bào, vi-rút hoặc vi khuẩn có thành phần đồng nhất với các đặc tính đã được biết. Nó cũng còn được gọi là "chủng vi-rút gốc" (MVS) đối với vi-rút, "ngân hàng gốc", "kháng nguyên gốc" hay "ngân hàng chuyển gen gốc" trong các tài liệu khác; và **chủng sản xuất (WSL):** là một tế bào hay vi-rút hay vi khuẩn có nguồn gốc từ MSL được nuôi cấy dưới các điều kiện xác định và được sử dụng để bắt đầu quá trình sản xuất từng mẻ vắcxin. Nó còn được gọi là "chủng vi-rút sản xuất" (WVS) đối với các chủng vi-rút, "ngân hàng chủng sản xuất", "kháng nguyên giống sản xuất" hay "ngân hàng chuyển gen sản xuất" trong các tài liệu khác.

Không mang tác nhân gây bệnh (Sạch bệnh, SPF): là thuật ngữ dùng để chỉ các động vật hoặc nguyên liệu lấy từ động vật (như gà, phôi, trứng, hay nuôi cấy tế bào) thu được từ các quần thể động vật (ví dụ: bầy hoặc đàn) không mang mầm bệnh đặc hiệu và được sử dụng để sản xuất hay để kiểm soát chất lượng chế phẩm sinh học. Các bầy hay đàn như vậy được định nghĩa là nhóm các động vật có chung môi trường và có người chăm sóc riêng không tiếp xúc với các nhóm mang mầm bệnh.

Nguyên liệu đầu: là bất kỳ chất nào có chất lượng xác định được sử dụng trong sản xuất dược phẩm, trừ nguyên liệu đóng gói. Trong nội dung tài liệu sản xuất chế phẩm sinh học này, các ví dụ về nguyên liệu đầu có thể bao gồm các chất chống đông, tế bào hỗ trợ, các thuốc thử, môi trường nuôi cấy, các chất đệm, huyết thanh, các cytokines, các yếu tố tăng trưởng và các axit amin.

Chuyển gen: nghĩa là một vi sinh vật có chứa một gen lạ trong thành phần gen thông thường của nó để biểu thị các nguyên liệu dược sinh học.

Vắcxin: là một chế phẩm có chứa các kháng nguyên có khả năng gây đáp ứng miễn dịch chủ động nhằm phòng ngừa, cải thiện hoặc điều trị các bệnh truyền nhiễm.

Ngân hàng tế bào sản xuất (WCB): là một số lượng các tế bào từ động vật hoặc từ nguồn khác đã được biết đặc tính, thu được từ một MCB theo công nghệ PDL hoặc từ cấy chuyển, được chia vào nhiều dụng cụ chứa và bảo quản trong các điều kiện xác định. WCB được chuẩn bị từ hỗn dịch đồng nhất của 1 nhóm tế bào (thường là MCB). Mỗi đợt nuôi cấy sử dụng một hay nhiều lọ chứa WCB.

4. Các nguyên tắc và lưu ý chung

Việc sản xuất chế phẩm sinh học phải được thực hiện theo các nguyên tắc GMP cơ bản. Vì vậy, các nội dung mà tài liệu này đề cập đến phải được coi là nội dung bổ sung cho các nội dung được đưa ra trong *Hướng dẫn hiện hành của WHO về thực hành tốt sản xuất dược phẩm: các nguyên tắc cơ bản,* các hướng dẫn và kiến nghị chuyên sâu liên quan cũng như các tài liệu khác của WHO liên quan cụ thể đến việc sản xuất và kiểm soát chế phẩm sinh học do Ủy ban Chuyên gia về Tiêu chuẩn hóa chế phẩm sinh học của WHO xây dựng.

Việc sản xuất, kiểm soát và quản lý các hoạt chất sinh học và thành phẩm sinh học đòi hỏi phải cân nhắc và thận trọng do các phát sinh từ chính bản chất của các sản phẩm này và từ các quá trình của chúng. Không giống với các dược phẩm thông thường được sản xuất bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa lý vốn có độ ổn định cao, việc sản xuất các hoạt chất và thành phẩm sinh học có sự tham gia của quá trình và nguyên liệu sinh học như nuôi cấy tế bào hoặc chiết xuất từ sinh vật sống. Vì các quá trình sinh học này có thể bộc lộ tính biến thiên vốn có nên phạm vi và tính chất của chính các sản phẩm cũng có thể biến thiên. Do đó, các nguyên tắc quản lý nguy cơ chất lượng đặc biệt quan trọng đối với nhóm nguyên liệu này và các nguyên tắc này phải được áp dụng để xây dựng chiến lược kiểm soát cho tất cả các công đoạn của quá trình sản xuất nhằm giảm thiểu khả năng biến đổi và giảm thiểu cơ hội tạp nhiễm và nhiễm chéo.

Các nguyên liệu và các điều kiện xử lý trong các quá trình nuôi cấy được thiết kế để tạo điều kiện cho các tế bào và vi sinh vật đích phát triển - chính vì vậy mà các tác nhân vi sinh vật ngoại lai tạp nhiễm cũng có cơ hội để tăng sinh. Hơn thế nữa, nhiều chế phẩm sinh học bị giới hạn khả năng chịu đựng với kỹ thuật tinh chế nào đó, đặc biệt là đối với quy trình có công đoạn bất hoạt hoặc loại bỏ các tác nhân vi-rút ngoại lai tạp nhiễm. Thiết kế của các quy trình, trang thiết bị, khu sản xuất, phụ trợ, các điều kiện bào chế và việc bổ sung các dung dịch đệm và thuốc

thử, lấy mẫu và đào tạo cho người thực hiện phải được quan tâm nhằm giảm thiểu các trường hợp kiểu như tạp nhiễm. Các tiêu chuẩn kỹ thuật đưa ra trong các hướng dẫn và kiến nghị của WHO sẽ xác định liệu và ở giai đoạn nào của quá trình sản xuất thì các chất và các nguyên liệu có thể có một mức độ gánh nặng sinh học xác định hoặc phải được vô trùng. Tương tự, việc sản xuất phải đảm bảo ổn định với các tiêu chuẩn kỹ thuật khác nêu trong các hồ sơ tóm tắt sản phẩm, giấy phép lưu hành sản phẩm hoặc hồ sơ phê duyệt thử nghiệm lâm sàng (v.d. số lượng các thế hệ (được biểu thị bằng số lần nhân đôi hoặc số lần cấy chuyển) giữa lô chủng hoặc ngân hàng tế bào và thành phẩm).

Nhiều nguyên liệu sinh học (như vi khuẩn và vi-rút sống giảm độc lực) không thể áp dụng biện pháp tiệt trùng cuối bằng nhiệt, ga hay bức xạ. Hơn nữa, một vài sản phẩm như vắcxin sống và vắcxin sử dụng chất hấp phụ (v.d. bacille Calmette-Guérin (vắcxin BCG) hoặc vắcxin tả không thể áp dụng biện pháp tiệt trùng bằng các quy trình lọc. Đối với các sản phẩm axenic này, việc sản xuất phải được thực hiện một cách vô khuẩn nhằm giảm thiểu việc đưa thêm các tác nhân tạp nhiễm vào các khâu mà không thể loại bỏ được khả năng tạp nhiễm tiềm ẩn khỏi quá trình sản xuất. Phải tham khảo các tài liệu liên quan của WHO về việc thẩm định các bước sản xuất cụ thể như loại bỏ hay bất hoạt vi-rút. Các biện pháp mạnh nhằm kiểm soát và giám sát môi trường và, trong trường hợp khả thi, các hệ thống làm sạch và khử trùng tại chỗ, cùng với việc sử dụng các hệ thống kín có thể làm giảm đáng kể nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo ngẫu nhiên.

Kiểm soát thường bao gồm các kỹ thuật phân tích sinh học, chúng vốn dễ biến thiên hơn nhiều so với các thử nghiệm xác định bằng hóa lý. Việc kết hợp giữa khả năng biến thiên của nguyên liệu đầu với các thay đổi tiềm ẩn trong quá trình sản xuất chế phẩm sinh học cũng đòi hỏi phải chú trọng về với tính ổn định trong quá trình sản xuất. Đây là mối quan tâm đặc biệt vì phải có sự gắn kết giữa tính nhất quán với các hồ sơ thử nghiệm lâm sàng ban đầu mà trong đó đã thể hiện rõ tính an toàn và hiệu quả của sản phẩm. Vì vậy, một quy trình sản xuất đủ chặt chẽ là cốt yếu và các kiểm soát trong quá trình đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong việc sản xuất các hoạt chất sinh học và chế phẩm sinh học y tế.

Do nguy cơ hiện hữu trong sản xuất và thao tác xử lý các vi sinh vật gây bệnh và dễ lây truyền trong quá trình sản xuất và kiểm nghiệm các nguyên liệu sinh học nên GMP phải ưu tiên an toàn đối với đối tượng sử dụng chế phẩm sinh học, an toàn cho con người trong quá trình thực hiện và bảo vệ môi trường.

Những lưu ý về an toàn sinh học phải tuân thủ các hướng dẫn quốc gia và các hướng dẫn quốc tế (nếu áp dụng và nếu có). Ở hầu hết các nước, quy định về GMP và an toàn sinh học do nhiều cơ quan khác nhau quản lý. Trong trường hợp sản xuất các chế phẩm sinh học gây bệnh thuộc Nguy cơ an toàn sinh học cấp 3 và 4 đặc biệt phải có sự hợp tác chặt chẽ giữa các cơ quan này nhằm bảo đảm rằng cả vấn đề tạp nhiễm đối với sản phẩm và vấn đề ô nhiễm môi trường đều được kiểm soát trong các giới hạn được chấp thuận. Các kiến nghị cụ thể về việc ngăn chặn các nguy cơ này được đưa ra trong phần 10 dưới đây.

5. Hệ thống chất lượng dược phẩm và quản lý nguy cơ chất lượng

Giống như bất kỳ sản phẩm dược nào, chế phẩm sinh học phải được sản xuất theo các yêu cầu của hệ thống chất lượng dược phẩm dựa trên phương pháp tiếp cận theo vòng đời sản phẩm như đã được quy định rõ trong *Hướng dẫn thực hành sản xuất tốt dược phẩm của WHO: các nguyên tắc cơ bản*. Phương pháp tiếp cận này tạo điều kiện cho việc đổi mới và cải tiến liên tục, đồng thời tăng cường mối quan hệ giữa các hoạt động phát triển dược phẩm và các hoạt động sản xuất.

Các nguyên tắc QRM phải được áp dụng để xây dựng chiến lược kiểm soát trong toàn bộ các giai đoạn sản xuất và kiểm soát - kể cả nguồn nguyên liệu và bảo quản, đường đi của con người và các nguyên liệu, sản xuất và đóng gói, kiểm tra chất lượng, đảm bảo chất lượng, các hoạt động bảo quản và phân phối như được mô tả trong các hướng dẫn liên quan của WHO và các tài liệu khác. Do các quá trình sinh học và nguyên liệu đầu luôn có tính chất biến thiên nên việc phân tích xu hướng thường xuyên và rà soát định kỳ là các yếu tố đặc biệt quan trọng của hệ thống chất lượng. Vì vậy, nhằm bảo đảm tính ổn định trong quá trình sản xuất phải quan tâm đặc biệt đến việc kiểm soát nguyên liệu đầu, kiểm soát thay đổi, phân tích xu hướng và quản lý sai lệch. Các hệ thống theo dõi phải được thiết kế sao cho phát hiện sớm được bất kỳ tác nhân không mong muốn hoặc ngoài dự kiến nào có thể ảnh hưởng đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của sản phẩm. Đánh giá hiệu quả của chiến lược kiểm soát trong theo dõi, giảm thiểu và quản lý đối với các nguy cơ kiểu như vậy phải được xem xét thường xuyên và các hệ thống được cập nhật theo yêu cầu tùy thuộc tiến độ phát triển của khoa học và kỹ thuật.

6. Nhân sự

6.1. Nhân sự chịu trách nhiệm về sản xuất và kiểm nghiệm phải có đủ kiến thức về các ngành khoa học có liên quan như vi sinh, sinh học, sinh trắc học, hóa học, y học, dược học, dược lý học, vi-rút học, miễn dịch học, công nghệ sinh học và thú y, cùng với kinh nghiệm thực tế đủ để họ thực hiện nhiệm vụ của mình.

6.2. Tình trạng sức khỏe của các nhân viên phải được xem xét như một phần của công tác bảo đảm an toàn sản phẩm. Trong trường hợp cần thiết, các nhân viên tham gia vào các hoạt động sản xuất, bảo dưỡng, kiểm nghiệm và chăm sóc động vật thí nghiệm (và thanh tra) phải được tiêm phòng các loại vắcxin đặc hiệu phù hợp và khám sức khỏe định kỳ. Bất kỳ sự thay đổi nào về tình trạng sức khỏe của nhân viên mà có thể ảnh hưởng bất lợi đối với chất lượng sản phẩm thì đều không được bố trí nhân viên đó làm việc trong khu sản xuất và những thay đổi này phải được ghi chép và lưu giữ trong hồ sơ phù hợp. Phạm vi và tần suất theo dõi tình trạng sức khỏe phải phù hợp với mức độ rủi ro đối với sản phẩm và con người.

6.3. Việc đào tạo về các quy trình làm sạch và khử trùng, vệ sinh cá nhân và vi sinh học phải nhấn mạnh đến nguy cơ tạp nhiễm vi sinh và các tác nhân ngoại lai, và bản chất của các vi sinh vật đích và môi trường nuôi cấy được sử dụng thường xuyên.

6.4. Trong trường hợp yêu cầu phải giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo, phải quy định việc hạn chế di chuyển của toàn bộ nhân sự (kể cả nhân sự kiểm tra chất lượng, bảo dưỡng và vệ sinh) và phải dựa trên các nguyên tắc QRM. Nhìn chung, toàn bộ nhân sự, kể cả những người không tham gia thường xuyên vào các hoạt động sản xuất (như cán bộ quản lý, kỹ sư, nhân viên thẩm định hay thanh tra viên) không được đi từ các khu vực có phơi nhiễm với các vi sinh vật sống, các vi sinh vật biến đổi gen, mô động vật, độc tố, nọc độc hoặc động vật sang các khu vực nơi mà các sản phẩm khác (đã bất hoạt hoặc vô trùng) hoặc các vi sinh vật khác đang được xử lý. Nếu việc di chuyển như vậy là bất khả kháng trong một ngày làm việc thì ngay sau đó phải tiến hành các biện pháp kiểm soát lây nhiễm (ví dụ như là thay toàn bộ trang phục và giày phù hợp, tắm nếu có thể) đối với toàn bộ các nhân sự đã đi qua các khu vực sản xuất như vậy, trừ trường hợp đã được xem xét trên nguyên tắc QRM.

6.5. Vì khó để quản lý những nguy cơ nên phải hạn chế việc các nhân sự làm việc tại các cơ sở chăn nuôi động vật được ra vào các khu vực sản xuất nơi luôn tiềm ẩn nguy cơ về nhiễm chéo.

6.6. Nhân sự được giao nhiệm vụ sản xuất các sản phẩm BCG không được làm việc với các tác nhân có khả năng lây nhiễm khác. Đặc biệt, những nhân sự này không được làm việc với các chủng độc lực *Mycobacterium tuberculosis*, cũng không được tiếp xúc với nguồn nguy cơ nhiễm lao đã biết. Ngoài ra, họ phải được theo dõi cẩn thận bằng cách kiểm tra sức khỏe định kỳ nhằm sàng lọc về nhiễm bệnh lao.

6.7. Nếu cần chuyển các nhân sự đang làm việc tại các bộ phận sản xuất vắcxin BCG và khu nuôi động vật thí nghiệm sang làm việc ở các bộ phận sản xuất khác thì các đối tượng này phải đạt yêu cầu về kiểm tra sức khỏe trước khi điều chuyển.

7. Nguyên liệu đầu

7.1. Nguồn gốc, lai lịch và sự phù hợp của các hoạt chất, nguyên liệu đầu (v.d. chất bảo vệ khi đông đá (cryo-protectant) và tế bào nguồn (feeder cell)), các dung dịch đệm và môi trường (v.d. các thuốc thử, môi trường nuôi cấy, huyết thanh, các enzyme, các cytokine, các yếu tố tăng sinh và axit amin) và các thành phần khác của thành phẩm phải được xác định rõ ràng và được kiểm soát theo các nguyên tắc trong hướng dẫn của WHO về thực hành tốt sản xuất dược phẩm.

7.2. Các nhà sản xuất phải lưu giữ các thông tin mô tả về nguồn gốc và chất lượng các nguyên liệu sinh học đã sử dụng sau ít nhất 01 năm tính từ ngày hết hạn sử dụng của thành phẩm và theo các quy định hiện hành liên quan đến chế phẩm sinh học. Thực tế cho thấy các tài liệu được lưu giữ trong thời gian lâu hơn có thể cung cấp những thông tin hữu ích liên quan đến việc điều tra các biến cố bất lợi sau tiêm chủng (AEFIs) và các điều tra khác.

7.3. Tất cả các cơ sở cung ứng nguyên liệu đầu (tức là cơ sở sản xuất nguyên liệu đầu) phải được đánh giá lần đầu dựa trên các tiêu chí đã được văn bản hóa và dựa trên nguy cơ. Phải thường xuyên tiến hành đánh giá lại tình trạng của các cơ sở này. Phải đặc biệt lưu ý đến việc xác định và giám sát đối với các biến động mà có thể ảnh hưởng đến các quá trình sinh học. Khi nguyên liệu đầu được cung cấp từ các cơ sở cung ứng trung gian có thực hiện đóng gói lại trong điều kiện GMP, do đó có thể làm tăng nguy cơ tạp nhiễm, thì các cơ sở này phải được đánh giá một cách cẩn thận; có thể phải tiến hành thanh tra tại cơ sở, nếu cần.

7.4. Mỗi khi tiếp nhận một lô nguyên liệu đầu trước khi đưa vào sử dụng phải thực hiện thử nghiệm định tính/nhận dạng hoặc tương đương. Số lượng đơn vị đóng gói được lấy mẫu phải được xác định/lý giải dựa trên các nguyên tắc QRM và thống nhất với tất cả các tài liệu hướng dẫn hiện đang được áp dụng. Việc định danh tất cả các nguyên liệu đầu phải tuân thủ các yêu cầu phù hợp cho từng giai đoạn của quá trình sản xuất. Mức độ kiểm tra phải phù hợp với mức độ đáp ứng (trên cơ sở kết quả đánh giá nhà cung ứng) của cơ sở cung ứng và bản chất của các nguyên liệu được sử dụng. Trong trường hợp nguyên liệu đầu được sử dụng để sản xuất hoạt chất thì số lượng mẫu lấy phải dựa trên các tiêu chí thống kê đã được công nhận và các nguyên tắc QRM. Tuy nhiên, đối với các nguyên liệu đầu và các

sản phẩm trung gian được sử dụng để pha chế thành phẩm thì phải lấy mẫu từng đơn vị đóng gói của nguyên liệu để thực hiện thử nghiệm nhận dạng theo các nguyên tắc cơ bản của thực hành tốt sản xuất dược phẩm trừ khi việc giảm bớt kiểm tra đã được thẩm định.

7.5. Quy trình lấy mẫu không được gây ảnh hưởng bất lợi đối với chất lượng sản phẩm. Các nguyên liệu đầu khi tiếp nhận phải được lấy mẫu trong các điều kiện phù hợp nhằm ngăn ngừa tình trạng tạp nhiễm và nhiễm chéo.

7.6. Trong trường hợp có giải trình phù hợp (như trường hợp đặc biệt về nguyên liệu đầu vô trùng) thì để giảm nguy cơ gây tạp nhiễm, có thể chấp nhận việc không thực hiện lấy mẫu tại thời điểm tiếp nhận mà thay vào đó là tiến hành kiểm tra muộn hơn trên các mẫu lấy tại thời điểm sử dụng. Trong những trường hợp như vậy, việc cho phép xuất xưởng thành phẩm phải có điều kiện là các thử nghiệm trên có kết quả đạt yêu cầu.

7.7. Trong trường hợp cần tốn nhiều thời gian cho các thử nghiệm để phê duyệt nguyên liệu đầu, có thể cho phép một ngoại lệ là sử dụng nguyên liệu đầu đó trước khi có kết quả kiểm tra. Việc sử dụng các nguyên liệu này phải được giải trình rõ ràng trong hồ sơ và các nguy cơ liên quan phải được nắm vững và đánh giá theo các nguyên tắc QRM. Trong các trường hợp như vậy việc xuất xưởng thành phẩm phải có điều kiện là các kết quả kiểm nghiệm trên phải đạt yêu cầu. Phải bảo đảm rằng trường hợp này không phải là thực hành chuẩn (standard practice) và chỉ được thực hiện sau khi đã có giải trình phù hợp về nguy cơ.

7.8. Phải đánh giá nguy cơ tạp nhiễm đối với nguyên liệu đầu trong quá trình di chuyển trong chuỗi cung ứng và đặc biệt tập trung vào các tác nhân ngoại lai như tác nhân gây bệnh nhũn não TSEs. Cũng phải kiểm soát đối với các nguyên liệu khác có tiếp xúc trực tiếp với trang thiết bị sản xuất và/hoặc các bề mặt có khả năng tiếp xúc với sản phẩm (như màng lọc, môi trường nuôi cấy trong thẩm định mô phỏng quá trình vô trùng (aseptic process simulation) và các chất bôi trơn). Phải tiến hành đánh giá nguy cơ chất lượng để đánh giá khả năng tạp nhiễm các tác nhân ngoại lai trong các nguyên liệu đầu là nguyên liệu sinh học.

7.9. Khi cần thiết, nếu có thể, phải tiến hành tiệt trùng nguyên liệu bằng nhiệt. Trong trường hợp cần thiết, có thể sử dụng các phương pháp tiệt trùng phù hợp khác đã được thẩm định (như chiếu xạ và lọc).

7.10. Các biện pháp kiểm soát cần thiết để bảo đảm chất lượng của nguyên liệu đầu vô trùng và của quá trình sản xuất vô trùng phải dựa trên các nguyên tắc và

hướng dẫn trong tài liệu hiện hành của WHO về thực hành tốt sản xuất dược phẩm vô trùng.

7.11. Phải kiểm soát quá trình vận chuyển các nguyên liệu quan trọng, các nguyên liệu đối chiếu, các hoạt chất, tế bào và mô của người tới cơ sở sản xuất và đưa quy định kiểm soát này vào thỏa thuận bằng văn bản về chất lượng giữa các bên có trách nhiệm nếu các bên này là các đơn vị thương mại khác nhau. Các địa điểm sản xuất phải có bằng chứng bằng văn bản về việc tuân thủ các điều kiện bảo quản và điều kiện vận chuyển cụ thể, kể cả các yêu cầu về dây chuyền lạnh, nếu được yêu cầu. Phải bảo đảm, duy trì và lưu hồ sơ về việc truy xuất nguồn gốc - bắt đầu từ cơ sở cấy mô cho đến cơ sở/người tiếp nhận, và kể cả khả năng truy xuất nguồn gốc của các nguyên liệu có tiếp xúc với tế bào hoặc mô.

8. Lô chủng và ngân hàng tế bào

8.1. Phải tuân thủ *Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất hoạt chất* của WHO - đặc biệt là phần 18 về hướng dẫn cụ thể đối với các hoạt chất sản xuất bằng phương pháp nuôi cấy tế bào/lên men.

8.2. Trong trường hợp sử dụng tế bào động vật và tế bào người làm tế bào nguồn (feeder cell) trong quá trình sản xuất thì phải có các biện pháp kiểm soát phù hợp đối với nguồn cung cấp, việc kiểm tra, vận chuyển và bảo quản.

8.3. Để phòng ngừa sự sai lệch không mong muốn của các đặc tính di truyền, mà nguyên nhân có thể do việc cấy chuyển nhiều lần hoặc nhân lên qua nhiều thế hệ, việc sản xuất các chế phẩm sinh học bằng cách nuôi cấy vi khuẩn, nuôi cấy tế bào hoặc nhân chủng trong phôi và động vật phải dựa trên một hệ thống chủng gốc và chủng sản xuất và/hoặc ngân hàng tế bào; đó là điểm khởi đầu của quá trình sản xuất một chế phẩm sinh học (ví dụ, vắcxin).

8.4. Số lượng các thế hệ (được biểu thị bằng số lần cấy chuyển (passage) hoặc số lần nhân đôi (doubling)) giữa lô chủng hoặc ngân hàng tế bào và thành phẩm, được xác định như là mức tối đa, phải thống nhất với hồ sơ đăng ký lưu hành sản phẩm và không được vượt quá mức này.

8.5. Các sản phẩm y học dựa trên công nghệ tế bào thường được sản xuất từ một cụm tế bào (cell stock) thu được sau một số giới hạn lần cấy chuyển (passage). Ngược lại với các hệ thống hai cấp (two - tier) của MCB và WCBs, số lượng các lần sản xuất từ một cụm tế bào lại bị giới hạn bởi số lần thu/gặt hỗn dịch tế bào sau khi nuôi cấy nhân tế bào và không bao trùm toàn bộ vòng đời của sản phẩm. Những thay đổi của cụm tế bào phải được mô tả trong đề cương thẩm định và gửi cho cơ quan quản lý, nếu được áp dụng.

8.6. Việc thiết lập và thao tác với MCB và WCB phải được tiến hành trong những điều kiện phù hợp được minh chứng. Các điều kiện này bao gồm một môi trường được kiểm soát phù hợp nhằm bảo vệ lô chủng và ngân hàng tế bào và nhân sự làm việc trong môi trường đó. Để thiết lập các yêu cầu tối thiểu đối với mức độ phòng sạch và giám sát môi trường đối với vắcxin, đề nghị tham khảo tài liệu: *Giám sát môi trường phòng sạch trong các cơ sở sản xuất vắcxin: những điểm cần chú ý đối với các cơ sở sản xuất vắcxin cho người (Environmental monitoring of clean roomsin vaccine manufacturing facilities: points to consider for manufacturers of human vaccines)*. Theo các tài liệu hiện hành của WHO, trong quá trình thiết lập lô chủng và ngân hàng tế bào, không được thực hiện đồng thời với các nguyên liệu sống hoặc nguyên liệu lây nhiễm khác (như vi-rút, các dòng tế bào, hoặc các chủng vi khuẩn) trong cùng khu vực hoặc bởi cùng nhân sự.

8.7. Phải tuân thủ các quy trình cách ly và xuất xưởng đối với các ngân hàng tế bào/chủng gốc và ngân hàng tế bào/chủng sản xuất, bao gồm việc mô tả đầy đủ đặc tính và thử nghiệm các chất tạp nhiễm. Ở giai đoạn ban đầu, phải tiến hành kiểm tra đầy đủ các đặc tính đối với MCB, kể cả việc định danh bằng kỹ thuật di truyền. Đối với mỗi MCB mới (có nguồn gốc từ một clone ban đầu trước đó, MCB hoặc WCB) phải tiến hành các kiểm tra giống như đã tiến hành trước đó đối với MCB nguyên bản, trừ trường hợp có giải trình phù hợp. Tiếp đó, phải tiến hành kiểm tra định kỳ đối với các tiêu chuẩn phù hợp về độ sống, độ thuần khiết và các thuộc tính về độ ổn định khác của lô chủng và ngân hàng tế bào. Các bằng chứng về độ ổn định và độ phục hồi lô chủng và ngân hàng tế bào phải được ghi chép vào hồ sơ và hồ sơ này phải được lưu giữ để có thể tiến hành đánh giá xu hướng.

8.8. Mỗi đơn vị chứa bảo quản chủng/tế bào phải được hàn kín, dán nhãn rõ ràng và giữ ở một nhiệt độ phù hợp. Phải lưu giữ hồ sơ kiểm kê kho. Nhiệt độ bảo quản phải được ghi chép một cách liên tục và trong trường hợp có thể thì phải theo dõi cả mức ni-tơ lỏng trong bình bảo quản. Bất kỳ sai lệch nào so với các giới hạn quy định, bất kỳ hành động sửa chữa và phòng ngừa nào đã áp dụng cũng đều phải được ghi vào hồ sơ. Sai lệch về nhiệt độ phải được phát hiện càng sớm càng tốt (v.d. sử dụng hệ thống báo động về nhiệt độ và mức ni-tơ lỏng).

8.9. Các lô chủng và ngân hàng tế bào phải được bảo quản và sử dụng sao cho giảm thiểu các nguy cơ tạp nhiễm hay biến đổi (v.d. bảo quản trong các tủ lạnh âm sâu hoặc các bình ni-tơ lỏng bảo quản đã được đánh giá theo quy định). Các biện pháp kiểm soát việc bảo quản đối với các chủng và/hoặc tế bào khác nhau trong cùng khu vực hoặc cùng thiết bị phải phòng ngừa được tình trạng lẫn lộn và phải tính đến bản chất lây nhiễm của các nguyên liệu để tránh nhiễm chéo.

8.10. MSLs, MCBs, cũng như WSLs và WCBs phải được bảo quản ở ít nhất hai khu vực riêng biệt có kiểm soát nhằm giảm thiểu nguy cơ thất thoát toàn bộ do thiên tai, hỏng hóc thiết bị hay do lỗi của con người. Phải có kế hoạch ứng cứu tại chỗ.

8.11. Phải quy định các điều kiện bảo quản và xử lý đối với ngân hàng tế bào hay ngân hàng chủng giống. Phải kiểm soát và hạn chế việc tiếp cận khu vực này và chỉ những người có nhiệm vụ mới được phép tiếp cận; hồ sơ ghi chép các hoạt động tiếp cận phải được lưu giữ theo quy định. Phải lưu hồ sơ về sơ đồ vị trí, nhận dạng và kiểm kê của từng đơn vị chứa. Khi đã đưa các đơn vị chứa này ra khỏi hệ thống quản lý chủng giống/ngân hàng tế bào thì không được đưa chúng trở lại kho lưu trữ nữa.

9. Nhà xưởng và thiết bị

9.1. Nhìn chung, không được sản xuất/đóng lọ các bán thành phẩm trung gian, dịch pha chế, chế phẩm có chứa các vi sinh vật sống hoặc vi-rút sống trong những khu vực sản xuất của các dược phẩm khác. Tuy nhiên, nếu nhà sản xuất có thể chứng minh và thẩm định các biện pháp cách ly và khử nhiễm hiệu quả đối với các vi sinh vật và vi-rút sống thì có thể chấp nhận việc sử dụng chung các cơ sở sản xuất này cho nhiều loại sản phẩm khác nhau. Trong trường hợp như vậy, phải cân nhắc áp dụng các biện pháp như sản xuất theo chiến dịch, các hệ thống kín và/hoặc các hệ thống dùng một lần và phải dựa trên các nguyên tắc QRM (tham khảo các phần 10 và 13 về ngăn ngừa và sản xuất theo chiến dịch).

9.2. Phải có hồ sơ quản lý nguy cơ chất lượng (QRM) đối với mỗi sản phẩm được bổ sung/đưa vào sản xuất chung trong một cơ sở sản xuất có nhiều chế phẩm sinh học, hồ sơ có thể bao gồm cả việc đánh giá về hiệu lực và độc tính dựa trên nguy cơ nhiễm chéo. Các yếu tố khác phải được quan tâm bao gồm việc thiết kế và sử dụng nhà xưởng/thiết bị, đường đi của con người và nguyên liệu, kiểm soát vi sinh, các đặc tính hóa lý của hoạt chất, đặc tính của quá trình, quá trình làm sạch và khả năng phân tích các giới hạn liên quan được thiết lập từ việc đánh giá sản phẩm. Phải dựa trên cơ sở kết quả đầu ra của quá trình QRM để xác định sự cần thiết phải quy định dành riêng nhà xưởng và thiết bị để sản xuất cho một hay một nhóm sản phẩm chuyên biệt và quy mô cần thiết cho từng trường hợp này. Quy định này có thể bao gồm cả việc dành riêng các bộ phận có tiếp xúc với từng sản phẩm đặc thù. Đối với từng trường hợp cụ thể, NRA sẽ phê duyệt việc cho phép sử dụng chung nhà xưởng để sản xuất nhiều sản phẩm.

9.3. Các vắcxin bất hoạt, kháng huyết thanh và các chế phẩm sinh học khác (bao gồm các sản phẩm sản xuất bằng kỹ thuật ADN tái tổ hợp, giải độc tố và dịch chiết từ vi khuẩn) sau khi đã bất hoạt thì có thể sản xuất trong cùng nhà xưởng với điều kiện đã thực hiện đủ biện pháp khử nhiễm và làm sạch dựa trên các nguyên tắc QRM.

9.4. Việc làm sạch và vệ sinh môi trường phải lưu ý đến việc các quy trình thường có xử lý với các môi trường nuôi cấy và các tác nhân tăng sinh khác. Phải tiến hành thẩm định nhằm bảo đảm hiệu quả của hoạt động làm sạch, vệ sinh môi trường và khử khuẩn, kể cả việc loại bỏ dư lượng các tác nhân đã sử dụng. Phải bảo đảm an toàn cho môi trường và con người trong quá trình làm sạch và vệ sinh môi trường. Việc sử dụng các chất để làm sạch và để vệ sinh không được gây ra nguy cơ lớn nào cho việc vận hành thiết bị.

Phải cân nhắc sử dụng các hệ thống kín để cải thiện điều kiện vô trùng và biện pháp cách ly nếu khả thi. Trong trường hợp có sử dụng các hệ thống hở trong các quá trình sản xuất (v.d. trong quá trình bổ sung các chất hỗ trợ tăng trưởng, môi trường nuôi cấy, các dung dịch đệm và các loại khí và trong quá trình lấy mẫu và thao tác vô trùng khi xử lý các tế bào sống trong sản xuất các sản phẩm trị liệu sử dụng công nghệ tế bào) phải có các biện pháp kiểm soát tại chỗ để ngăn ngừa tạp nhiễm, lẫn lộn và nhiễm chéo. Phải chú ý đến tính logic và một chiều của luồng di chuyển của con người, nguyên vật liệu, các quy trình và việc sử dụng hệ thống làm sạch tại chỗ (CIP) và khử trùng tại chỗ (SIP), khi có thể. Trong trường hợp sử dụng các hệ thống vô trùng dùng một lần như túi đựng và các khớp nối thì chúng phải được thẩm định về tính phù hợp, khả năng hòa tan, tách chiết từ vật liệu và tính toàn vẹn.

9.5. Do tính chất biến thiên của chế phẩm sinh học và các quy trình sản xuất tương ứng nên các nguyên liệu đầu đã được phép sử dụng phải được cân, đong để đưa vào quá trình sản xuất (như môi trường nuôi cấy, dung dịch và các chất đệm). Chúng có thể được bảo quản với một lượng nhỏ trong các kho phụ tại khu vực sản xuất trong một khoảng thời gian cụ thể theo quy định - như trong khoảng thời gian sản xuất lô đó hoặc sản xuất chiến dịch đó. Phải duy trì các điều kiện bảo quản và kiểm soát phù hợp trong suốt quá trình bảo quản tạm thời đó. Những nguyên liệu này không được đưa quay trở về kho tổng. Những nguyên liệu đã dùng để pha chế các dung dịch đệm, môi trường nuôi cấy v.v. phải được cân và pha chế thành dung dịch trong khu cách ly có áp dụng các biện pháp bảo vệ tại chỗ (như booth cân

chuyên dụng) và nằm ở bên ngoài các khu vực pha chế vô trùng nhằm giảm thiểu tình trạng tạp nhiễm tiểu phân sau đó.

9.6. Trong các khu sản xuất có xử lý các sinh vật thuộc Nhóm nguy cơ an toàn sinh học cấp 3 hoặc 4, không được bố trí chung một lối vừa đi vào và vừa đi ra cho nhân viên mà phải bố trí các phòng thay trang phục riêng biệt hoặc có các quy trình kiểm soát phù hợp.

10. Biện pháp ngăn chặn

10.1. Tránh phát tán các vi sinh vật và vi-rút sống sử dụng trong quá trình sản xuất, kể cả các vi sinh vật và vi-rút sống từ các nhân viên, ra ngoài không khí.

10.2. Phải thực hiện đầy đủ các biện pháp ngăn ngừa nhằm tránh sự lây nhiễm từ hệ thống thoát nước có chứa các chất thải nguy hại. Các hệ thống thoát nước phải được thiết kế sao cho các chất thải được trung hòa hoặc khử nhiễm một cách hiệu quả nhằm giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo. Phải cân nhắc sử dụng các hệ thống khử nhiễm đặc thù và đã được thẩm định để xử lý nước thải khi sử dụng các nguyên liệu truyền nhiễm và/hoặc có khả năng truyền nhiễm trong sản xuất. Các quy định của địa phương nơi đặt cơ sở phải được tuân thủ nhằm giảm thiểu nguy cơ gây ô nhiễm cho môi trường bên ngoài tùy theo nguy cơ liên quan tới bản chất nguy hại về sinh học của các vật liệu phế thải.

10.3. Phải bố trí những khu sản xuất riêng để xử lý đối với các tế bào sống có khả năng lưu lại trong môi trường sản xuất, đối với các sinh vật gây bệnh thuộc các Nhóm nguy cơ an toàn sinh học cấp 3 hoặc 4 và/hoặc các sinh vật tạo bào tử cho đến khi quá trình bất hoạt hoàn tất và được khẳng định (verified). Đối với *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani* và *Clostridium botulinum* phải áp dụng chặt chẽ về quy định khu sản xuất riêng biệt cho từng sản phẩm. Phải cập nhật thông tin về các vi khuẩn này và các tác nhân có nguy cơ cao hoặc tác nhân "đặc biệt" khác từ các nguồn thông tin chính thống. Trong trường hợp sản xuất theo chiến dịch với các sinh vật tạo bào tử tại một cơ sở hay tại một cụm cơ sở thì tại một thời điểm chỉ được sản xuất một sản phẩm.

Việc sử dụng bất kỳ vi sinh vật gây bệnh nào từ Nhóm nguy cơ an toàn sinh học từ cấp 3 trở lên phải được sự cho phép của Cơ quan quản lý căn cứ vào phân loại mức độ nguy hại về sinh học của vi sinh vật, vào đánh giá nguy cơ của chế phẩm sinh học và nhu cầu khẩn cấp.

10.4. Việc sản xuất sản phẩm liên quan đến BCG phải được thực hiện tại khu vực riêng và bằng các thiết bị và hệ thống phụ trợ riêng (như hệ thống HVAC) nhằm giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo.

10.5. Những yêu cầu về biện pháp cách ly đặc thù áp dụng cho vắc xin bại liệt tuân theo *Kế hoạch hành động toàn cầu* của WHO nhằm giảm thiểu nguy cơ phát tán virut bại liệt từ các cơ sở sản xuất, xét nghiệm và tuân theo *Hướng dẫn của WHO về sản xuất an toàn và kiểm tra chất lượng vắcxin bại liệt bất hoạt từ các vi-rút bại liệt hoang dại*. Các biện pháp và quy trình cần thiết để cách ly (để bảo vệ môi trường và bảo đảm an toàn cho người thực hiện) không được mâu thuẫn với các biện pháp và quy trình để bảo đảm chất lượng sản phẩm.

10.6. Hệ thống xử lý không khí phải được thiết kế, xây dựng và duy trì để giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo giữa các khu vực sản xuất như yêu cầu. Yêu cầu phải có các bộ phận xử lý không khí riêng biệt hoặc các hệ thống một chiều được dựa trên nguyên tắc QRM, trong đó phải tính đến phân loại nguy cơ an toàn sinh học và các yêu cầu về biện pháp cách ly của các vi sinh vật liên quan và các nguy cơ liên quan tới quy trình và thiết bị. Đối với các vi sinh vật thuộc Nhóm nguy cơ an toàn sinh học cấp 3, không khí không được tái tuần hoàn sang bất kỳ khu vực nào khác trong khu sản xuất và phải được thải qua hệ thống lọc khí hiệu năng cao (HEPA) và hoạt động của hệ thống lọc thải này phải thường xuyên được kiểm tra. Khi xử lý với các sinh vật thuộc Nhóm nguy cơ an toàn sinh học cấp 4 cũng yêu cầu hệ thống thông gió riêng biệt không tái tuần hoàn và hệ thống lọc HEPA cho khí thải.

10.7. Thiết bị ngăn chặn sơ cấp phải được thiết kế và thẩm định tính toàn vẹn khi bắt đầu sử dụng nhằm bảo đảm ngăn chặn các tác nhân và/hoặc nguyên liệu sinh học thoát ra môi trường làm việc trực tiếp và môi trường bên ngoài. Tiếp theo, căn cứ theo các hướng dẫn liên quan và nguyên tắc QRM, phải tiến hành kiểm tra định kỳ để bảo đảm thiết bị vẫn hoạt động tốt.

10.8. Các hoạt động có liên quan đến việc xử lý các tác nhân sinh học sống (như ly tâm và trộn sản phẩm mà có thể dẫn tới việc hình thành khí dung) phải được cách ly kín sao cho ngăn chặn được tình trạng tạp nhiễm cho các sản phẩm khác hoặc việc phát tán các tác nhân sống ra môi trường làm việc và/hoặc ra môi trường bên ngoài. Khi quản lý các nguy cơ này phải lưu ý đến khả năng sống sót của các vi sinh vật này và phân loại mức độ an toàn sinh học của chúng.

Các sự cố tràn đổ, đặc biệt là tràn đổ các vi sinh vật sống, đều phải được xử lý nhanh chóng và an toàn. Phải có sẵn biện pháp khử nhiễm đã được thẩm định cho mỗi loại vi sinh vật hoặc một nhóm vi sinh vật liên quan. Trong trường hợp có các chủng khác nhau của cùng một loài vi khuẩn đơn hoặc các vi-rút có độ tương đồng cao thì quá trình khử nhiễm có thể được thẩm định với một chủng đại diện, trừ

trường hợp các chủng khác nhau đáng kể về khả năng kháng (các) chất khử nhiễm đã sử dụng.

10.9. Môi trường trong các khu làm việc với các vi sinh vật thuộc Nhóm nguy cơ an toàn sinh học cấp 3 hoặc 4 phải luôn có áp suất không khí âm hơn so với môi trường. Điều này sẽ bảo đảm ngăn chặn các vi sinh vật này phát tán trong các trường hợp như hỏng khóa cửa interlock. Các cửa của chốt gió (Airlock) phải được khóa liên động (interlock) để ngăn tình trạng các cửa bị mở ra đồng thời. Phải trang bị các thiết bị báo động về chênh áp ở nơi cần thiết và hệ thống thiết bị báo động này phải được thẩm định và theo dõi.

10.10. Các bộ lọc thông khí phải là loại màng kỵ nước và phải được định kỳ kiểm tra tính toàn vẹn dựa theo QRM.

10.11. Trong trường hợp cần lọc khí thải thì phải bảo đảm an toàn khi thay thế các màng lọc này hoặc phải áp dụng loại giá đỡ túi kép (bag-in-bag-out). Sau khi được tháo ra, các màng lọc này phải được khử trùng và tiêu hủy phù hợp. Ngoài hệ thống lọc HEPA, cũng có thể xem xét sử dụng các công nghệ bất hoạt khác đối với khí thải như bất hoạt bằng nhiệt hay xịt bằng hơi nước nóng nhằm bảo đảm hiệu quả bất hoạt đối với các vi sinh vật gây bệnh thuộc các Nhóm nguy cơ an toàn sinh học cấp 3 hoặc cấp 4.

11. Phòng sạch

11.1. *Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất dược phẩm vô trùng* của WHO đưa ra định nghĩa và quy định yêu cầu về các cấp độ cho các khu sạch để sản xuất các sản phẩm vô trùng tùy thuộc vào các hoạt động được thực hiện, kể cả công đoạn đóng lọ vô trùng. Ngoài ra, đối với các quá trình sản xuất các chế phẩm sinh học và đặc biệt là vắcxin, có thể sử dụng tài liệu *Hướng dẫn Giám sát môi trường trong các phòng sạch trong các cơ sở sản xuất vắcxin: những điểm cần lưu ý đối với các nhà sản xuất vắcxin cho người* để xây dựng các yêu cầu phân loại môi trường phòng sạch cho sản xuất chế phẩm sinh học.

Vì là một phần của chiến lược kiểm soát, nên mức độ kiểm soát về tiểu phân và tạp nhiễm vi sinh trong môi trường tại nhà xưởng sản xuất phải phù hợp với sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm và cũng như phù hợp với từng bước của quy trình sản xuất, phải lưu ý đến mức độ tạp nhiễm tiềm ẩn của các nguyên liệu đầu và các nguy cơ đối với thành phẩm.

11.2. Chương trình giám sát môi trường phải được bổ trợ bằng các phương pháp để có thể phát hiện sự có mặt của một số vi sinh vật nhất định đã sử dụng

trong sản xuất (v.d. nấm men tái tổ hợp và vi khuẩn sản sinh độc tố hoặc sản sinh polysaccharide). Chương trình giám sát môi trường có thể bao gồm việc phát hiện các vi sinh vật được sử dụng trong quá trình sản xuất và các tác nhân ngoại lai có nguồn gốc từ các vi sinh vật này, đặc biệt khi có áp dụng sản xuất theo chiến dịch dựa trên cơ sở nguyên tắc QRM.

12. Sản xuất

12.1. Vì các điều kiện nuôi cấy, môi trường nuôi cấy và các thuốc thử đều được thiết kế nhằm kích thích sự tăng trưởng của các tế bào hay các vi sinh vật, thường là trong trạng thái axenic, nên phải đặc biệt chú ý đến chiến lược kiểm soát để bảo đảm có sẵn các quy trình có hiệu quả để ngăn chặn hoặc giảm thiểu việc xuất hiện các nguy cơ không mong muốn như gánh nặng sinh học (bioburden), nội độc tố vi khuẩn, vi-rút có nguồn gốc từ động vật và con người, và các chất chuyển hóa liên quan.

12.2. Quá trình QRM phải là cơ sở cho việc triển khai các biện pháp kỹ thuật và quản lý cần thiết để kiểm soát nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo. Các biện pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các hoạt động sau:

- Tiến hành sản xuất và đóng lọ ở những khu vực riêng biệt;

- Đảm bảo cách ly kín quá trình vận chuyển nguyên liệu bằng chốt gió (airlock) và hộp trung chuyển (pass box) phù hợp, theo các quy trình vận chuyển đã được thẩm định, thay đổi trang phục bảo hộ, rửa và khử trùng thiết bị hiệu quả;

- Chỉ tái tuần hoàn không khí đã qua xử lý (lọc HEPA);

- Tích lũy kiến thức về các đặc tính cơ bản (v.d. sinh lý bệnh, khả năng phát hiện, tính đề kháng và tính nhạy cảm với bất hoạt) của tất cả các loại tế bào, vi sinh vật và bất kỳ tác nhân ngoại lai nào xuất hiện trong cùng khu vực nhà xưởng;

- Khi xem xét việc chấp nhận các hoạt động được tiến hành đồng thời trong trường hợp quy trình sản xuất gồm nhiều lô nhỏ từ các nguyên liệu đầu khác nhau (v.d. các sản phẩm dựa trên công nghệ tế bào) phải quan tâm đến các yếu tố như tình trạng sức khỏe của đối tượng cho và nguy cơ mất toàn bộ một sản phẩm nào đó từ hoặc do những bệnh nhân đặc thù, trong quá trình xây dựng quy định về kiểm soát nhiễm chéo;

- Ngăn ngừa nguy cơ các vi sinh vật sống và bào tử thâm nhập những khu vực hoặc thiết bị không liên quan bằng cách xử lý tất cả các đường nhiễm chéo tiềm ẩn (v.d. thông qua hệ thống HVAC) với biện pháp sử dụng các bộ phận/dụng cụ dùng một lần và các hệ thống kín;

- Thực hiện giám sát môi trường bằng phương pháp đặc hiệu với vi sinh vật được sản xuất trong các khu vực lân cận, đồng thời phải lưu ý tới các nguy cơ nhiễm chéo phát sinh từ việc sử dụng một số thiết bị giám sát nhất định (như các thiết bị giám sát các tiểu phân) trong các khu vực có xử lý sinh vật sống và/hoặc vi sinh vật tạo bào tử;

- Áp dụng sản xuất theo chiến dịch (tham khảo phần 13 dưới đây).

12.3. Phải thiết kế khu chuẩn bị cấy chủng để có thể kiểm soát hiệu quả nguy cơ tạp nhiễm, khi có thể, và khu vực này phải được trang bị tủ an toàn sinh học để làm biện pháp cách ly sơ cấp.

12.4. Môi trường nuôi cấy nên được tiệt trùng tại chỗ bằng nhiệt hoặc bằng màng lọc khuẩn, nếu có thể. Ngoài ra, phải sử dụng màng lọc khuẩn tại chỗ để cung cấp định kỳ các chất khí, môi trường nuôi cấy, axit, các chất kiềm v.v. vào các thiết bị lên men (fermenter) hoặc thiết bị phản ứng sinh học (bioreactor).

12.5. Dữ liệu thu được từ việc giám sát liên tục các quá trình sản xuất nhất định (như lên men) phải đưa vào hồ sơ lô. Trong trường hợp áp dụng phương pháp nuôi cấy liên tục thì phải đặc biệt lưu ý tới các thông số như nhiệt độ, độ pH, pO_2, CO_2 và tần suất bổ sung dinh dưỡng hoặc nguồn các-bon cho sự phát triển của tế bào.

12.6. Khi thực hiện quá trình bất hoạt hoặc loại bỏ vi-rút thì phải tiến hành các biện pháp thích hợp (v.d. liên quan tới việc bố trí nhà xưởng, luồng một chiều và thiết bị) để tránh nguy cơ tái nhiễm từ các sản phẩm chưa qua xử lý sang các sản phẩm đã qua xử lý.

12.7. Có nhiều thiết bị và các vật liệu khác nhau (v.d. hạt resins, chất nền và màng lọc cassettes) được sử dụng cho quá trình tinh chế. Phải áp dụng nguyên tắc QRM để đưa ra quy định về kiểm soát thiết bị và các vật liệu liên quan này khi sử dụng trong sản xuất theo chiến dịch và trong các nhà xưởng sản xuất nhiều sản phẩm. Việc tái sử dụng các vật liệu này ở các giai đoạn khác nhau của quá trình sản xuất của một sản phẩm bất kỳ là không nên, song nếu có thì phải được thẩm định. Các tiêu chuẩn chấp nhận, điều kiện vận hành, phương pháp tái sinh/hoàn nguyên, tuổi thọ và phương pháp tẩy rửa hoặc tiệt trùng, quy trình vệ sinh và khoảng thời gian giữa những lần sử dụng (hold time) của các vật liệu tái sử dụng phải được xác định và được thẩm định. Không chấp nhận việc tái sử dụng các vật liệu này cho các sản phẩm khác nhau.

12.8. Trong trường hợp sau khi mua và/hoặc sử dụng mà phát hiện thông tin bất lợi về sức khỏe của nguồn cung cấp nguyên liệu (từ con người hoặc động vật) và thông tin này có liên quan tới chất lượng sản phẩm thì phải tiến hành các biện pháp phù hợp - kể cả thu hồi sản phẩm, nếu cần thiết.

12.9. Có thể sử dụng kháng sinh trong các giai đoạn đầu của quá trình sản xuất nhằm hỗ trợ ngăn chặn tình trạng nhiễm khuẩn ngoài ý muốn hoặc giúp giảm mức độ nhiễm khuẩn của các mô sống và tế bào. Trong trường hợp này, việc sử dụng kháng sinh phải được giải trình chi tiết và các kháng sinh này phải được loại bỏ khỏi quá trình sản xuất ở các giai đoạn cụ thể được xác định rõ trong hồ sơ đăng ký lưu hành sản phẩm. Phải xác định và thẩm định giới hạn chấp nhận đối với dư lượng kháng sinh. Không được sử dụng penicillin và các kháng sinh nhóm beta-lactam khác trong bất kỳ giai đoạn nào của quá trình sản xuất.

12.10. Phải có sẵn quy trình để xử lý tình trạng sai hỏng của thiết bị và/hoặc phụ kiện (như hỏng màng lọc thông khí) trong đó phải bao gồm cả việc xem xét tác động của nó đến sản phẩm. Nếu sai hỏng này được phát hiện sau khi xuất xưởng lô thì phải thông báo ngay cho cơ quan quản lý quốc gia và xem xét đến việc thu hồi sản phẩm.

13. Sản xuất theo chiến dịch

13.1. Quyết định sử dụng một nhà xưởng hay dây chuyền đóng lọ để phục vụ sản xuất theo chiến dịch phải được chứng minh dưới dạng hồ sơ và phải căn cứ vào phương pháp tiếp cận nguy cơ theo hệ thống đối với từng sản phẩm (hoặc chủng) trong đó có tính đến các yêu cầu về biện pháp cách ly và nguy cơ nhiễm chéo cho các sản phẩm được sản xuất tiếp theo. Phải thẩm định quy trình chuyển từ chiến dịch này sang chiến dịch khác, bao gồm cả phương pháp được sử dụng để xác định mức dư lượng có đủ độ nhạy, và phải xác định tiêu chuẩn chấp thuận phù hợp cho quy trình vệ sinh dựa trên cơ sở độc tính của dư lượng sản phẩm của chiến dịch trước đó, nếu có thể. Những thiết bị được quy định để sản xuất liên tục hoặc sản xuất theo chiến dịch với các lô liên tiếp của cùng một loại sản phẩm trung gian thì phải được vệ sinh với tần suất thích hợp đã được thẩm định nhằm ngăn ngừa tình trạng tích tụ và lây lan các chất tạp nhiễm (như chất phân hủy từ sản phẩm hoặc mức độ nhiễm đáng kể của vi sinh vật).

13.2. Đối với các hoạt động tinh chế (downstream) của một số sản phẩm nhất định (v.d. vắcxin ho gà hoặc bạch hầu) có thể chấp nhận sản xuất theo chiến dịch nếu được đánh giá đầy đủ. Đối với hoạt động sản xuất thành phẩm (pha chế và

đóng lọ) việc sử dụng các khu vực riêng (chuyên dụng) hoặc sử dụng theo chiến dịch trong cùng khu sản xuất sẽ tùy thuộc vào các đặc tính cụ thể của chế phẩm sinh học, vào các đặc tính của các sản phẩm khác (kể cả các sản phẩm phi sinh học), vào công nghệ đóng lọ được áp dụng (như hệ thống kín dùng một lần) và cả vào các quy định hiện hành của cơ quan quản lý. Hoạt động dán nhãn và đóng gói có thể được tiến hành chung trong khu sản xuất cho nhiều sản phẩm.

13.3. Khi Chuyển đổi giữa các chiến dịch phải tăng cường các hoạt động khử trùng/tiệt trùng (nếu cần) và vệ sinh các thiết bị và khu sản xuất. Việc khử trùng/tiệt trùng (nếu cần) và vệ sinh phải được tiến hành trên tất cả các thiết bị và dụng cụ đã được sử dụng trong quá trình sản xuất cũng như nhà xưởng. Phải lưu ý những điểm sau đây:

- Chất thải phải được loại bỏ khỏi khu sản xuất hoặc đưa tới hệ thống xử lý rác thải sinh học một cách an toàn;

- Nguyên vật liệu phải được vận chuyển theo quy trình đã được thẩm định;

- Bộ phận chất lượng phải tiến hành kiểm tra để khẳng định việc dọn quang (clearance) khu sản xuất và phải rà soát các dữ liệu/báo cáo của việc chuyển chiến dịch (kể cả các kết quả giám sát) trước khi cho phép khu vực đó được sử dụng để sản xuất sản phẩm tiếp theo.

13.4. Hoạt động đóng ống dung dịch pha loãng (dung môi) cho sản phẩm tương ứng có thể được tiến hành trên cùng dây chuyền, theo kế hoạch đã xác định về sản xuất thành phẩm theo chiến dịch.

13.5. Khi xem xét việc sản xuất theo chiến dịch, sơ đồ khu sản xuất và thiết kế nhà xưởng, thiết bị phải cho phép thực hiện các thao tác vệ sinh và khử trùng/tiệt trùng (nếu cần) một cách hiệu quả dựa trên nguyên tắc QRM và dựa trên quy trình đã được thẩm định sau mỗi chiến dịch sản xuất. Ngoài ra, ở giai đoạn thiết kế phải cân nhắc bố trí nhà xưởng sao cho có thể tạo điều kiện cho việc tiến hành xông khử trùng (fumigation).

14. Dán nhãn

14.1. Những thông tin được cung cấp trên nhãn trong (còn gọi là nhãn lọ) và nhãn ngoài (dán trên bao bì) phải dễ đọc, dễ hiểu và nội dung thông tin phải được cơ quan quản lý phê duyệt.

14.2. Những thông tin cơ bản tối thiểu phải được in trên nhãn trong và thông tin bổ sung được in trên nhãn ngoài (v.d. trên hộp cac-tông) và/hoặc hướng dẫn sử dụng.

14.3. Phải xác định tính phù hợp của nhãn dán khi bảo quản ở nhiệt độ thấp hoặc âm sâu, nếu áp dụng. Trong suốt tuổi thọ của sản phẩm, nhãn phải luôn được gắn chặt vào lọ/bao bì trong các điều kiện bảo quản khác nhau. Nhãn và keo dán nhãn phải bảo đảm không gây ảnh hưởng bất lợi đối với chất lượng của sản phẩm do bị phai màu, mất nét/chữ và/hoặc các hình thức tác động khác.

15. Thẩm định

15.1. Các quá trình sinh học mà trong đó có làm việc với các nguyên liệu sống và áp dụng sản xuất theo chiến dịch, nếu có, là trọng tâm của quá trình sản xuất chế phẩm sinh học trong đó yêu cầu phải thẩm định quy trình sản xuất và thẩm định vệ sinh. Do tính chất biến thiên đặc trưng của chế phẩm sinh học, do quá trình sản xuất có khả năng phải sử dụng các nguyên liệu nguy hại hoặc độc mà sau đó cần phải được bất hoạt, vì vậy, việc thẩm định các quy trình sản xuất, vệ sinh đóng vai trò quan trọng trong việc minh chứng tính ổn định của quá trình sản xuất và chứng minh rằng các thông số quan trọng của quá trình và các đặc tính trọng yếu của sản phẩm được kiểm soát. Tham khảo các tài liệu hướng dẫn của WHO về thẩm định các quy trình sản xuất cụ thể, nếu có (v.d. quy trình loại bỏ hoặc bất hoạt vi-rút).

15.2. Phải áp dụng phương pháp tiếp cận thông qua Quản lý nguy cơ đối với chất lượng (QRM) để xác định phạm vi và mức độ thẩm định.

15.3. Tất cả các quá trình sinh học trọng yếu (bao gồm cấy chuyển, gây nhiễm, nhân chủng, lên men, phá tế bào, bất hoạt, tinh chế, loại bỏ virút, loại bỏ độc tố và các chất phụ gia nguy hại, lọc, pha chế và đóng lọ vô trùng) phải được thẩm định, nếu có thể. Các thông số kiểm soát quy trình sản xuất được thẩm định có thể bao gồm cụ thể các trình tự bổ sung, tốc độ khuấy trộn, các kiểm soát về thời gian và nhiệt độ, các giới hạn về tiếp xúc với ánh sáng và đảm bảo cách ly.

15.4. Sau khi hoàn tất các nghiên cứu thẩm định ban đầu và đã bắt đầu quá trình sản xuất thường quy thì các quá trình trọng yếu phải được giám sát và đánh giá xu hướng với mục tiêu bảo đảm tính ổn định và phát hiện được khi có biến đổi ngoài dự kiến. Phải xác định chiến lược giám sát, trong đó có tính đến các yếu tố như bản chất biến thiên, phức tạp của các thuộc tính chất lượng và tính không đồng nhất của chế phẩm sinh học. Phải có sẵn các hệ thống để phát hiện tình trạng sai lệch so với quy trình đã thiết kế nhằm bảo đảm quy trình vẫn nằm trong tình trạng kiểm soát. Việc thu thập và đánh giá các thông tin và dữ liệu về hoạt động của quá trình sẽ cho phép phát hiện các biến thiên không mong muốn của quá trình và sẽ

quyết định khi nào phải thực hiện các biện pháp phòng ngừa, dự đoán và/hoặc khắc phục các vấn đề để duy trì quá trình trong tình trạng được kiểm soát.

15.5. Phải tiến hành thẩm định vệ sinh để khẳng định hiệu quả của các quy trình vệ sinh đã được thiết kế nhằm loại bỏ các chất sinh học, môi trường nuôi cấy, thuốc thử, chất tẩy rửa, tác nhân dùng để bất hoạt v.v.. Phải thận trọng cân nhắc đến việc thẩm định vệ sinh khi có tiến hành việc sản xuất theo chiến dịch.

15.6. Phải tiến hành thẩm định đối với các quá trình trọng yếu như bất hoạt hoặc loại bỏ các vi sinh vật có khả năng gây bệnh thuộc Nhóm Nguy cơ an toàn sinh học từ mức 2 trở lên, kể cả các sinh vật biến đổi gen.

15.7. Việc tái thẩm định quy trình sản xuất có thể được tiến hành khi có thay đổi trong quy trình theo quy định trong hệ thống kiểm soát thay đổi. Ngoài ra, do tính chất biến thiên của các quy trình, sản phẩm và phương pháp nên việc tái thẩm định có thể được thực hiện theo tần suất định trước tùy thuộc vào nguy cơ. Yêu cầu về tái thẩm định quy trình có thể được xác định thông qua việc rà soát chi tiết đối với tất cả những thay đổi, xu hướng và sai lệch xảy ra trong một khoảng thời gian xác định - v.d. 1 năm, căn cứ vào kết quả xem xét chất lượng sản phẩm định kỳ (PQR).

15.8. Tính toàn vẹn và thời gian lưu giữ cụ thể của các thùng/bao chứa sản phẩm trung gian phải được thẩm định trừ trường hợp các sản phẩm trung gian này được đưa vào pha chế và sử dụng ngay tức thì.

16. Kiểm soát chất lượng

16.1. Trong quá trình lấy mẫu và kiểm tra chất lượng của các nguyên liệu và sản phẩm sinh học phải đặc biệt lưu ý tới bản chất của đối tượng được lấy mẫu (v.d. yêu cầu tránh tạp nhiễm, bảo đảm an toàn sinh học và/hoặc các yêu cầu về dây chuyền lạnh) để bảo đảm hoạt động thử nghiệm được tiến hành có tính đại diện.

16.2. Các mẫu được giữ lại sau khi xuất xưởng thường được xếp vào một trong hai nhóm - mẫu đối chiếu hoặc mẫu lưu - tương ứng với mục đích thử nghiệm phân tích và nhận dạng. Đối với thành phẩm, trong nhiều trường hợp, mẫu đối chiếu và mẫu lưu có thể được lấy dưới dạng giống hệt như các đơn vị đóng gói hoàn chỉnh. Trong những trường hợp như vậy thì mẫu đối chiếu và mẫu lưu có thể thay thế cho nhau.

Mẫu đối chiếu của các nguyên liệu sinh học phải được lưu trong các điều kiện bảo quản theo khuyến cáo sau ít nhất 1 năm kể từ ngày hết hạn sử dụng của thành phẩm tương ứng. Đối với các nguyên liệu đầu khác (trừ các dung môi, các loại khí

và nước) cũng như các sản phẩm trung gian mà các thông số quan trọng của chúng này không thể kiểm tra được trong thành phẩm, phải lưu các mẫu đối chiếu của chúng sau ít nhất 2 năm kể từ ngày xuất xưởng thành phẩm này nếu độ ổn định của chúng cho phép bảo quản trong thời gian như vậy. Với một số nguyên liệu đầu cụ thể như các thành phần của môi trường nuôi cấy thì không cần lưu mẫu.

Mẫu lưu thành phẩm phải được bảo quản trong bao bì cuối cùng như các điều kiện bảo quản được khuyến cáo sau ít nhất 1 năm kể từ ngày hết hạn sử dụng.

16.3. Đối với các sản phẩm sản xuất từ tế bào, các thử nghiệm vi sinh (v.d. thử nghiệm vô khuẩn hoặc thử độ tinh khiết) phải được thực hiện trên các môi trường nuôi cấy tế bào hoặc ngân hàng tế bào không có chứa kháng sinh và các chất ức chế khác nhằm cung cấp bằng chứng về việc sản phẩm không bị nhiễm khuẩn và nấm mốc và để có thể phát hiện các vi sinh vật khó nuôi cấy, nếu có thể được. Nếu có sử dụng kháng sinh thì kháng sinh đó phải được loại bỏ bằng phương pháp lọc khi tiến hành thử nghiệm.

16.4. Phải có biện pháp bảo đảm, quy định và ghi chép vào hồ sơ đối với việc truy xuất nguồn gốc, việc sử dụng và bảo quản hợp lý của chất chuẩn tham chiếu. Phải theo dõi độ ổn định của các chất chuẩn này và tiến hành phân tích xu hướng đối với hiệu năng của chúng. Phải tuân thủ các khuyến cáo của WHO về pha chế, mô tả đặc tính và thiết lập các chất chuẩn quốc tế và các chất chuẩn sinh học khác.

16.5. Tất cả các nghiên cứu độ ổn định (kể cả độ ổn định theo thời gian thực/điều kiện bảo quản thực, độ ổn định lão hóa cấp tốc và thử nghiệm điều kiện khắc nghiệt) phải được tiến hành theo các hướng dẫn của WHO và các hướng dẫn liên quan hoặc các tài liệu đã được công nhận khác. Việc phân tích xu hướng các kết quả thử nghiệm từ chương trình giám sát độ ổn định phải bảo đảm khả năng phát hiện sớm các sai lệch trong quá trình sản xuất hoặc trong thử nghiệm và những thông tin này phải đưa vào PQR của chế phẩm sinh học.

16.6. Đối với các sản phẩm mà việc tiến hành theo dõi độ ổn định thường yêu cầu thử nghiệm trên động vật và không có phương pháp thay thế phù hợp hoặc phương pháp đã được thẩm định thì tần suất thử nghiệm có thể được xác định dựa trên nguy cơ. Có thể áp dụng nguyên tắc chặn hai đầu và ma trận nếu giải trình được một cách khoa học trong đề cương nghiên cứu tính ổn định.

16.7. Tất cả các phương pháp phân tích sử dụng trong kiểm tra chất lượng và kiểm soát trong quá trình sản xuất của chế phẩm sinh học phải được mô tả rõ các đặc tính, được thẩm định và được ghi lại bằng văn bản thành một bản tiêu chuẩn

phù hợp để thu được các kết quả đáng tin cậy. Các thông số cơ bản của việc thẩm định này bao gồm độ tuyến tính, độ chính xác, độ đúng, độ chọn lọc/độ đặc hiệu, độ nhạy và độ tái lập.

16.8. Đối với phương pháp kiểm tra được mô tả trong các chuyên luận trong dược điển liên quan, phải thực hiện việc thẩm định đối với thiết bị phòng thí nghiệm và người thực hiện. Ngoài ra, phải đánh giá độ chính xác lặp lại và độ chính xác tương đối trong các trường hợp thử nghiệm trên động vật. Độ lặp lại và độ tái lập cũng phải được chứng minh bằng cách xem xét hồi cứu các dữ liệu thử nghiệm trước đó.

Ngoài các thông số thông thường thường được dùng để thẩm định các thử nghiệm (như độ đúng và độ chính xác), phải xem xét cả các phép đo bổ sung (v.d. đối với các chất đối chiếu, các thuốc thử quan trọng và/hoặc các dòng tế bào) trong quá trình thẩm định các thử nghiệm sinh học căn cứ vào bản chất sinh học của thử nghiệm và các thuốc thử được sử dụng.

17. Hồ sơ (hồ sơ lô)

17.1. Nhìn chung, hồ sơ các lô sản xuất thường quy phải thể hiện đầy đủ toàn bộ các hoạt động sản xuất đối với mỗi lô chế phẩm sinh học, trong đó chỉ rõ lô sản phẩm đã được sản xuất, kiểm tra và đóng gói tuân theo các quy trình đã được duyệt.

Đối với vắcxin, phải chuẩn bị hồ sơ lô và hồ sơ tóm tắt (summary protocol) cho từng lô vắc xin để phục vụ cho hoạt động xuất xưởng lô của cơ quan quản lý quốc gia. Thông tin trong hồ sơ tóm tắt phải tuân thủ *Hướng dẫn của WHO về xuất xưởng lô vắcxin độc lập bởi cơ quan quản lý*. Biểu mẫu của hồ sơ tóm tắt và tất cả các hồ sơ liên quan phải được cơ quan quản lý quốc gia phê duyệt.

17.2. Các hồ sơ lô sản xuất phải được lưu giữ sau ít nhất 1 năm kể từ sau ngày hết hạn sử dụng của lô chế phẩm sinh học và phải sẵn sàng cho việc truy xuất phục vụ công tác thanh tra của cơ quan quản lý. Thực tế cho thấy, những hồ sơ được lưu giữ trong thời gian lâu hơn có thể cung cấp thông tin hữu ích liên quan đến điều tra các biến cố bất lợi sau tiêm chủng (AEFI) và các điều tra khác.

17.3. Các nguyên liệu đầu có thể đòi hỏi phải có hồ sơ bổ sung về nguồn gốc, lai lịch, chuỗi cung ứng, phương pháp sản xuất và kiểm tra đã áp dụng nhằm bảo đảm mức độ kiểm soát phù hợp, kể cả chất lượng về mặt vi sinh, nếu cần.

17.4. Một số loại sản phẩm có thể đòi hỏi phải có quy định cụ thể để xác định thế nào là một lô - đặc biệt là các tế bào soma trong ATMPs. Trong trường hợp tế

bào cho đến từ bản thân người nhận hoặc đối tượng cho - nhận đã được chỉ định xếp cặp với nhau, sản phẩm này phải được coi là một lô.

18. Sử dụng động vật

18.1. Có nhiều loài động vật được sử dụng cho sản xuất hoặc kiểm tra chất lượng chế phẩm sinh học. Phải lưu ý đặc biệt khi bố trí các khu nuôi nhốt động vật trong nhà máy sản xuất.

18.2. Phải tránh sự có mặt các động vật sống trong khu vực sản xuất, trừ trường hợp có lý giải hợp lý. Trong trường hợp cần thiết thì trứng có phôi được phép xuất hiện trong khu vực sản xuất. Nếu cần tách các mô hoặc bộ phận cơ thể động vật thì phải đặc biệt chú ý để ngăn ngừa tình trạng tạp nhiễm cho khu vực sản xuất (v.d. phải thực hiện các quy trình khử trùng phù hợp).

18.3. Những khu vực thực hiện các thử nghiệm liên quan đến động vật hoặc vi sinh vật phải tách biệt khỏi những khu vực sản xuất và phải có hệ thống thông gió hoàn toàn riêng biệt và công nhân riêng biệt. Phải lưu ý đến việc nuôi nhốt riêng biệt các loài động vật khác nhau trước và trong quá trình thực hiện thử nghiệm vì trong yêu cầu của thử nghiệm, chúng cần có thời gian để thích nghi với môi trường.

18.4. Ngoài việc theo dõi theo quy định về TSE, dựa trên ý kiến tư vấn của các chuyên gia khi xây dựng chương trình, phải theo dõi và ghi chép vào hồ sơ đối với các tác nhân ngoại lai khác (bao gồm tác nhân gây bệnh lây từ động vật và từ nguồn động vật được cung ứng). Khi xuất hiện tình trạng ốm/bệnh trong nguồn động vật đầu vào, phải tiến hành điều tra về sự phù hợp để có thể tiếp tục đưa vào sử dụng của những động vật này và các động vật đang chờ đưa vào sử dụng (v.d. là nguồn nguyên liệu đầu cho sản xuất, và cho kiểm soát chất lượng và thử nghiệm an toàn). Các quyết định này phải được lưu hồ sơ.

18.5. Phải có sẵn quy trình xem xét lại đối với đánh giá duy trì tính phù hợp (continued suitability) của các hoạt chất hoặc sản phẩm sinh học mà trong đó có sử dụng hoặc liên quan đến nguyên liệu đầu có nguồn gốc từ động vật. Quá trình đánh giá này có thể bao gồm cả việc kiểm tra lại các mẫu đối chiếu đã thu thập trước đó từ cùng một nguồn cung ứng động vật (nếu có thể) để xác định nguồn cung ứng âm tính gần nhất. Khoảng thời gian ngừng sử dụng các chất điều trị trên nguồn động vật đầu vào phải được ghi chép vào hồ sơ và phải lưu ý khi xem xét loại bỏ những động vật này khỏi chương trình sau một khoảng thời gian xác định.

18.6. Phải đặc biệt lưu ý để ngăn ngừa và theo dõi các trường hợp nhiễm trùng đối với nguồn động vật đầu vào. Các biện pháp triển khai phải bao trùm các khía cạnh như nguồn cung, nhà xưởng, chăn nuôi, quy trình an toàn sinh học, chính sách kiểm nghiệm, việc kiểm soát nguyên vật liệu lót chuồng và thức ăn chăn nuôi, cấp khí tươi 100%, thiết kế hệ thống HVAC phù hợp, nguồn cấp nước và các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm phù hợp đối với các loài động vật được chăn nuôi. Đặc biệt đối với động vật sạch (SPF), phải tuân thủ các yêu cầu tại các chuyên luận trong dược điển. Phải quy định việc theo dõi điều kiện nuôi nhốt và kiểm soát sức khỏe tùy theo các nhóm động vật khác nhau (v.d. các bầy hay đàn khỏe mạnh).

18.7. Đối với các sản phẩm được sản xuất từ các động vật biến đổi gen, phải duy trì khả năng truy xuất nguồn gốc trong quá trình tạo ra động vật biến đổi gen từ động vật nguyên gốc. Phải lưu ý các quy định của mỗi quốc gia về các khu nuôi nhốt, chăm sóc và cách ly động vật.

18.8. Phải xác định, theo dõi và ghi vào hồ sơ các tiêu chí cơ bản của các loài và giống động vật khác nhau. Các tiêu chí này có thể bao gồm tuổi, giới tính, cân nặng và tình trạng sức khỏe của động vật.

18.9. Động vật, các tác nhân sinh học và thử nghiệm sinh học phải có dấu hiệu nhận dạng rõ ràng để tránh mọi nguy cơ có thể gây nhầm lẫn và để kiểm soát được tất cả các rủi ro đã được xác định trước đó.

18.10. Cách bố trí, sắp xếp cơ sở phải bảo đảm luồng di chuyển một chiều và tách biệt giữa động vật khỏe mạnh, động vật đã gây nhiễm và các khu vực dành cho xử lý chất thải, khử nhiễm. Nhân sự của cơ sở và khách thăm quan cũng phải di chuyển theo đường đi đã quy định để tránh nhiễm chéo.

(Xem tiếp Công báo số 43 + 44)

VĂN PHÒNG CHÍNH PHỦ XUẤT BẢN

Địa chỉ:	Số 1, Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội
Điện thoại liên hệ:	
- Nội dung:	080.44417; Fax: 080.44517
- Phát hành:	080.48543
Email:	congbao@chinhphu.vn
Website:	http://congbao.chinhphu.vn
In tại:	Xí nghiệp Bản đồ 1- Bộ Quốc phòng

Giá: 10.000 đồng