Ký bởi: Cổng Thông tin điện tử Chính phủ
Email: thongtinchinhphu@chinhphu.vn
Cơ quan: Văn phòng Chính phủ
Thời gian ký: 28.01.2019 15:32:36 +07:00

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 43 + 44)

Phụ lục III
NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỦA HỆ THỐNG HỢP TÁC THANH TRA DƯỢC PHẨM
(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 - CÁC YÊU CẦU CƠ BẢN ĐỐI VỚI DƯỢC CHẤT

1. Giới thiệu

1.1. Mục đích

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

Trong Hướng dẫn 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 kiểm soát liên quan của API. Trong Hướng dẫn này, thuật ngữ "phải/nên" (should) để chỉ các khuyến nghị yêu cầu áp dụng, điều chỉnh trong các phụ chương liên quan đến hướng dẫn GMP, trừ khi chứng minh là không thể áp dụng, hoặc thay thế bằng một lựa chọn được chứng minh thỏa mãn tối thiểu mức tương đương về đảm bảo chất lượng.

Hướng dẫn 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 luật pháp quốc gia.

Hướng dẫn này không nhằm mục đích xác định yêu cầu của việc đăng ký hoặc sửa đổi quy định của dược điển và không ảnh hưởng đến thẩm quyền của cơ quan chịu trách nhiệm xác định yêu cầu đăng ký liên quan đến API trong giấy phép sản xuất/lưu hành. Tất cả cam kết trong hồ sơ đăng ký phải được đáp ứng.

1.2. Phạm vi

Hướng dẫn này áp dụng để sản xuất API cho dược phẩm dùng cho người và thú y. 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 đề cập, nhưng phải thực hiện phù hợp với các nguyên tắc và hướng dẫn GMP như được nêu trong luật pháp quốc gia và giải thích trong Phụ chương 1 của hướng dẫn GMP.

Đối với chất diệt ký sinh trùng dùng ngoài cho thú y, có thể sử dụng các tiêu chuẩn khác với hướng dẫn này mà vẫn đảm bảo là nguyên liệu có chất lượng phù hợp.

Hướng dẫn này không bao gồm máu và huyết tương nguyên chất vì hướng dẫn GMP PIC/S đối với cơ sở chế biến máu đã nêu yêu cầu chi tiết về thu góp và xét nghiệm máu. Tuy nhiên, hướng dẫn này áp dụng đối với API được sản xuất bằng cách sử dụng máu và huyết tương là nguyên liệu ban đầu. Cuối cùng, hướng dẫn không áp dụng cho dược phẩm chờ đóng gói. Hướng dẫn này áp dụng cho tất cả hoạt chất ban đầu khác được mô tả trong các phụ chương của hướng dẫn GMP, đặc biệt có thể tìm thấy trong hướng dẫn bổ sung cho một số loại API từ Phụ chương 2 đến Phụ chương 7. Vì vậy, các phụ chương sẽ phải xem xét lại, nhưng trong khi chờ đợi và cho đến khi việc xem xét này hoàn tất, các nhà sản xuất có thể tiếp tục sử dụng Phần I về yêu cầu cơ bản cùng với các phụ chương liên quan đối với các sản phẩm, hoặc có thể áp dụng Phần II.

Mục 19 của hướng dẫn chỉ áp dụng cho sản xuất API sử dụng trong sản xuất sản phẩm thuốc nghiên cứu, tuy nhiên phải lưu ý rằng mặc dù nó được khuyến cáo áp dụng trong trường hợp này, nhưng không yêu cầu đối với các quốc gia PIC/S.

"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 giai đoạn/điểm mà tại đó việc sản xuất API bắt đầu. Đối với quá trình tổng hợp, đó là giai 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 giai đoạn/thời điểm bắt đầu phải dựa trên từng trường hợp cụ thể.

Bảng 1 đưa ra hướng dẫn về 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 việc thẩm định các công đoạn công nghệ trọng yếu có ảnh hưởng quyết định đến chất lượng API. Tuy nhiên, lưu ý rằng nhà sản xuất không nhất thiết phải xác định một công đoạn là trọng yếu khi chọn công đoạn đó để thẩm định.

Hướng dẫn trong 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 Hướng dẫn này.

Hướng dẫn 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. 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 dược liệu	Thu hái dược liệu	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 dược liệu sử dụng làm API	Thu hái dược liệu	Cắt và chiết xuất ban đầu		Chiết xuất thêm	Xử lý vật lý và đóng gói
API gồm dược liệu nghiền nhỏ hoặc bột	Thu hái dược liệu 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

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 để đảm bảo API sẽ đáp ứng tiêu chuẩn dự định 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 hình thức tách riêng các đơn vị QA và QC hoặc là một nhóm duy nhất.

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 ghi chép và giải thích. Các sai lệch nghiêm trọng phải được điều tra, việc điều tra và các kết luận phải được ghi chép.

2.17. Không được xuất hoặc sử dụng nguyên liệu trước khi đơn vị chất lượng hoàn tất 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, các hành động của cơ quan quản lý, v.v..).

2.19. Để đạt được mục tiêu chất lượng một cách đáng tin cậy phải có một hệ thống chất lượng được thiết kế và hoạt động chuẩn xác kết hợp với Thực hành tốt sản xuất, Kiểm tra chất lượng và Quản lý rủi ro chất lượng.

2.2. Quản lý rủi ro chất lượng

2.20. Quản lý rủi ro chất lượng là một quá trình có hệ thống để đánh giá, kiểm soát, truyền thông và xem xét các rủi ro đối với chất lượng của hoạt chất. Quản lý rủi ro chất lượng có thể áp dụng cả tiến cứu và hồi cứu.

2.21. Hệ thống quản lý chất lượng phải đảm bảo:

- việc đánh giá nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm dựa trên kiến thức khoa học, kinh nghiệm trong sản xuất và các nguyên tắc cơ bản là để bảo vệ người bệnh thông qua giao tiếp với người sử dụng hoạt chất.

- mức độ triển khai, hình thức và hồ sơ tài liệu của quá trình QRM phải tương ứng với mức độ rủi ro.

Ví dụ về các quá trình và ứng dụng quản lý rủi ro chất lượng có thể tìm trong Phụ chương 20.

2.3. Trách nhiệm của Đơn vị chất lượng

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

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

2.32. Trách nhiệm chính của đơn vị chất lượng độc lập không được ủy quyền. Những trách nhiệm này phải được mô tả bằng văn bản, và phải bao gồm nhưng không nhất thiết giới hạn trong các trách nhiệm này:

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, sản phẩm trung gian ban đầu, 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;

15. Thực hiện đánh giá chất lượng sản phẩm (như xác định trong Mục 2.6).

2.4. Trách nhiệm đối với hoạt động sản xuất

Phải mô tả bằng văn bản trách nhiệm đối với hoạt động sản xuất, bao gồm nhưng không nhất thiết giới hạn trong các trách nhiệm này:

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 sát khuẩn khi cần;

6. Đảm bảo thực hiện các hiệu chuẩn 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 sửa chữa, khi thích hợp.

2.5. Tự thanh tra

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

2.51. 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.

2.6. Rà soát chất lượng sản phẩm

2.60. Phải tiến hành rà soát chất lượng API thường xuyên nhằm mục đích xác nhận sự phù hợp của quy trình. Thông thường phải tiến hành đánh giá và ghi chép hàng năm và tối thiểu phải có thông tin:

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

- Rà soát tất cả các lô không đạt tiêu chuẩn quy định;

- Rà soát về tất cả các sai lệch hoặc không phù hợp nghiêm trọng và các điều tra liên quan;

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

- Rà soát 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; và

- Đánh giá đầy đủ các biện pháp khắc phục.

2.61. Phải đánh giá kết quả của các báo cáo rà soát này và thực hiện đánh giá xem 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. Các hành động khắc phục phải hoàn thành một cách kịp thời và hiệu quả theo quy trình quy định.

3. Nhân sự

3.1. Trình độ nhân viên

3.10. Phải có đủ nhân viên có trình độ chuyên môn, 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 huấn luyện phải tiến hành thường xuyên bởi những người có trình độ và nên 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 huấn luyện. Phải định kỳ đánh giá việc huấn luyện.

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 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 một số 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 dẫn đến 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. Nhà xưởng phải được thiết kế sao cho giảm thiểu khả năng tạp nhiễm. Trong trường hợp quy định tiêu chuẩn về vi sinh vật đối với sản phẩm trung gian hoặc API, cơ sở phải được thiết kế phù hợp để hạn chế phơi nhiễm với tác nhân gây nhiễm vi sinh vật.

4.11. Nhà xưởng 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 tự nó đã trang bị bảo vệ thỏa đáng (ví dụ các hệ thống kín hoặc khép kín), các thiết bị này có thể được đặt ở ngoài.

4.13. Phải thiết kế dòng lưu chuyển của nguyên vật liệu và nhân viên trong nhà xưởng để phòng ngừa 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 phòng vệ sinh và tắm rửa sạch sẽ và phù hợp cho nhân viên. Phòng tắm rửa phải có nước nóng và nước lạnh thích hợp, xà phòng hoặc chất tẩy rửa, máy sấy hoặc khăn dùng riêng. Phòng tắm rửa và vệ sinh phải tách biệt, nhưng dễ dàng tiếp cận với khu vực sản xuất. Phải có đủ phòng tắm và/hoặc thay quần áo.

4.16. Thông thường, các khu vực/hoạt động thí nghiệm phải tách biệt với khu vực sản xuất. Một số khu vực thí 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 thí nghiệm không ảnh hưởng đến quá trình sản xuất hoặc sản phẩm trung gian hoặc API.

4.2. 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, nhiễm chéo, và 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 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 nếu 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 hệ thống định danh các dây chuyền riêng lẻ, bằng tài liệu, kiểm soát bằng máy tính hoặc phương tiện thay thế khác. Hệ thống đường ống phải được lắp đặt hướng tới việc 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 có nút gió (air break) hoặc thiết bị phù hợp để chống 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 được bảo đảm khác, nước xử lý phải đáp ứng tối thiểu theo Hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) về chất lượng nước uống.

4.32. Nếu nước uống được không đủ để đảm bảo chất lượng API, và yêu cầu tiêu chuẩn chất lượng nước về hóa chất và/hoặc vi sinh vật chặt chẽ hơn, 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 nước sử dụng trong quá trình do nhà sản xuất xử lý để đạt chất lượng quy định, phải thẩm định và giám sát quy trình xử lý, có giới hạn hành động phù hợp.

4.34. Trường hợp nhà sản xuất API không tiệt trùng, dự định hoặc khẳng định là phù hợp cho sử dụng trong chế biến tiếp để sản xuất 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 khuẩn đếm được, các sinh vật độc hại và nội độc tố.

4.4. Hệ thống kín

4.40. Phải sử dụng khu vực sản xuất chuyên dụng, có thể gồm các hệ thống phụ trợ, 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 gồm 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 khi đã quy định và duy trì các quy trình bất hoạt và/hoặc vệ sinh được thẩm định.

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 bằng cách sử dụng 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. Khi cần thiết, 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 sản xuất

5.1. Thiết kế và bố trí/lắp đặt

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, làm sạch, bảo trì và vệ sinh (khi cần).

5.11. Thiết bị phải được bố trí/lắp đặt 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 nên sử dụng trong khoảng 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 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. Bất cứ khi nào có thể, nên sử dụng chất bôi trơn và dầu đạt tiêu chuẩn thực phẩm.

5.15. Nên sử dụng thiết bị kín hoặc hệ thống khép kín khi thích hợp. 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 phân công trách nhiệm).

5.21. Phải xây dựng quy trình vệ sinh thiết bị bằng văn bản và 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 sạch 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, khi cần, 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 chứng 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 là quyết định để đảm bảo chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API phải được hiệu chuẩn theo quy trình bằng văn bản và lịch trình xác định.

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

5.32. Hồ sơ hiệu chuẩn phải được lưu giữ.

5.33. Phải biết được và có thể kiểm tra tình trạng hiệu chuẩn của thiết bị chủ yếu hiện có.

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

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

5.4. Hệ thống vi tính hóa

5.40. Hệ thống 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 việc áp dụng vi tính hóa.

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 vi tính hóa 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 vi tính hóa.

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 vi tính hóa 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 vi tính hóa 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 vi tính hóa.

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

6. Hồ sơ tài liệu

6.1. Hệ thống hồ sơ tài liệu và Tiêu chuẩn

6.10. Tất cả các hồ sơ tài liệu liên quan đến sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API phải được thiết kế soạn thảo, rà soát, 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 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 xây dựng tiêu chuẩn và ghi chép đối với nguyên liệu thô, sản phẩm trung gian khi cần thiết, các API, vật liệu bao gói và dán nhãn. Ngoài ra, các tiêu chuẩn có thể thích hợp cho một số vật liệu khác, chẳng hạn như phụ gia chế biến,

các miếng đệm, hoặc các vật liệu khác sử dụng trong quá trình sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API mà có thể ảnh hưởng quan trọng đến chất lượng. Phải xây dựng tiêu chí chấp nhận và ghi chép đối với kiểm soát trong quá trình.

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

6.2. Hồ sơ vệ sinh và hồ sơ sử dụng thiết bị

6.20. Hồ sơ sử dụng thiết bị chính, 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. Nếu thiết bị là chuyên dụng để sản xuất một sản phẩm trung gian hoặc API, thì không phải thiết lập hồ sơ cho từng thiết bị riêng lẻ nếu các lô sản phẩm trung gian hoặc API diễn ra theo trình tự có thể tra cứu. 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, vật liệu bao gói và dán nhãn của API

6.30. Hồ sơ 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 tra cứu 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 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

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 nếu cần ghi thời gian;

- 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. Rà soát 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 tổng thể

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 có 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 trong các xilô), chúng phải được xác định chính xác, thử nghiệm, nếu cần. Phải có quy trình để phòng ngừa việc xả 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 đong và dòng xả.

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 phương pháp để xác định tình trạng của mỗi lô.

7.3. Lấy mẫu và thử nghiệm nguyên liệu đầu

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 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 phải 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, và nếu được, 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 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 và API phải được cân hoặc đong trong điều kiện thích hợp để không ảnh hưởng đến tính khả dụng của chúng. Thiết bị cân hoặc đong phải có độ chính xác phù hợp với mục đích sử dụng.

8.11. Nếu nguyên liệu được chia nhỏ để sử dụng sau đó trong sản xuất, các thùng chứa nguyên liệu khi nhận phải phù hợp và phải có các thông tin xác nhận 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 giám sát hoặc được kiểm soát tương đương. Trước khi sử dụng, nhân viên sản xuất phải kiểm tra đúng nguyên liệu được quy định trong hồ sơ lô sản phẩm trung gian hoặc API.

8.13. Các hoạt động quan trọng khác phải được giám sát hoặc được kiểm soát tương đương.

8.14. Ở các công đoạn đã định trong quá trình sản xuất, phải so sánh hiệu suất thực tế với hiệu suất dự kiến. Phải xây dựng khoảng giới hạn phù hợp cho hiệu suất dựa trên số liệu thí nghiệm, sản xuất thử nghiệm, hoặc sản xuất trước đó. Những sai lệch về hiệu suất của 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 các 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 trên từng thiết bị hoặc bằng tài liệu phù hợp, hệ thống kiểm soát bằng máy tính, hoặc các biện pháp khác.

8.17. Phải có biện pháp kiểm soát thích hợp đối với nguyên liệu chế biến lại hay tái chế để đề phòng sử dụng trái phép.

8.2. Giới hạn thời gian

8.20. Nếu có quy định giới hạn thời gian trong hướng dẫn sản xuất gốc (xem 6.41), 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 việc 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 để đảm bảo tính khả dụng của chúng.

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 hiệu năng 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 mà quá trình gây ra sự biến đổi về chất lượng sản phẩm. Kiểm soát trong quá trình ở giai đoạn sơ chế có thể kém nghiêm ngặt hơn, ngược lại, ở các công đoạn xử lý sau đó (ví dụ, công đoạn tách chiết và tinh chế) phải kiểm soát chặt chẽ hơn.

8.32. Các kiểm soát trong quá trình trọng yếu (và giám sát quá trình chủ yếu), bao gồm các điểm kiểm soát 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 (đã được phân công và đào tạo) 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. Phải có quy trình bằng văn bản mô tả phương pháp lấy mẫu trong quá trinh đối với nguyên liệu, sản phẩm trung gian và API. Kế hoạch và quy trình lấy mẫu phải dựa trên kỹ thuật lấy mẫu đúng đắn, khoa học.

8.35. Phải tiến hành lấy mẫu trong quá trình theo các quy trình để phòng ngừa tạp nhiễm cho nguyên liệu, sản phẩm trung gian hoặc API được lấy mẫu. Phải xây dựng quy trình để đảm bảo tính toàn vẹn của mẫu sau khi lấy.

8.36. Thông thường không cần 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 đồng nhất 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 của cùng 1 lô trong quy trình sản xuất (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 quy trình sản xuất và không được coi là trộn.

8.41. Không được trộn lô lệch chuẩn (OOS) 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 một quy trình xác định và phải được kiểm tra riêng lẻ và phải 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 nguyên tắc 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, nhận dạng, biệt trữ, lấy mẫu, kiểm tra và/hoặc thử nghiệm, xuất xưởng, 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 việc 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 việc chúng được chấp nhận hoặc bị loại bỏ.

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 đúng quy định.

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, 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 ký hiệu khác có liên quan đến số lô. 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 nội dung 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. Hoạt động đóng gói và dán nhãn

9.40. Phải có quy trình bằng văn bản để đảm bảo vật liệu bao gói và nhãn được 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 được chuyển ra 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 trong 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 kiểm nghiệm lại, thì phải ghi rõ ngày kiểm nghiệm lại trên nhãn và/hoặc phiếu kiểm nghiệm.

9.44. Phải kiểm tra khu vực 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 sử dụng 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 đã 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 nếu cần). Phải lưu giữ hồ sơ về các điều kiện này nếu chúng có vai trò quan trọng trong việc duy trì đặc tính của nguyên liệu.

10.11. Trừ khi có một hệ thống thay thế để ngăn ngừa việc sử dụng không chủ ý hoặc sử dụng trái phép nguyên liệu đang bị 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. API và sản phẩm trung gian chỉ được xuất cho bên thứ ba để phân phối sau khi đã được đơn vị chất lượng cho xuất xưởng. API và sản phẩm trung gian đang ở tình trạng biệt trữ chỉ được chuyển cho một đơn vị khác trực thuộc/dưới sự kiểm soát của công ty sau khi được đơn vị chất lượng ủy quyền và 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 của chúng.

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 thủ điều kiện vận chuyển và bảo quản phù hợp.

10.24. Phải có một hệ thống để có thể dễ dàng xác định việc phân phối của mỗi lô sản phẩm trung gian và/hoặc API và cho phép thu hồi chúng.

11. Kiểm tra chất lượng

11.1. Kiểm soát chung

11.10. Đơn vị chất lượng độc lập phải có phòng kiểm nghiệm thích hợp trực thuộc.

11.11. Phải có quy trình bằng văn bản mô tả việc lấy mẫu, thử nghiệm, chấp nhận hoặc loại bỏ nguyên liệu, việc ghi chép và bảo quản dữ liệu thử nghiệm. Hồ sơ thử 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 cả các thay đổi phải được một đơn vị thích hợp soạn thảo và được đơn vị chất lượng xem xét và phê duyệt.

11.13. Phải xây dựng tiêu chuẩn cho API phù hợp với các tiêu chuẩn đã được chấp nhận và phù hợp với quy trình sản xuất. Tiêu chuẩn phải bao gồm việc kiểm soát tạp chất (ví dụ: tạp chất hữu cơ, tạp chất vô cơ, và dung môi tồn dư). 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 và các sinh vật cụ thể. 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 soát của phòng thí nghiệm phải được tuân thủ và ghi chép tại thời điểm thực hiện. Bất kỳ sự sai khác nào với quy trình mô tả trên đây phải được ghi lại và giải thích.

11.15. Phải có quy trình về việc điều tra và ghi chép bằng văn bản đối với các kết quả lệch chuẩn (OOS). Quy trình này phải yêu cầu việc phân tích các số liệu, đánh giá liệu có phải vấn đề quan trọng hay không, chỉ định các hành động khắc phục, và kết luận. Việc lấy mẫu lại và/hoặc thử nghiệm lại sau khi có 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 quy định hạn dùng phù hợp cho thuốc thử phân tích hoặc dung dịch chuẩn.

11.17. Có thể cần đến chuẩn đối chiếu sơ cấp cho 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 đúng khuyến nghị của nhà cung cấp. Chuẩn đối chiếu sơ cấp nhận từ các nguồn chính thức được công nhận thường được sử dụng mà không phải thử nghiệm nếu chúng 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 chính thức được công nhận, 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 đó. Phải lưu giữ hồ sơ 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 phù 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. Thử nghiệm sản phẩm trung gian và API

11.20. Phải tiến hành thử nghiệm từng lô sản phẩm trung gian và API 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 mặt trong một lô điển hình được sản xuất bởi một quy trình sản xuất cụ thể được kiểm soát. Bản mô tả tạp chất phải bao gồm việc nhận dạng hoặc một số phân tích định tính (ví dụ, thời gian lưu giữ), giới hạn của mỗi tạp chất, và phân loại của mỗi 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 cần bản mô tả tạp chất đối với API có nguồn gốc thảo mộc hoặc mô động vật. Các nội dung chú ý về công nghệ sinh học được nêu trong Hướng dẫn ICH Q6B.

11.22. Phải định kỳ tiến hành so sánh bản mô tả tạp chất với bản 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 tiêu chuẩn về vi sinh vật, phải tiến hành thử nghiệm vi sinh phù 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 có xác thực cho từng lô sản phẩm trung gian hoặc API khi có yêu cầu.

11.41. Trên phiếu kiểm nghiệm phải cung cấp các thông tin về tên của sản phẩm trung gian hoặc API, bao gồm cả phẩm cấp (nếu phù hợp), số lô sản xuất, ngày xuất xưởng. Đối với sản phẩm trung gian hoặc API có hạn sử dụng thì hạn sử dụng phải được ghi trên nhãn và Phiếu liểm nghiệm. Đối với sản phẩm trung gian hoặc API có ngày thử nghiệm lại thì ngày thử nghiệm 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 cả 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, và đính kèm một bản sao của phiếu kiểm nghiệm gốc đó.

11.5. Theo dõi độ ổn định của API

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

11.51. Quy trình thử nghiệm sử dụng trong thử nghiệm độ ổn định phải được thẩm định và có khả năng chỉ thị/đánh giá được về 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 độ ổn định phải phù hợp với Hướng dẫn của ICH về độ ổn định, khi thích hợp.

11.6. Ghi ngày hết hạn và ngày thử nghiệm 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 nghiệm 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 nghiệm lại, không phải ngày hết hạn.

11.62. Ngày hết hạn hoặc ngày thử nghiệm 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 nghiệm lại.

11.7. Mẫu dự trữ/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 nghiệm lại, mẫu dự trữ 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 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. Hồ sơ 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 cơ sở, 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 thực hiện như dự định trong 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 ghi nhận quy trình, hoạt động trong khoảng các thông số 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. Có thể thực hiện thẩm định hồi cứu biệt lệ đối với các quy trình 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) Bản mô tả tạp chất quy định của API.

12.45. 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 phải 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 đối với 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 cần 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 được 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 đinh 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. Từ chối và tái sử dụng nguyên liệu

14.1. Từ chối

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. Phục hồi

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. Thu hồi nguyên liệu và dung môi

14.40. Việc thu 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 thu hồi đã được phê duyệt và nguyên liệu thu hồi đáp ứng tiêu chuẩn phù hợp với mục đích sử dụng.

14.41. Dung môi có thể được thu hồi và tái sử dụng trong cùng quá trình hoặc quá trình khác, với điều kiện là quy trình thu 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 thu 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 thu hồi và các nguyên liệu thu 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 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 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 gian 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 đinh 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 nghiệm 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 bệnh hợp đồng đã được thông báo và chấp thuận việc thay đổi.

17. Các đại lý, môi giới, nhà bán buôn, nhà 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 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 cần 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 cho API được sản xuất bằng 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. 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 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 các 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

- Mối quan tâm về an toàn virus như mô tả trong Hướng dẫn Q5A của ICH về *Chất lượng sản phẩm công nghệ sinh học: Đánh giá an toàn virus sản phẩm công nghệ sinh học có nguồn gốc từ dòng tế bào con 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 giữ 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 về *Chất lượng sản phẩm công nghệ sinh học: nguồn gốc và đặc tính của chất nền tế bào sử dụng để sản xuất sản phẩm công nghệ sinh học/công nghệ sinh học* để thảo luận đầy đủ hơn về ngân hàng tế bào.

18.3. Nuôi cấy tế bào/Lên men

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 cần 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. Gặt, Tách chiết và Tinh chế

18.40. Công đoạn gặt, 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 gặt 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. Có thể sử dụng để sản xuất nhiều lô liên tục mà không cần 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 *chất lượng sản phẩm công nghệ sinh học: đánh giá an toàn virus của sản phẩm công nghệ sinh học có nguồn gốc từ dòng tế bào của con người hoặc gốc động vật* 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 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 cần 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 Nhà xưởng

19.30. Trong tất cả các giai đoạn phát triển lâm sàng, bao gồm cả việc sử dụng cơ sở và phòng thí nghiệm 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 đầu

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, nhưng cần 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. Hồ sơ 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 giới 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 một 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/Chất 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/Chất 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.

Phụ lục IV

NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỦA LIÊN MINH CHÂU ÂU

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

PHẦN I THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC - CÁC YÊU CẦU CƠ BẢN

Chương I QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG

Chương II NHÂN SỰ

Chương III NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ

Chương IV HỒ SƠ TÀI LIỆU

Chương V SẢN XUẤT

Chương VI KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Chương VII SẢN XUẤT VÀ PHÂN TÍCH THEO HỢP ĐỒNG

Chương VIII KHIẾU NẠI, KHIẾM KHUYẾT VỀ CHẤT LƯỢNG VÀ THU HỒI SẢN PHẨM

Chương IX TỰ THANH TRA

PHẦN II. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC - CÁC YÊU CẦU CƠ BẢN ĐỐI VỚI DƯỢC CHẤT

PHẦN I
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC - CÁC YÊU CẦU CƠ BẢN

Quy định chung

Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc loại bỏ các rào cản thương mại đối với dược phẩm, thúc đẩy sự thống nhất trong quyết định cấp phép và đảm bảo duy trì tiêu chuẩn đảm bảo chất lượng cao trong phát triển, sản xuất và quản lý dược phẩm, Hướng dẫn Thực hành tốt sản xuất dược phẩm và các Phụ chương sau đây đã được thông qua.

Tiêu chuẩn đặt ra ở đây áp dụng cho các loại thuốc và sản phẩm tương tự để sử dụng cho con người. Các biện pháp quản lý của cơ quan y tế quốc gia phải hướng tới việc áp dụng các tiêu chuẩn này trong thực tế, bất kỳ một quy định mới hoặc sửa đổi nào của quốc gia về thực hành tốt sản xuất, tối thiểu phải đáp ứng mức tiêu chuẩn này. Các nhà sản xuất cũng có thể áp dụng những tiêu chuẩn này để làm cơ sở cho việc xây dựng các quy định phù hợp với yêu cầu cụ thể của mình.

Phải nhận thức rằng, ngoài các phương pháp được mô tả trong Hướng dẫn này, còn có những phương pháp khác có thể chấp nhận có khả năng đạt được các nguyên tắc của Hướng dẫn. Hướng dẫn này không nhằm áp đặt bất kỳ hạn chế nào với sự phát triển khái niệm mới hoặc công nghệ mới đã được thẩm định và cung cấp một mức độ Đảm bảo Chất lượng tối thiểu tương đương với các phương pháp nêu trong Hướng dẫn.

Hướng dẫn bao gồm các nguyên tắc GMP đối với sản xuất dược phẩm. Các phụ chương cung cấp chi tiết về các lĩnh vực hoạt động cụ thể. Đối với một số quy trình sản xuất, sẽ áp dụng đồng thời các phụ chương khác nhau (ví dụ phụ chương về chế phẩm vô trùng và phụ chương về các thuốc phóng xạ và/hoặc chế phẩm sinh học). Danh mục thuật ngữ sử dụng trong Hướng dẫn được kết hợp sau các phụ chương.

Chương I
QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG

Nguyên tắc

Chủ sở hữu Giấy phép sản xuất phải đảm bảo sản xuất dược phẩm phù hợp với mục đích sử dụng của chúng, tuân theo yêu cầu của Giấy phép lưu hành hoặc Giấy phép thử lâm sàng, tùy theo trường hợp, và không đặt bệnh nhân trước nguy cơ do không đủ an toàn, chất lượng hoặc hiệu quả. Việc đạt được mục tiêu chất lượng này là trách nhiệm của ban quản lý cấp cao và đòi hỏi sự tham gia và cam kết của

nhân viên trong nhiều bộ phận khác nhau ở tất cả các cấp trong công ty, của các nhà cung cấp và các nhà phân phối. Để đạt được mục tiêu chất lượng một cách đáng tin cậy phải có một Hệ thống chất lượng dược phẩm được thiết kế toàn diện và thực thi chuẩn xác, kết hợp với Thực hành tốt sản xuất và Quản lý rủi ro chất lượng. Các hoạt động của Hệ thống chất lượng phải được ghi lại đầy đủ và hiệu quả của hệ thống cũng phải được theo dõi. Phải có nguồn lực tương xứng với đội ngũ nhân viên có năng lực, nhà xưởng, thiết bị và phương tiện đầy đủ và phù hợp cho tất cả các bộ phận của Hệ thống chất lượng dược phẩm. Ngoài ra, chủ sở hữu giấy phép sản xuất và người được ủy quyền còn có các trách nhiệm pháp lý khác.

Các khái niệm cơ bản về Quản lý chất lượng, Thực hành tốt sản xuất và Quản lý rủi ro chất lượng có liên quan với nhau. Chúng được mô tả ở đây nhằm nhấn mạnh các mối quan hệ giữa chúng và tầm quan trọng cơ bản của chúng đối với sản xuất và kiểm tra dược phẩm.

Hệ thống chất lượng dược phẩm

1.1. Quản lý chất lượng là một khái niệm có phạm vi rộng, bao trùm tất cả các vấn đề, có ảnh hưởng chung hoặc riêng biệt đến chất lượng một sản phẩm. Đó là toàn bộ các kế hoạch có tổ chức được thực hiện với mục đích đảm bảo dược phẩm có chất lượng yêu cầu, đáp ứng mục đích sử dụng. Do đó, Quản lý chất lượng bao hàm Thực hành tốt sản xuất và các yếu tố khác ngoài phạm vi của Hướng dẫn này.

1.2. GMP áp dụng cho các giai đoạn vòng đời từ giai đoạn sản xuất sản phẩm dược phẩm dùng trong nghiên cứu, chuyển giao công nghệ, sản xuất thương mại cho đến khi ngưng sản phẩm. Tuy nhiên Hệ thống chất lượng dược phẩm có thể mở rộng đến giai đoạn phát triển dược phẩm của vòng đời sản phẩm như mô tả trong ICH Q10, khi không bắt buộc, cần tạo điều kiện cho sự đổi mới và cải tiến liên tục và tăng cường mối liên hệ giữa phát triển dược phẩm và các hoạt động sản xuất. ICH Q10 có thể được sử dụng để bổ sung cho các nội dung trong chương này.

1.3. Quy mô và sự phức tạp của các hoạt động của công ty phải được đưa vào xem xét khi xây dựng một Hệ thống chất lượng dược phẩm mới hoặc sửa đổi Hệ thống đã có. Thiết kế của hệ thống phải kết hợp các nguyên tắc quản lý rủi ro thích hợp bao gồm việc sử dụng các công cụ thích hợp. Mặc dù một số khía cạnh của hệ thống có thể là áp dụng rộng rãi trong toàn bộ công ty và một số khía cạnh khác thì lại là áp dụng trong một cơ sở, nhưng hiệu quả của hệ thống thường được chứng minh ở mức độ cơ sở.

1.4. Hệ thống chất lượng dược phẩm phù hợp đối với sản xuất dược phẩm phải đảm bảo:

(a) Việc thực hiện một sản phẩm đạt được bằng cách thiết kế được Một sản phẩm được thực hiện bằng cách thiết kế, kế hoạch hóa, thực hiện, duy trì và liên tục cải tiến một hệ thống cho phép một sự cung cấp nhất quán sản phẩm với các thuộc tính chất lượng thích hợp;

(b) Kiến thức về sản phẩm và quy trình được quản lý trong tất cả các giai đoạn của vòng đời;

(c) Sản phẩm dược phẩm được thiết kế và phát triển theo cách thức đã tính đến yêu cầu của Thực hành tốt sản xuất;

(d) Các hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng được quy định rõ ràng và áp dụng nguyên tắc Thực hành tốt sản xuất;

(đ) Trách nhiệm quản lý được quy định rõ ràng;

(e) Các thỏa thuận được thực hiện cho việc sản xuất, cung cấp và sử dụng đúng nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói, lựa chọn và giám sát các nhà cung cấp và để xác minh rằng mỗi đợt giao hàng đều từ chuỗi cung ứng đã được chấp thuận;

(g) Các quy trình phải có sẵn/được áp dụng để đảm bảo quản lý các hoạt động thuê khoán;

(h) Thiết lập và duy trì trạng thái kiểm soát bằng cách phát triển và sử dụng hệ thống giám sát và kiểm soát có hiệu quả đối với hiệu suất quá trình và chất lượng sản phẩm;

(i) Kết quả giám sát sản phẩm và quy trình phải được tính đến trong xuất xưởng lô, trong việc điều tra sai lệch, và, nhằm mục đích hành động phòng ngừa để tránh những sai lệch có thể xảy ra trong tương lai;

(k) Thực hiện tất cả các kiểm soát cần thiết đối với sản phẩm trung gian, bất kỳ kiểm soát trong quá trình (IPC) và thẩm định;

(l) Cải tiến liên tục được tạo điều kiện thông qua việc thực hiện cải tiến chất lượng phù hợp với trình độ hiện tại của quy trình và sự hiểu biết đối với sản phẩm;

(m) Áp dụng các thỏa thuận cho việc đánh giá tiềm năng kế hoạch thay đổi và phê duyệt chúng trước khi thực hiện, có tính đến thông báo và phê duyệt của Cơ quan quản lý khi có yêu cầu;

(n) Sau khi thực hiện bất kỳ thay đổi nào, tiến hành đánh giá để xác nhận các mục tiêu chất lượng đã đạt được và không có ảnh hưởng xấu phát sinh đến chất lượng sản phẩm;

(o) Khi điều tra sai lệch, nghi ngờ sản phẩm lỗi và các vấn đề khác, phía có phân tích gốc rễ ở mức độ thích hợp. Điều này có thể được xác định bằng cách sử dụng các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng. Trong các trường hợp không xác

định được nguyên nhân thực sự của vấn đề, phải xem xét để xác định (các) nguyên nhân gốc có thể xảy ra nhất và giải quyết những vấn đề đó. Trường hợp nghi ngờ hoặc xác định sai lầm của con người là nguyên nhân, phải chứng minh là đã đảm bảo các quá trình, thủ tục hoặc lỗi/vấn đề phụ thuộc hệ thống đã không bị bỏ qua, nếu có. Hành động khắc phục phù hợp và/hoặc hành động phòng ngừa (CAPA) phải được xác định và thực hiện để trả lời cuộc điều tra. Hiệu quả của các hành động như vậy phải được theo dõi và đánh giá, phù hợp với các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng;

(p) Các sản phẩm dược phẩm không được bán hoặc cung cấp trước khi một Người được Ủy quyền chứng nhận rằng mỗi lô sản xuất đã được sản xuất và kiểm soát theo các yêu cầu của Giấy phép lưu hành và bất kỳ quy định khác liên quan đến sản xuất, kiểm soát và xuất xưởng các sản phẩm thuốc;

(q) Phải có thỏa thuận thỏa đáng để đảm bảo, càng nhiều càng tốt, rằng các sản phẩm dược được lưu giữ, phân phối và xử lý sau đó để đảm bảo chất lượng được duy trì trong suốt thời hạn sử dụng;

(u) Có một quy trình kiểm tra tự kiểm tra và/hoặc thanh tra chất lượng, thường xuyên đánh giá hiệu quả và tính áp dụng Hệ thống chất lượng dược phẩm.

1.5. Quản lý cấp cao có trách nhiệm cuối cùng để đảm bảo một hệ thống chất lượng dược phẩm hiệu quả được xây dựng, có nguồn lực đầy đủ và vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền được xác định, truyền đạt và thực hiện trong toàn tổ chức. Sự lãnh đạo của Quản lý cấp cao và sự tham gia tích cực vào Hệ thống chất lượng dược phẩm là rất cần thiết. Lãnh đạo này phải đảm bảo sự hỗ trợ và cam kết của nhân viên các cấp và các địa điểm trong tổ chức với Hệ thống chất lượng dược phẩm.

1.6. Phải có sự rà soát quản lý định kỳ với sự tham gia của Quản lý cấp cao về hoạt động của Hệ thống chất lượng dược phẩm để xác định cơ hội để cải tiến liên tục các sản phẩm, quy trình và hệ thống.

1.7. Phải xây dựng và lập hồ sơ về Hệ thống chất lượng dược phẩm. Phải thiết lập Sổ tay chất lượng hoặc tài liệu tương đương trong đó mô tả về hệ thống quản lý chất lượng bao gồm cả các trách nhiệm quản lý.

Thực hành tốt sản xuất dược phẩm (GMP)

1.8. Thực hành tốt sản xuất là một bộ phận của Quản lý chất lượng, đảm bảo dược phẩm được sản xuất và kiểm soát một cách nhất quán theo các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng của chúng và phù hợp theo yêu cầu của Giấy phép lưu hành, Giấy phép thử lâm sàng hoặc tiêu chuẩn sản phẩm. Thực hành tốt sản xuất liên quan đến cả sản xuất và kiểm tra chất lượng. Các yêu cầu cơ bản của GMP là:

(i) Tất cả các quy trình sản xuất được xác định rõ ràng, được đánh giá một cách hệ thống theo kinh nghiệm và chứng minh là có khả năng sản xuất một cách nhất quán dược phẩm đạt yêu cầu chất lượng và phù hợp với tiêu chuẩn;

(ii) Các công đoạn trọng yếu của quá trình sản xuất và những thay đổi đáng kể đối với quy trình phải được thẩm định;

(iii) Phải cung cấp tất cả các phương tiện cần thiết cho GMP, bao gồm:

a. nhân viên có trình độ chuyên môn và được đào tạo thích hợp;

b. có đủ nhà xưởng và không gian;

c. thiết bị và dịch vụ phù hợp;

d. nguyên liệu, bao bì và nhãn chính xác;

e. các quy trình và hướng dẫn được phê duyệt;

f. bảo quản và vận chuyển phù hợp.

(iv) Các quy trình và hướng dẫn được viết dưới dạng hướng dẫn với ngôn ngữ rõ ràng, không mơ hồ, có thể áp dụng cụ thể đối với các cơ sở;

(v) Nhân viên thao tác được huấn luyện để thực hiện đúng quy trình;

(vi) Các ghi chép được thực hiện trong quá trình sản xuất, bằng tay và/hoặc thiết bị ghi chép chứng minh rằng trong thực tế tất cả các công đoạn quy định của quy trình và hướng dẫn đều được thực hiện, số lượng và chất lượng sản phẩm là như dự kiến.

(vii) Mọi sự sai lệch đáng kể đều được ghi chép đầy đủ; điều tra với mục đích xác định nguyên nhân gốc rễ và áp dụng hành động sửa chữa/khắc phục.

(viii) Hồ sơ sản xuất bao gồm cả phân phối cho phép truy xuất nguồn gốc lịch sử đầy đủ của một lô phải được lưu giữ theo mẫu, dễ hiểu và dễ tiếp cận;

(ix) Việc phân phối (bán buôn) sản phẩm phải hạn chế mọi nguy cơ với chất lượng sản phẩm và tính đến sự phù hợp với Thực hành tốt phân phối thuốc (GDP).

(x) Có một hệ thống để thu hồi bất cứ lô sản phẩm nào, đã bán ra hoặc cung cấp.

(xi) Mọi khiếu nại về sản phẩm lưu hành trên thị trường phải được kiểm tra, điều tra nguyên nhân khiếm khuyết chất lượng và thực hiện các biện pháp thích hợp đối với sản phẩm bị lỗi để phòng ngừa việc tái xảy ra.

Kiểm tra chất lượng

1.9. Kiểm tra chất lượng là một bộ phận của Thực hành tốt sản xuất, liên quan đến việc lấy mẫu, các tiêu chuẩn, thử nghiệm, tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng, để đảm bảo là trên thực tế đã thực hiện các thử nghiệm cần thiết và thích hợp, và nguyên liệu không được xuất cho sử dụng, hoặc sản phẩm không được xuất bán, cho đến khi chất lượng của chúng đã được đánh giá đạt tiêu chuẩn.

Yêu cầu cơ bản của Kiểm tra chất lượng là:

(i) có đủ phương tiện, nhân viên được đào tạo và có các quy trình được phê duyệt cho việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, và theo dõi điều kiện môi trường vì mục đích của GMP, khi cần;

(ii) việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm được thực hiện bởi nhân viên và bằng phương pháp được bộ phận Kiểm tra chất lượng phê duyệt;

(iii) các phương pháp thử nghiệm đã được thẩm định;

(iv) hồ sơ được thực hiện bằng tay và/hoặc thiết bị ghi chép, chứng minh là tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và thử nghiệm thực tế đã được thực hiện. Mọi sai lệch đều được ghi chép và điều tra đầy đủ;

(v) thành phẩm chứa hoạt chất đúng thành phần định tính và định lượng theo giấy phép lưu hành, đạt độ tinh khiết quy định, được đóng trong bao bì thích hợp và được dán nhãn chính xác;

(vi) các ghi chép về kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên vật liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm được đánh giá chính thức dựa theo tiêu chuẩn. Việc đánh giá sản phẩm bao gồm xem xét và đánh giá tài liệu sản xuất liên quan và đánh giá các sai lệch với quy định của quy trình;

(vii) không một lô sản phẩm nào được xuất bán hoặc cung cấp trước khi người được ủy quyền chứng nhận là lô sản phẩm đó phù hợp với các yêu cầu của giấy phép liên quan;

(viii) Lưu đầy đủ mẫu đối chiếu của sản phẩm và nguyên liệu ban đầu để cho phép kiểm tra sau này, nếu cần, và sản phẩm được lưu trong bao bì cuối trừ khi các bao gói đặc biệt lớn.

Đánh giá chất lượng sản phẩm

1.10 Phải tiến hành định kỳ hoặc xoay vòng đánh giá chất lượng tất cả các dược phẩm được cấp phép, kể cả các sản phẩm chỉ để xuất khẩu, với mục đích xác định sự ổn định của quy trình hiện tại, sự phù hợp của tiêu chuẩn hiện hành đối với nguyên liệu ban đầu và thành phẩm, để làm rõ mọi xu hướng và để xác định các cải tiến đối với quy trình và sản phẩm. Những đánh giá này thường được tiến hành và ghi chép lại hàng năm, có xem xét đến những đánh giá trước đây, và phải bao gồm tối thiểu là:

(i) Đánh giá các nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói được dùng cho sản phẩm, đặc biệt nguyên vật liệu từ các nguồn mới và việc kiểm soát truy xuất nguồn gốc chuỗi cung ứng hoạt chất.

(ii) Đánh giá các kiểm soát trong quá trình trọng yếu và kết quả thành phẩm.

(iii) Rà soát tất cả các lô không đạt tiêu chuẩn quy định và các hành động điều tra về các lô này.

(iv) Đánh giá tất cả các sai lệch đáng kể hoặc không phù hợp, các điều tra liên quan và hiệu quả đạt được của các biện pháp khắc phục và phòng ngừa đã thực hiện.

(v) Đánh giá tất cả các thay đổi được thực hiện đối với quy trình hoặc phương pháp phân tích.

(vi) Đánh giá về sự khác biệt của Giấy phép Lưu hành với hồ sơ đã nộp/được chấp nhận/bị từ chối, kể cả hồ sơ cho nước thứ ba (chỉ xuất khẩu).

(vii) Đánh giá kết quả của chương trình theo dõi độ ổn định và các xu hướng bất lợi.

(viii) Đánh giá tất cả các lần trả lại hàng, các khiếu nại và thu hồi liên quan đến chất lượng và các điều tra được thực hiện tại thời điểm đó.

(ix) Đánh giá đầy đủ các biện pháp khắc phục đối với thiết bị hoặc quá trình sản xuất khác trước đó.

(x) Đánh giá các cam kết hậu mại đối với giấy phép lưu hành mới và những thay đổi đối với giấy phép lưu hành.

(xi) Đánh giá tình trạng các thiết bị và phụ trợ liên quan, ví dụ: HVAC, nước, khí nén, v.v…

(xii) Đánh giá về các thỏa thuận hợp đồng được xác định ở Chương 7 để đảm bảo chúng được cập nhật.

1.11. Nhà sản xuất và chủ sở hữu giấy phép lưu hành phải đánh giá kết quả của việc đánh giá này và xác định là liệu có cần thực hiện các biện pháp khắc phục hay phòng ngừa hoặc tái thẩm định không. Lý do về những biện pháp khắc phục như vậy phải được ghi chép. Biện pháp khắc phục và phòng ngừa đã chấp nhận phải được hoàn thành một cách kịp thời và hiệu quả. Phải có quy trình quản lý đối với hoạt động quản lý đang diễn ra và đánh giá các hoạt động này, và tính hiệu quả của các quy trình này được kiểm chứng trong quá trình tự thanh tra. Việc đánh giá chất lượng có thể gộp theo loại sản phẩm, ví dụ: dạng bào chế rắn, dạng bào chế lỏng hoặc sản phẩm vô trùng, v.v… nếu hợp lý về mặt khoa học.

Trường hợp chủ sở hữu giấy phép lưu hành không phải là nhà sản xuất thì phải có một thỏa thuận kỹ thuật giữa các bên trong đó xác định trách nhiệm tương ứng của mỗi bên trong việc đánh giá chất lượng.

Quản lý rủi ro chất lượng

1.12. Quản lý rủi ro chất lượng là một quá trình có tính hệ thống nhằm đánh giá, kiểm soát, thông tin và xem xét các nguy cơ đối với chất lượng dược phẩm. Quản lý rủi ro chất lượng có thể được áp dụng cả với tiền cứu lẫn hồi cứu.

1.13. Nguyên tắc của quản lý rủi ro chất lượng là:

- Việc đánh giá rủi ro đối với chất lượng được dựa trên kiến thức khoa học, kinh nghiệm với quy trình và trên hết là để bảo vệ người bệnh.

- Mức độ triển khai, cách thức và hồ sơ tài liệu của quá trình quản lý rủi ro chất lượng phải tương xứng với mức độ rủi ro.

Ví dụ về các quy trình và ứng dụng quản lý rủi ro chất lượng có thể tìm đọc trong ICH 9.

Chương II
NHÂN SỰ

Nguyên tắc

Việc sản xuất chuẩn xác một sản phẩm thuốc phải dựa vào yếu tố con người. Vì lý do này, phải có đủ nhân viên có đủ trình độ chuyên môn để thực hiện tất cả các nhiệm vụ thuộc trách nhiệm của nhà sản xuất. Trách nhiệm cá nhân phải được hiểu rõ bởi từng nhân viên và phải được ghi vào hồ sơ. Tất cả nhân viên phải nhận thức được các nguyên tắc của Thực hành tốt sản xuất ảnh hưởng đến họ và phải được đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục, kể cả các hướng dẫn vệ sinh, phù hợp với nhu cầu của họ.

Quy định chung

2.1. Nhà sản xuất phải có đủ nhân viên có trình độ chuyên môn và kinh nghiệm thực tế cần thiết. Ban lãnh đạo phải xác định và cung cấp đầy đủ và thích hợp nguồn lực (nhân lực, tài chính, vật liệu, trang thiết bị và máy móc) để triển khai áp dụng và duy trì hệ thống quản lý chất lượng và để cải tiến một cách liên tục hiệu quả của hệ thống. Trách nhiệm giao cho mỗi cá nhân không nên quá mức có thể dẫn đến rủi ro về chất lượng.

2.2. Nhà sản xuất phải có một sơ đồ tổ chức mà trong sơ đồ đó, mối liên hệ giữa người phụ trách sản xuất, kiểm tra chất lượng và nếu thích hợp, phụ trách đơn vị đảm bảo chất lượng được nêu tại điểm 2.5 và vị trí/vai trò của người hoặc các người chịu trách nhiệm chuyên môn được chỉ rõ ràng trong phân cấp quản lý.

2.3. Những người có trách nhiệm phải có nhiệm vụ cụ thể được ghi trong bản mô tả công việc và có đủ thẩm quyền để thực thi trách nhiệm của mình. Nhiệm vụ

của họ có thể được ủy quyền cho người cấp phó đáp ứng trình độ chuyên môn. Không nên có những kẻ hở hoặc chồng chéo thiếu lý giải về trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng Thực hành tốt sản xuất.

2.4. Ban lãnh đạo có trách nhiệm tối thượng để đảm bảo rằng một hệ thống quản lý chất lượng có hiệu quả phải có sẵn tại chỗ để hoàn thành mục đích chất lượng, và vai trò, trách nhiệm và quyền hạn được xác định, thông báo và triển khai áp dụng trong toàn bộ tổ chức. Ban lãnh đạo phải thiết lập chính sách chất lượng mô tả mục tiêu và phương hướng tổng thể của công ty liên quan đến chất lượng và phải đảm bảo tính phù hợp và hiệu quả liên tục của hệ thống quản lý chất lượng và đảm bảo đáp ứng GMP thông qua việc tham gia vào việc rà soát hệ thống quản lý.

Nhân viên chủ chốt

2.5. Ban lãnh đạo phải chỉ định các nhân lực quản lý chủ chốt bao gồm Trưởng bộ phận sản xuất, Trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng, hoặc ít nhất một người chịu trách nhiệm chuyên môn (Qualified Person) phải được chỉ định để thực hiện các chức trách này. Thông thường, các vị trí chủ chốt do nhân viên chính thức đảm nhiệm. Trưởng bộ phận sản xuất và Trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng phải độc lập với nhau. Trong các công ty lớn, có thể cần ủy quyền một số chức năng được liệt kê trong mục 2.7, 2.8 và 2.9. Thêm vào đó, tùy thuộc vào mức độ lớn và cơ cấu tổ chức của công ty, cũng có thể bổ nhiệm riêng rẽ người phụ trách đảm bảo chất lượng hoặc người phụ trách đơn vị chất lượng. Trong trường hợp như vậy, thì một số chức trách được mô tả tại các mục 2.7, 2.8 và 2.9 được chia sẻ với phụ trách bộ phận kiểm tra chất lượng và phụ trách bộ phận sản xuất và ban lãnh đạo phải cẩn trọng đảm bảo rằng vai trò, chức trách và quyền hạn này được xác định rõ ràng.

2.6. Nhiệm vụ của Người được ủy quyền có thể được tóm tắt như sau:

a) đối với các sản phẩm dược phẩm được sản xuất trong Liên minh châu Âu, Người được ủy quyền phải đảm bảo rằng mỗi lô đã được sản xuất và kiểm tra theo luật pháp đang có hiệu lực Nước thành viên đó và phù hợp với các yêu cầu của Giấy phép lưu hành;

(b) đối với các sản phẩm dược phẩm đến từ các nước thứ ba, kể cả sản phẩm đã được sản xuất tại Liên minh Châu Âu, Người được ủy quyền phải đảm bảo rằng mỗi lô sản xuất đã được một quốc gia thành viên thực hiện phân tích định tính đầy đủ, phân tích định lượng của ít nhất là tất cả các chất hoạt tính và tất cả các xét nghiệm hoặc kiểm tra khác cần thiết để đảm bảo chất lượng sản phẩm thuốc phù hợp với yêu cầu của Giấy phép lưu hành. Người được ủy quyền phải chứng nhận trong hồ sơ đăng ký hoặc tài liệu tương đương là đã thực hiện kiểm soát chất lượng mỗi lô sản xuất đáp ứng hồ sơ đăng ký trước khi xuất xưởng

Trách nhiệm của Người được ủy quyền có thể được ủy thác, nhưng chỉ cho những Người được ủy quyền khác

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

i. Đảm bảo sản phẩm được sản xuất và bảo quản theo đúng hồ sơ phù hợp để đạt được chất lượng yêu cầu;

ii. Phê duyệt các hướng dẫn liên quan đến thao tác sản xuất và đảm bảo các thao tác này được thực hiện một cách nghiêm ngặt;

iii. Đảm bảo hồ sơ sản xuất được người có thẩm quyền đánh giá và ký trước khi chúng được gửi tới bộ phận Kiểm tra chất lượng;

iv. Kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở và thiết bị thuộc bộ phận mình;

v. Đảm bảo các thẩm định thích hợp đã được thực hiện;

vi. Đảm bảo việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên theo quy định của đơn vị và điều chỉnh tùy theo nhu cầu.

2.8. Trưởng bộ phận Kiểm tra chất lượng nhìn chung có những trách nhiệm sau:

i. duyệt chấp thuận hoặc từ chối nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, nếu thấy phù hợp;

ii. đảm bảo tất cả các phép thử cần thiết đã được thực hiện và các tài liệu liên quan được đánh giá;

iii. phê duyệt các tiêu chuẩn, hướng dẫn lấy mẫu, phương pháp thử và các quy trình kiểm tra chất lượng khác;

iv. phê duyệt và theo dõi các nhân viên phân tích hợp đồng;

v. kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở, thiết bị thuộc bộ phận mình;

vi. đảm bảo các thẩm định thích hợp đã được thực hiện;

vii. đảm bảo việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục theo quy định cho nhân viên của đơn vị và điều chỉnh tùy theo nhu cầu.

Các nhiệm vụ khác của bộ phận Kiểm tra chất lượng được tóm tắt ở Chương 6.

2.9. Trưởng bộ phận Sản xuất và Trưởng bộ phận Kiểm tra chất lượng có một số trách nhiệm chung, hoặc cùng thực hiện liên quan đến chất lượng. Tùy theo quy chế quốc gia, những trách nhiệm này có thể bao gồm:

- phê duyệt các văn bản quy trình và các tài liệu khác, kể cả các sửa đổi;
- theo dõi và kiểm soát môi trường sản xuất;
- vệ sinh nhà máy;
- thẩm định quy trình;

➢ đào tạo;

➢ phê chuẩn và giám sát các nhà cung cấp nguyên vật liệu;

➢ phê chuẩn và giám sát các nhà sản xuất hợp đồng;

➢ quy định và giám sát các điều kiện bảo quản nguyên liệu và sản phẩm;

➢ lưu trữ hồ sơ;

➢ giám sát việc tuân thủ các quy định của GMP;

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

➢ Tham gia vào việc đánh giá quản lý hiệu suất của quá trình, chất lượng sản phẩm và của hệ thống quản lý chất lượng và ủng hộ việc cải tiến liên tục.

➢ Đảm bảo tồn tại một quy trình liên lạc kịp thời và hiệu quả để đưa các vấn đề chất lượng đến các cấp quản lý thích hợp.

Đào tạo

2.10. Nhà sản xuất phải tổ chức đào tạo cho tất cả nhân viên có nhiệm vụ trong khu vực sản xuất hoặc phòng kiểm nghiệm (kể cả nhân viên kỹ thuật, bảo dưỡng và làm vệ sinh), và những nhân viên khác mà hoạt động của họ có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.

2.11. Bên cạnh việc đào tạo cơ bản lý thuyết và thực hành về Thực hành Tốt Sản xuất, nhân viên mới tuyển dụng phải được đào tạo thích hợp với nhiệm vụ được giao. Phải đào tạo liên tục, và định kỳ đánh giá kết quả thực tế. Phải có chương trình đào tạo, được trưởng bộ phận Sản xuất hoặc trưởng bộ phận Kiểm tra Chất lượng phê chuẩn, khi phù hợp. Hồ sơ đào tạo phải được lưu giữ.

2.12. Nhân viên làm việc trong các khu vực có nguy cơ bị tạp nhiễm, ví dụ, khu vực sạch hoặc những khu vực xử lý nguyên liệu có hoạt tính cao, độc, lây nhiễm hoặc nguyên liệu gây mẫn cảm, phải được đào tạo chuyên sâu.

2.13. Khách hoặc nhân viên chưa qua đào tạo, tốt nhất là, không nên cho vào các khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không tránh được việc này thì họ phải được thông báo trước, đặc biệt về vệ sinh cá nhân và mang trang phục bảo hộ quy định. Phải giám sát họ chặt chẽ.

2.14. Khái niệm Đảm bảo chất lượng và tất cả các biện pháp có khả năng nâng cao hiểu biết và thực hiện phải được thảo luận đầy đủ trong các khóa đào tạo.

Vệ sinh cá nhân

2.15. Phải thiết lập và điều chỉnh các chương trình vệ sinh chi tiết tùy theo yêu cầu khác nhau trong nhà máy. Chương trình phải bao gồm các quy trình liên quan

đến sức khỏe, thực hành vệ sinh và trang phục của nhân viên. Tất cả những người có nhiệm vụ làm việc trong khu vực sản xuất và kiểm nghiệm phải hiểu và tuân thủ nghiêm ngặt các quy trình này. Chương trình vệ sinh phải được ban quản lý khuyến khích và được thảo luận rộng rãi trong các khóa đào tạo.

2.16. Tất cả nhân viên phải được kiểm tra sức khỏe khi tuyển dụng. Điều này thuộc trách nhiệm của nhà sản xuất, xuất phát từ nhận thức rằng hướng dẫn đảm bảo điều kiện sức khỏe có thể liên quan đến chất lượng sản phẩm. Sau lần kiểm tra sức khỏe ban đầu, phải thực hiện khám sức khỏe khi cần thiết.

2.17. Phải thực hiện các biện pháp để đảm bảo một cách khả thi rằng không có người nào bị bệnh nhiễm trùng hoặc có vết thương hở trên cơ thể được tham gia trong sản xuất dược phẩm.

2.18. Mọi nhân viên khi vào khu vực sản xuất phải mặc quần áo bảo hộ phù hợp với các thao tác thực hiện.

2.19. Phải cấm ăn, uống, nhai, hút thuốc, hoặc giữ thực phẩm, thức uống, thuốc hút hoặc thuốc chữa bệnh cá nhân trong khu vực sản xuất và bảo quản. Nói chung, phải cấm mọi hành động không hợp vệ sinh trong khu vực sản xuất hoặc các khu vực khác mà có thể ảnh hưởng bất lợi đến sản phẩm.

2.20. Nhân viên vận hành phải tránh tiếp xúc bằng tay với sản phẩm hở cũng như bất kỳ bộ phận nào của thiết bị có tiếp xúc với sản phẩm.

2.21. Nhân viên phải được hướng dẫn sử dụng các phương tiện rửa tay.

2.22. Yêu cầu cụ thể đối với sản xuất các nhóm sản phẩm đặc biệt được đề cập trong Hướng dẫn Bổ sung, ví dụ chế phẩm vô trùng.

Tư vấn

2.23 Các chuyên gia tư vấn phải có trình độ học vấn, đào tạo và kinh nghiệm đầy đủ, hoặc sự kết hợp của các yêu cầu trên, để tư vấn cho chủ đề mà họ được yêu cầu.

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

Chương III
NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ

Nguyên tắc

Nhà xưởng và thiết bị phải được định vị, thiết kế, xây dựng, sửa chữa và bảo dưỡng phù hợp với các hoạt động sẽ được thực hiện. Việc thiết kế và bố trí phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và cho phép bảo dưỡng và làm vệ sinh

hiệu quả để tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi hoặc rác, và nói chung là bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào đến chất lượng sản phẩm.

Nhà xưởng

Quy định chung

3.1. Nhà xưởng phải được đặt trong một môi trường, mà khi xem xét cùng với các biện pháp bảo vệ nhà máy, giảm tối đa nguy cơ gây nhiễm đối với nguyên liệu hoặc sản phẩm.

3.2. Nhà xưởng phải được bảo dưỡng cẩn thận, bảo đảm hoạt động sữa chữa và bảo dưỡng không gây nguy hại đến chất lượng sản phẩm. Nhà xưởng phải được làm vệ sinh và khử trùng, nếu cần, theo quy trình chi tiết bằng văn bản.

3.3. Ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và thông gió phải phù hợp và sao cho chúng không có ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp tới dược phẩm trong quá trình sản xuất và bảo quản, hoặc tới sự vận hành chính xác của thiết bị.

3.4. Nhà xưởng phải được thiết kế và trang bị để có thể bảo vệ tối đa khỏi sự xâm nhập của côn trùng hoặc các động vật khác.

3.5. Phải có các biện pháp để ngăn người không có thẩm quyền ra vào. Không được sử dụng các khu vực sản xuất, bảo quản hoặc kiểm tra chất lượng như là lối đi cho những người không làm việc trong đó.

Khu vực sản xuất

3.6. Phải phòng tránh việc nhiễm chéo đối với tất cả các sản phẩm bởi thiết kế phù hợp và vận hành phù hợp đối với trang thiết bị sản xuất. Các biện pháp phòng tránh nhiễm chéo phải tương xứng với nguy cơ. Các nguyên tắc Quản lý nguy cơ chất lượng phải được sử dụng để đánh giá và kiểm soát nguy cơ.

Phụ thuộc vào mức độ của nguy cơ, cần thiết phải dành riêng nhà xưởng và thiết bị cho hoạt động sản xuất và/hoặc đóng gói để kiểm soát nguy cơ gây ra bởi một số sản phẩm thuốc.

Phải có các trang thiết bị dành riêng cho hoạt động sản xuất khi sản phẩm thuốc có các nguy cơ vì các lý do:

i. Nguy cơ không thể được kiểm soát đầy đủ bởi các biện pháp vận hành và/hoặc biện pháp kỹ thuật;

ii. Các dữ liệu khoa học từ các đánh giá về độc tố học không hỗ trợ cho nguy cơ có thể kiểm soát được (ví dụ như khả năng dị ứng từ các sản phẩm có tính nhạy cảm cao như kháng sinh betalactam) hoặc

iii. Giới hạn cắn liên quan, kết quả từ đánh giá độc tố học, không thể được xác định bởi phương pháp phân tích đã được thẩm định.

Các hướng dẫn bổ sung được nêu tại Chương 5 và các phụ lục liên quan.

3.7. Tốt nhất, nhà xưởng phải được bố trí sao cho việc sản xuất thực hiện trong những khu vực nối tiếp nhau, theo một trật tự hợp lý tương ứng với trình tự của các thao tác và mức độ sạch cần thiết.

3.8. Phải có đủ không gian làm việc và bảo quản trong quá trình sản xuất để cho phép bố trí thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, nhằm hạn chế tối đa nguy cơ lẫn lộn giữa các dược phẩm khác nhau hoặc các thành phần của chúng, tránh nhiễm chéo và giảm tối đa nguy cơ bỏ sót hoặc áp dụng sai các công đoạn sản xuất hay kiểm soát.

3.9. Ở những nơi nguyên liệu ban đầu và bao bì sơ cấp, sản phẩm trung gian hoặc bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, bề mặt bên trong nhà xưởng (tường, sàn và trần nhà) phải nhẵn và không có kẽ nứt cũng như chỗ nối hở, không được sinh ra các tiểu phân và cho phép làm vệ sinh và khử trùng một cách dễ dàng và hiệu quả, nếu cần.

3.10. Các ống dẫn, máng đèn, các vị trí thông gió và các hệ thống khác phải được thiết kế và lắp đặt sao cho tránh tạo ra các hốc khó làm vệ sinh. Khi bảo dưỡng, phải tiếp cận từ bên ngoài khu vực sản xuất, nếu có thể.

3.11. Các đường thoát nước phải đủ lớn, và có các bẫy nước (gully trap). Phải tránh các rãnh thoát nước hở nếu có thể, nhưng nếu cần thiết phải có thì rãnh phải nông để dễ làm vệ sinh và khử trùng.

3.12. Khu vực sản xuất phải được thông gió hiệu quả, có các thiết bị kiểm soát không khí (bao gồm nhiệt độ và, nếu cần, độ ẩm và lọc) phù hợp với sản phẩm đang được sản xuất, với các hoạt động thực hiện và với môi trường bên ngoài.

3.13. Việc cân nguyên liệu ban đầu thường được thực hiện trong một phòng cân riêng được thiết kế cho mục đích này.

3.14. Trường hợp phát sinh bụi (ví dụ, trong khi lấy mẫu, cân, trộn và thao tác chế biến, đóng gói sản phẩm khô), phải có các quy định đặc biệt để tránh nhiễm chéo và dễ dàng làm vệ sinh.

3.15. Nhà xưởng đóng gói dược phẩm phải được thiết kế và bố trí đặc biệt nhằm tránh lẫn lộn và nhiễm chéo.

3.16. Khu vực sản xuất phải đủ sáng, đặc biệt ở những nơi thực hiện việc kiểm tra bằng mắt thường trong quá trình sản xuất.

3.17. Kiểm soát trong quá trình có thể được thực hiện trong khu vực sản xuất với điều kiện là chúng không gây nguy cơ cho sản xuất.

Khu vực bảo quản

3.18. Khu vực bảo quản phải đủ rộng, cho phép bảo quản trật tự nhiều loại nguyên vật liệu và sản phẩm khác nhau: nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm được phép xuất, loại bỏ, trả lại hoặc sản phẩm thu hồi.

3.19. Khu vực bảo quản phải được thiết kế hoặc điều chỉnh để đảm bảo điều kiện bảo quản tốt. Đặc biệt là phải sạch sẽ, khô ráo và duy trì trong giới hạn nhiệt độ chấp nhận được. Trường hợp yêu cầu điều kiện bảo quản đặc biệt (ví dụ, nhiệt độ, độ ẩm) thì các điều kiện này phải được đáp ứng, kiểm tra và theo dõi.

3.20. Khu vực nhận và xuất hàng phải bố trí riêng biệt và bảo vệ được nguyên vật liệu và sản phẩm tránh tác động của thời tiết. Khu vực tiếp nhận phải được thiết kế và trang bị cho phép làm sạch các thùng nguyên liệu, trước khi bảo quản, nếu cần.

3.21. Trường hợp biệt trữ được đảm bảo bằng cách bảo quản ở những khu vực riêng biệt, thì những khu vực này phải có biển báo rõ ràng và chỉ những người có thẩm quyền mới được phép ra vào. Bất cứ một phương thức nào khác thay thế biệt trữ vật lý đều phải đảm bảo an toàn ở mức tương đương.

3.22. Thường phải có khu vực riêng để lấy mẫu nguyên liệu ban đầu. Nếu lấy mẫu ở trong khu vực bảo quản, phải tiến hành sao cho có thể tránh được tạp nhiễm hoặc nhiễm chéo.

3.23. Phải có khu vực riêng biệt để bảo quản các nguyên liệu hoặc sản phẩm bị loại, thu hồi hoặc trả về.

3.24. Nguyên liệu hoặc sản phẩm có hoạt tính cao phải được bảo quản trong các khu vực an toàn và được bảo vệ.

3.25. Vật liệu bao gói in sẵn được coi là quan trọng đối với sự phù hợp của dược phẩm, phải đặc biệt chú ý bảo quản an toàn và chắc chắn các vật liệu này.

Khu vực kiểm tra chất lượng

3.26. Thông thường, khu vực Kiểm nghiệm phải tách biệt với khu vực sản xuất. Điều này đặc biệt quan trọng đối với các phòng kiểm nghiệm sinh học, vi sinh vật và đồng vị phóng xạ, các phòng này cũng phải cách biệt nhau.

3.27. Phòng kiểm nghiệm phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành trong đó. Phải có đủ diện tích để tránh lẫn lộn và nhiễm chéo. Phải có đủ diện tích thích hợp để bảo quản mẫu và hồ sơ.

3.28. Có thể cần thiết bố trí phòng riêng để bảo vệ các dụng cụ có độ nhạy khỏi rung động, nhiễu điện từ, ẩm, v.v.

3.29. Phải có các yêu cầu đặc biệt đối với phòng kiểm nghiệm xử lý các chất đặc biệt, như các mẫu sinh học hoặc chất phóng xạ.

Các khu phụ

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

3.31. Các phòng thay trang phục, tắm rửa và vệ sinh phải dễ tiếp cận và phù hợp với số người sử dụng. Nhà vệ sinh không được thông trực tiếp với khu vực sản xuất hoặc khu vực bảo quản.

3.32. Xưởng bảo trì phải tách biệt với các khu vực sản xuất. Trường hợp phụ tùng và dụng cụ được giữ trong khu vực sản xuất, phải để trong phòng hoặc tủ có khóa dành riêng cho mục đích này.

3.33. Nhà nuôi động vật phải cách ly tốt khỏi các khu vực khác, với lối ra vào riêng (lối vào cho động vật) và thiết bị xử lý không khí riêng.

Trang thiết bị

3.34. Thiết bị sản xuất phải được thiết kế, bố trí và bảo trì phù hợp với mục đích dự định của chúng.

3.35. Các thao tác sửa chữa và bảo dưỡng không được gây ra bất kỳ nguy hại nào đến chất lượng sản phẩm.

3.36. Thiết bị sản xuất phải được thiết kế sao cho có thể làm vệ sinh dễ dàng và triệt để. Thiết bị phải được làm sạch theo các quy trình chi tiết bằng văn bản và chỉ được bảo quản trong điều kiện sạch và khô.

3.37. Thiết bị rửa và làm vệ sinh phải được lựa chọn và sử dụng hợp lý để không là nguồn tạp nhiễm.

3.38. Thiết bị phải được lắp đặt sao cho ngăn ngừa được mọi nguy cơ sai sót hoặc tạp nhiễm.

3.39. Thiết bị sản xuất phải không gây nguy hại cho sản phẩm. Các bộ phận của thiết bị sản xuất tiếp xúc với sản phẩm phải không phản ứng, đưa thêm hoặc hấp thụ sản phẩm tới mức có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm và do đó dẫn đến các nguy hại.

3.40. Phải có cân và thiết bị đo lường có khoảng và độ chính xác phù hợp cho hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng.

3.41. Thiết bị đo lường, cân, thiết bị ghi và kiểm tra phải được hiệu chuẩn và kiểm tra định kỳ bằng các phương pháp thích hợp. Phải duy trì việc ghi chép đầy đủ các thử nghiệm.

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

3.43. Các đường ống nước cất, khử ion hóa và, nếu cần, các đường ống nước khác phải được làm vệ sinh theo các quy trình bằng văn bản trong đó trình bày

chi tiết giới hạn hành động đối với nhiễm vi sinh vật và các biện pháp sẽ được thực hiện.

3.44. Trang thiết bị hư hỏng phải đưa ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng, nếu có thể, hoặc ít nhất phải được dán nhãn rõ ràng là đã hỏng.

Chương IV
HỒ SƠ TÀI LIỆU

Nguyên tắc

Hồ sơ tài liệu tốt là một bộ phận cấu thành thiết yếu của hệ thống đảm bảo chất lượng và là giải pháp để quản lý việc tuân thủ các nguyên tắc, yêu cầu của GMP. Phải xác định đầy đủ các loại hồ sơ tài liệu và phương tiện ghi khác nhau được sử dụng trong Hệ thống Quản lý Chất lượng của nhà sản xuất. Hồ sơ tài liệu có thể tồn tại dưới các hình thức khác nhau, bao gồm dạng giấy, phương tiện điện tử hoặc hình ảnh. Mục đích chính của hồ sơ tài liệu là phải thiết lập, kiểm soát, theo dõi và ghi lại tất cả các hoạt động có ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến tất cả các khía cạnh chất lượng của dược phẩm. Bên cạnh việc cung cấp đầy đủ ghi chép về các quá trình và đánh giá nhận xét, Hệ thống quản lý chất lượng phải bao gồm các hướng dẫn đủ tường tận để tạo thuận lợi cho sự hiểu biết thống nhất về các quy định, qua đó có thể chứng minh việc áp dụng liên tục các quy định.

Có hai loại hồ sơ tài liệu chủ yếu được sử dụng để quản lý và ghi chép việc tuân thủ GMP: hướng dẫn (lời hướng dẫn, các yêu cầu) và hồ sơ/báo cáo. Phải áp dụng phù hợp thực hành tốt hồ sơ tài liệu đối với từng loại hồ sơ tài liệu.

Phải thực hiện các kiểm soát thích hợp để đảm bảo tính chuẩn xác, tính toàn vẹn, tính rõ ràng và có sẵn của hồ sơ tài liệu. Tài liệu hướng dẫn không được có lỗi và ở dạng văn bản. Thuật ngữ "văn bản" có nghĩa là được ghi chép, hoặc tài liệu trên phương tiện mà từ đó các dữ liệu có thể được diễn tả ở hình thức đọc được của con người.

Hồ sơ tài liệu yêu cầu của GMP (theo loại)

Hồ sơ tổng thể về cơ sở sản xuất: Là văn bản mô tả các hoạt động liên quan đến GMP của nhà sản xuất.

Tài liệu hướng dẫn *(các hướng dẫn, hoặc yêu cầu):*

Tiêu chuẩn: Mô tả chi tiết các yêu cầu mà sản phẩm hoặc nguyên vật liệu sử dụng hay thu được trong quá trình sản xuất phải theo đúng. Tiêu chuẩn được sử dụng làm cơ sở cho việc đánh giá chất lượng.

Công thức sản xuất, Hướng dẫn chế biến, đóng gói và thử nghiệm: Cung cấp chi tiết tất cả các nguyên liệu ban đầu, thiết bị và hệ thống máy tính (nếu có) sẽ được sử dụng và quy định các hướng dẫn về quá trình chế biến, đóng gói, lấy mẫu và thử nghiệm. Phải xác định các kiểm soát trong quá trình và kỹ thuật phân tích quy trình sử dụng, cùng với các tiêu chí chấp nhận, khi thích hợp.

Quy trình: (Hay còn gọi là Quy trình thao tác chuẩn, hoặc SOPs), đưa ra các chỉ dẫn để thực hiện một số thao tác.

Đề cương: Cung cấp hướng dẫn về thực hiện và ghi chép các thao tác cần thận trọng.

Hợp đồng kỹ thuật: Là hợp đồng được nhất trí giữa bên giao và bên nhận hợp đồng đối với các hoạt động thuê ngoài.

Bản ghi chép/Báo cáo:

Các ghi chép: Cung cấp bằng chứng về các hoạt động khác nhau đã thực hiện để chứng minh việc tuân thủ hướng dẫn, ví dụ, các hoạt động, các sự cố, việc điều tra, và lịch sử của mỗi lô sản phẩm trong trường hợp sản xuất theo lô, kể cả việc phân phối chúng. Các ghi chép bao gồm cả dữ liệu thô được sử dụng để tạo ra các hồ sơ khác. Đối với hồ sơ điện tử, quy định người sử dụng phải xác định dữ liệu nào sẽ được sử dụng là dữ liệu thô. Ít nhất, tất cả dữ liệu làm cơ sở cho quyết định chất lượng phải được xác định là dữ liệu thô.

Giấy chứng nhận phân tích/Phiếu kiểm nghiệm: Cung cấp một bản tóm tắt kết quả thử nghiệm về mẫu sản phẩm hoặc nguyên liệu[1] cùng với việc đánh giá về sự phù hợp với tiêu chuẩn đã công bố.

Báo cáo: Tài liệu quản lý các dự án, kiểm tra, hoặc điều tra đặc biệt cùng với kết quả, kết luận và khuyến nghị.

Thiết lập và kiểm soát hồ sơ tài liệu

4.1. Tất cả các loại văn bản phải được xác định và đính kèm. Các quy định áp dụng tương tự với mọi hình thức của loại phương tiện ghi chép. Các hệ thống phức tạp, đòi hỏi phải được hiểu, ghi chép, thẩm định cẩn thận và kiểm soát phù hợp. Nhiều tài liệu (các hướng dẫn và/hoặc hồ sơ) có thể tồn tại ở dạng ghép, nghĩa là một số yếu tố điện tử và các yếu tố khác trên giấy. Mối quan hệ và các biện pháp quản lý đối với tài liệu gốc, bản sao chính thức, các ghi chép và xử lý dữ liệu phải được định rõ cho cả hệ thống ghép và hệ thống thuần nhất. Phải thực hiện việc quản lý thích hợp đối với tài liệu điện tử, chẳng hạn như các mẫu, hình thức và văn

[1] Hoặc chứng nhận có thể dựa toàn bộ hoặc một phần trên đánh giá dữ liệu thời gian thực (các tóm tắt và báo cáo ngoại lệ) từ kỹ thuật phân tích quá trình (PAT) lô liên quan, các thông số hoặc số liệu theo hồ sơ cấp phép lưu hành được phê duyệt.

bản gốc. Phải có sự kiểm soát thích hợp để đảm bảo tính toàn vẹn của hồ sơ trong suốt quá trình lưu trữ.

4.2. Tài liệu phải được phác thảo, biên soạn, rà soát và phân phát một cách thận trọng. Tài liệu phải tuân theo các phần liên quan của hồ sơ tiêu chuẩn sản phẩm, hồ sơ Giấy phép sản xuất và lưu hành, khi cần thiết. Việc sao chụp tài liệu làm việc từ văn bản gốc không được để xảy ra bất kỳ sai sót nào trong quá trình sao chụp.

4.3. Tài liệu có nội dung hướng dẫn phải được người có thẩm quyền phù hợp phê chuẩn, ký và ghi ngày. Tài liệu phải có nội dung rõ ràng và có thể xác định duy nhất. Phải xác định ngày có hiệu lực.

4.4. Tài liệu có nội dung hướng dẫn phải được trình bày một cách trật tự và dễ kiểm tra. Văn phong và ngôn ngữ của tài liệu phải phù hợp với mục đích sử dụng của chúng. Quy trình thao tác chuẩn, hướng dẫn và phương pháp làm việc phải bằng văn bản theo văn phong mệnh lệnh bắt buộc.

4.5. Tài liệu trong Hệ thống quản lý chất lượng phải được rà soát định kỳ và cập nhật.

4.6. Không nên viết tay tài liệu; tuy nhiên, trường hợp tài liệu đòi hỏi đưa vào các dữ liệu, thì phải có đủ khoảng trống cho việc nhập dữ liệu đó.

Thực hành tốt hồ sơ tài liệu

4.7. Việc nhập dữ liệu bằng cách viết tay phải rõ ràng, dễ đọc, không tẩy xóa được.

4.8. Hồ sơ phải được lập hoặc hoàn tất vào thời điểm mỗi hoạt động được thực hiện và sao cho tất cả các hoạt động liên quan đến sản xuất dược phẩm đều có thể truy xuất.

4.9. Bất kỳ sự thay đổi nào đối với một tài liệu cũng phải được ký và ghi ngày; việc thay đổi phải bảo đảm có thể đọc được thông tin cũ. Khi cần, phải ghi lại cả lý do thay đổi.

Lưu trữ hồ sơ tài liệu

4.10. Phải xác định rõ hồ sơ nào liên quan đến từng hoạt động sản xuất và được lưu ở đâu. Phải thực hiện các kiểm soát an toàn để đảm bảo tính toàn vẹn của hồ sơ trong suốt thời gian lưu trữ và xác nhận, khi thích hợp.

4.11. Quy định cụ thể áp dụng đối với hồ sơ lô là phải được lưu trữ một năm sau khi lô liên quan hết hạn dùng hoặc tối thiểu là năm năm sau chứng nhận lô của Người được Ủy quyền, tùy theo thời gian nào là dài hơn. Đối với các dược phẩm nghiên cứu, hồ sơ lô phải lưu trữ tối thiểu năm năm sau khi hoàn thành hoặc chính thức ngừng thử lâm sàng lần cuối mà trong đó lô thuốc được sử dụng. Các quy định khác về lưu trữ hồ sơ tài liệu có thể được nêu trong luật liên quan với loại sản

phẩm cụ thể (ví dụ, các Dược phẩm điều trị tiên tiến) và quy định áp dụng thời gian lưu trữ dài hơn đối với một số tài liệu.

4.12. Đối với các loại hồ sơ tài liệu khác, thời hạn lưu trữ sẽ tùy thuộc vào hoạt động kinh doanh mà tài liệu đó chứng minh. Hồ sơ tài liệu quan trọng, kể cả dữ liệu thô (ví dụ, tài liệu liên quan tới thẩm định hoặc độ ổn định), xác nhận thông tin trong Giấy phép Lưu hành phải được lưu trữ trong thời gian giấy phép còn hiệu lực. Có thể cân nhắc cho bỏ một tài liệu nào đó khi dữ liệu đã được thay thế bởi một tập hợp đầy đủ các dữ liệu mới (ví dụ, dữ liệu thô cung cấp báo cáo thẩm định hoặc báo cáo độ ổn định). Phải ghi lại lý do về việc loại bỏ này và phải lưu ý đến quy định về lưu trữ hồ sơ lô; ví dụ, trong trường hợp dữ liệu thẩm định quy trình, dữ liệu thô đi kèm phải được lưu trữ trong thời hạn bằng với hồ sơ của tất cả các lô xuất xưởng đã được xác nhận trên cơ sở thực hiện thẩm định đó.

Mục sau đây đưa ra một số ví dụ về các tài liệu cần thiết. Hệ thống quản lý chất lượng phải mô tả tất cả các tài liệu cần thiết để đảm bảo chất lượng sản phẩm và sự an toàn của người bệnh.

Tiêu chuẩn

4.13. Phải có các tiêu chuẩn được phê duyệt phù hợp và ghi ngày đối với nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói và thành phẩm.

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

4.14. Tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói sơ cấp hoặc vật liệu bao gói in sẵn phải bao gồm hoặc tham chiếu tới, nếu thích hợp:

a) Mô tả nguyên vật liệu, bao gồm:

- Tên được đặt và mã tham chiếu nội bộ;

- Tham chiếu tới chuyên luận dược điển, nếu có;

- Nhà cung cấp được phê chuẩn, và nhà sản xuất nguyên vật liệu ban đầu, nếu hợp lý;

- Mẫu của vật liệu được in sẵn;

b) Hướng dẫn lấy mẫu và thử nghiệm;

c) Yêu cầu định tính và định lượng với giới hạn chấp nhận;

d) Điều kiện bảo quản và các thận trọng;

e) Thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm tra lại.

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

4.15. Phải có tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm của các công đoạn trọng yếu hoặc sản phẩm trung gian và bán thành phẩm được mua

hay gửi đi. Tiêu chuẩn sản phẩm trung gian hay bán thành phẩm phải tương tự như tiêu chuẩn của nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm, nếu thích hợp.

Tiêu chuẩn đối với thành phẩm

4.16. Tiêu chuẩn thành phẩm phải bao gồm hoặc tham chiếu tới:

a) Tên sản phẩm và mã tham khảo, nếu có;

b) Công thức;

c) Mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói;

d) Hướng dẫn lấy mẫu và thử nghiệm;

e) Yêu cầu định tính và định lượng, với giới hạn chấp nhận;

f) Điều kiện bảo quản và các thận trọng đặc biệt trong xử lý, nếu có;

g) Tuổi thọ.

Công thức sản xuất và hướng dẫn chế biến

Phải có công thức sản xuất và Hướng dẫn chế biến bằng văn bản, được phê duyệt cho từng sản phẩm và cỡ lô sẽ sản xuất.

4.17. Công thức Sản xuất phải bao gồm:

a) Tên sản phẩm, với mã tham chiếu liên quan đến tiêu chuẩn sản phẩm;

b) Mô tả dạng bào chế, tác dụng của sản phẩm và cỡ lô;

c) Danh mục các nguyên liệu ban đầu được sử dụng, với lượng của mỗi chất, mô tả; phải nêu rõ chất nào sẽ mất đi trong quá trình chế biến;

d) Công bố sản lượng dự kiến với giới hạn chấp nhận, và sản lượng sản phẩm trung gian liên quan, nếu có.

4.18. Hướng dẫn chế biến phải bao gồm:

a) Nêu địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chính;

b) Phương pháp hoặc tham chiếu phương pháp sẽ sử dụng để chuẩn bị các thiết bị quan trọng (ví dụ, làm vệ sinh, lắp đặt, hiệu chuẩn, tiệt trùng);

c) Kiểm tra trang thiết bị và nơi làm việc không còn các sản phẩm trước đó, tài liệu hoặc nguyên vật liệu không cần thiết cho kế hoạch chế biến, và thiết bị đã sạch và phù hợp để sử dụng;

d) Hướng dẫn chi tiết chế biến lần lượt từng bước [ví dụ, kiểm tra nguyên liệu, xử lý sơ bộ, trình tự thêm các nguyên liệu, các yếu tố quá trình quan trọng (thời gian, nhiệt độ, v.v.)];

e) Hướng dẫn kiểm soát trong quá trình và các giới hạn;

f) Các quy định bảo quản bán thành phẩm, nếu cần thiết; bao gồm thùng chứa, nhãn và các điều kiện bảo quản đặc biệt, nếu có;

g) Những thận trọng đặc biệt phải tuân theo.

Hướng dẫn đóng gói

4.19. Phải có Hướng dẫn đóng gói được phê duyệt cho mỗi sản phẩm, quy cách đóng gói và dạng đóng gói. Các hướng dẫn này phải bao gồm, hoặc tham chiếu các nội dung sau:

a) Tên sản phẩm; bao gồm số lô của bán thành phẩm và thành phẩm;

b) Mô tả dạng bào chế, và hàm lượng nếu có thể;

c) Quy cách đóng gói, biểu thị bằng số lượng, trọng lượng hoặc thể tích của sản phẩm trong bao bì cuối cùng;

d) Danh mục đầy đủ tất cả vật liệu bao gói yêu cầu, bao gồm số lượng, cỡ và loại, với mã hoặc số tham khảo liên quan đến tiêu chuẩn của từng vật liệu bao gói;

e) Nếu phù hợp, có mẫu hoặc bản sao của vật liệu bao gói in sẵn, và mẫu chỉ rõ chỗ nào ghi số lô và hạn dùng của sản phẩm;

f) Phải kiểm tra để đảm bảo thiết bị và nơi sản xuất không còn những sản phẩm, tài liệu hoặc nguyên vật liệu không cần cho hoạt động đóng gói theo kế hoạch (dọn quang dây chuyền), thiết bị đã sạch và phù hợp để sử dụng.

g) Các thận trọng đặc biệt phải chú ý, kể cả kiểm tra kỹ khu vực và thiết bị nhằm bảo đảm dây chuyền đã được dọn quang trước khi bắt đầu các thao tác;

h) Mô tả thao tác đóng gói, bao gồm cả những thao tác phụ quan trọng, và thiết bị sẽ sử dụng;

i) Chi tiết các kiểm tra trong quá trình có hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn chấp nhận.

Hồ sơ chế biến lô

4.20. Phải lưu giữ Hồ sơ Chế biến Lô cho mỗi lô sản xuất. Hồ sơ phải dựa trên những phần liên quan của Công thức Sản xuất và Hướng dẫn Chế biến được phê duyệt hiện tại, và phải có các thông tin sau:

a) Tên và số lô của sản phẩm;

b) Ngày và thời điểm bắt đầu, ngày và thời điểm thực hiện các công đoạn trung gian quan trọng và hoàn thành sản xuất;

c) Nhận dạng (chữ ký tắt) của nhân viên thao tác thực hiện từng bước sản xuất quan trọng và, nếu phù hợp, tên của người kiểm tra các thao tác này;

d) Số lô và/hoặc số kiểm tra phân tích cũng như khối lượng cân thực tế của từng nguyên liệu ban đầu (kể cả số lô và khối lượng của nguyên liệu phục hồi hoặc tái chế cho thêm vào);

e) Các thao tác chế biến hoặc sự việc liên quan, và thiết bị chính sử dụng;

f) Hồ sơ về các kiểm soát trong quá trình và chữ ký tắt của người thực hiện kiểm soát, kết quả đạt được;

g) Sản lượng thu được tại các công đoạn thích hợp khác nhau của quá trình sản xuất;

h) Ghi chú về những vấn đề đặc biệt bao gồm các chi tiết, có ký duyệt về bất kỳ sai lệch nào với Công thức Sản xuất và Hướng dẫn Chế biến;

i) Phê chuẩn của người chịu trách nhiệm về các thao tác chế biến.

Ghi chú: Trường hợp một quy trình đã thẩm định được giám sát và kiểm tra liên tục, sau đó báo cáo được tạo ra một cách tự động thì có thể được giới hạn để báo cáo tóm tắt việc tuân thủ và các báo cáo số liệu đặc biệt/ngoài tiêu chuẩn (OOS).

Hồ sơ đóng gói lô

4.21. Phải lưu giữ Hồ sơ đóng gói lô của mỗi lô hoặc từng phần của lô đã chế biến. Hồ sơ này phải dựa trên các phần liên quan của Hướng dẫn Đóng gói.

Hồ sơ đóng gói lô phải có các thông tin sau:

a) Tên và số lô của sản phẩm;

b) Ngày và thời điểm thực hiện thao tác đóng gói;

c) Nhận dạng (chữ ký tắt) của nhân viên thao tác thực hiện từng công đoạn quan trọng của quá trình và tên của người kiểm tra các thao tác đó, nếu có;

d) Hồ sơ kiểm tra nhận dạng và việc tuân thủ với hướng dẫn đóng gói, kể cả các kết quả của kiểm soát trong quá trình;

e) Chi tiết các thao tác đóng gói đã thực hiện, bao gồm thiết bị và dây chuyền đóng gói sử dụng;

f) Bất cứ khi nào có thể, lưu lại mẫu bao bì in sẵn, gồm các mẫu có mã lô, hạn sử dụng và các thông tin in thêm;

g) Ghi chú về các sự cố bất thường hoặc vấn đề đặc biệt, có ký duyệt, bao gồm chi tiết về các sai lệch so với Hướng dẫn Đóng gói;

h) Số lượng và số tham khảo hoặc nhận dạng của tất cả bao bì in sẵn đã xuất ra, được sử dụng, đã hủy hoặc trả lại kho và số lượng sản phẩm thu được để giúp cho việc đối chiếu đầy đủ. Trường hợp có các kiểm tra điện tử đảm bảo tại chỗ trong quá trình đóng gói thì có thể chứng minh việc không bao gồm các thông tin này;

i) Phê chuẩn của người chịu trách nhiệm về thao tác đóng gói.

Quy trình và hồ sơ

Tiếp nhận

4.22. Phải có quy trình bằng văn bản và hồ sơ về việc tiếp nhận từng chuyến hàng nguyên liệu ban đầu, (bao gồm bán thành phẩm, sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm), bao bì sơ cấp, thứ cấp và bao bì in sẵn.

4.23. Hồ sơ tiếp nhận phải bao gồm:

a) Tên nguyên liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;

b) Tên và/hoặc mã nội bộ của nguyên liệu (nếu khác với điểm a);

c) Ngày nhận;

d) Tên nhà cung cấp và, tên nhà sản xuất;

e) Số lô hoặc số tham chiếu của nhà sản xuất;

f) Tổng khối lượng và số thùng hàng đã nhận;

g) Số lô được đặt sau khi nhận;

h) Các nhận xét liên quan.

4.24. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc dán nhãn nội bộ, biệt trữ và bảo quản nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói và các nguyên liệu khác, nếu phù hợp.

Lấy mẫu

4.25. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc lấy mẫu, bao gồm phương pháp và dụng cụ sử dụng, lượng mẫu lấy và các thận trọng cần chú ý để tránh gây nhiễm hoặc làm giảm chất lượng nguyên liệu.

Thử nghiệm

4.26. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc kiểm nghiệm nguyên liệu và sản phẩm tại từng công đoạn khác nhau của quá trình sản xuất, trong đó mô tả các phương pháp và thiết bị sử dụng. Phải ghi lại các phép thử đã thực hiện.

Các quy trình khác

4.27. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc xuất hoặc từ chối nguyên liệu và sản phẩm, và đặc biệt đối với việc chứng nhận của Người được Ủy quyền cho phép bán sản phẩm. Phải có sẵn tất cả các hồ sơ cho Người được Ủy quyền. Phải có phương thức để chỉ dẫn về các theo dõi đặc biệt và những thay đổi đối với các dữ liệu quan trọng.

4.28. Phải lưu giữ hồ sơ phân phối của mỗi lô sản phẩm để tạo thuận lợi cho việc thu hồi một lô nào đó, nếu cần.

4.29. Phải có các chính sách, quy trình, đề cương, báo cáo bằng văn bản và hồ sơ liên quan về các biện pháp đã thực hiện hoặc các kết luận đạt được, cho các ví dụ sau, nếu thích hợp:

- Thẩm định và đánh giá các quy trình, thiết bị và các hệ thống;
- Lắp đặt và hiệu chuẩn máy móc thiết bị;
- Chuyển giao công nghệ;
- Bảo dưỡng, vệ sinh và khử trùng;
- Các vấn đề về nhân sự, bao gồm danh sách chữ ký, đào tạo về GMP và các chuyên đề kỹ thuật, trang phục và vệ sinh cá nhân, và kiểm tra kết quả đào tạo;
- Việc theo dõi môi trường;
- Việc kiểm soát côn trùng;
- Khiếu nại;
- Thu hồi;
- Trả lại;
- Kiểm soát thay đổi;
- Điều tra sai lệch và không phù hợp;
- Kiểm tra nội bộ về việc tuân thủ chất lượng/GMP;
- Tóm tắt các ghi chép, nếu cần (ví dụ, đánh giá chất lượng sản phẩm);
- Kiểm tra nhà cung cấp.

4.30. Phải có quy trình vận hành rõ ràng cho các hạng mục chính của thiết bị sản xuất và kiểm nghiệm.

4.31. Phải lưu giữ nhật ký của các kiểm tra phân tích, thiết bị sản xuất, và các khu vực đã chế biến sản phẩm chủ yếu hoặc quan trọng. Nhật ký phải được dùng để ghi chép theo thứ tự thời gian, nếu cần, về khu vực sử dụng, thiết bị/phương pháp, hiệu chuẩn, bảo dưỡng, các hoạt động sửa chữa hoặc làm vệ sinh, bao gồm ngày tháng và danh tính người thực hiện các thao tác đó.

4.32. Phải lưu giữ bản kê tài liệu trong Hệ thống Quản lý chất lượng.

Chương V
SẢN XUẤT

Nguyên tắc

Hoạt động sản xuất phải tuân theo các quy trình được xác định rõ ràng; phải tuân thủ các nguyên tắc của Thực hành Tốt Sản xuất nhằm thu được các sản phẩm có chất lượng yêu cầu và phù hợp với giấy phép sản xuất và lưu hành.

Quy định chung

5.1. Sản xuất phải được thực hiện và giám sát bởi người có thẩm quyền.

5.2. Tất cả các thao tác xử lý nguyên liệu và thành phẩm, chẳng hạn như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói và phân phối phải được thực hiện theo đúng quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và được ghi chép lại, khi cần.

5.3. Phải kiểm tra tất cả nguyên liệu đầu vào để đảm bảo lô hàng được giao phù hợp với đơn đặt hàng. Các thùng hàng phải được làm sạch khi cần và dán nhãn với dữ liệu quy định.

5.4. Những thùng hàng bị hư hại hoặc bất kỳ vấn đề nào khác có thể ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng của nguyên liệu phải được điều tra, ghi chép và báo cáo với Bộ phận Kiểm tra Chất lượng.

5.5. Nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được biệt trữ ngay sau khi nhận hoặc sản xuất bằng biện pháp vật lý hoặc biện pháp hành chính, cho đến khi chúng được xuất để sử dụng hoặc phân phối.

5.6. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm mua về phải được xử lý lúc nhận như xử lý nguyên liệu ban đầu.

5.7. Tất cả nguyên liệu và sản phẩm phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp do nhà sản xuất quy định và theo một trật tự cho phép phân biệt được các lô và quay vòng hàng tồn kho.

5.8. Phải thực hiện kiểm tra sản lượng và đối chiếu về số lượng, khi cần, để đảm bảo không có sự sai lệch ngoài giới hạn cho phép.

5.9. Thao tác trên các sản phẩm khác nhau không được tiến hành đồng thời hoặc liên tiếp trong cùng phòng trừ khi không có nguy cơ lẫn lộn hoặc nhiễm chéo.

5.10. Ở mọi công đoạn của quá trình chế biến, phải bảo vệ nguyên liệu và sản phẩm tránh bị nhiễm vi sinh vật và tạp nhiễm khác.

5.11. Khi làm việc với nguyên liệu hoặc sản phẩm khô, phải đặc biệt thận trọng tránh tạo ra và phát tán bụi. Phải đặc biệt chú ý điều này khi xử lý các nguyên liệu gây mẫn cảm hoặc hoạt tính cao.

5.12. Trong suốt thời gian chế biến, tất cả nguyên liệu, thùng chứa bán thành phẩm, các thiết bị chính và, nếu phù hợp, các phòng sử dụng phải được dán nhãn hoặc nếu không, phải có dấu hiệu để nhận biết sản phẩm hoặc nguyên liệu đang được chế biến, hàm lượng (nếu thích hợp) và số lô. Nếu được, nên nêu cả công đoạn sản xuất.

5.13. Nhãn dán lên thùng chứa, thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng, không mập mờ và theo mẫu thống nhất của công ty. Thông thường, bên cạnh cách diễn đạt trên nhãn, sẽ rất hữu ích nếu sử dụng màu sắc để chỉ tình trạng (ví dụ, đang biệt trữ, được chấp nhận, bị loại, sạch, v.v.).

5.14. Phải tiến hành kiểm tra để đảm bảo ống dẫn và các bộ phận khác của thiết bị sử dụng để chuyển sản phẩm từ khu vực này sang khu vực khác được tiếp nối đúng cách.

5.15. Phải hết sức tránh bất kỳ sai lệch nào so với hướng dẫn hoặc quy trình. Nếu một sai lệch xảy ra, phải được người có thẩm quyền phê chuẩn bằng văn bản, với sự tham gia của Bộ phận Kiểm tra Chất lượng, khi thích hợp.

5.16. Phải hạn chế việc ra vào xưởng sản xuất, chỉ nhân viên có thẩm quyền mới được ra vào.

Đề phòng nhiễm chéo trong sản xuất

5.17. Thông thường, phải tránh việc sản xuất những sản phẩm không phải là thuốc trong khu vực và trên các thiết bị được dành cho sản xuất dược phẩm, nhưng nếu hợp lý, có thể được phép áp dụng nếu có các biện pháp ngăn ngừa lây nhiễm chéo với sản phẩm dược phẩm được mô tả dưới đây và trong Chương 3. Việc sản xuất và/hoặc lưu giữ các chất độc kỹ thuật, như thuốc trừ sâu (trừ trường hợp chúng được sử dụng cho sản xuất thuốc) và thuốc diệt cỏ, không được phép sử dụng trong các khu vực sử dụng để sản xuất và/hoặc lưu giữ các sản phẩm thuốc.

5.18. Phải tránh gây nhiễm cho nguyên liệu ban đầu hoặc sản phẩm bởi một nguyên liệu hoặc sản phẩm khác. Nguy cơ nhiễm chéo ngẫu nhiên xảy ra bắt nguồn từ việc thiếu kiểm soát sự phát tán bụi, khí, hơi, bụi nước, hoặc sinh vật từ nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trong quá trình sản xuất, từ dư chất trên thiết bị và từ trang phục của người thao tác. Mức độ nghiêm trọng của nguy cơ này thay đổi tùy thuộc vào loại chất gây nhiễm và sản phẩm bị nhiễm. Trong số các chất gây nhiễm, nguy hiểm nhất là các nguyên liệu gây mẫn cảm cao, các chế phẩm sinh học có chứa sinh vật sống, một số nội tiết tố, chất độc tế bào và các chất có hoạt tính cao khác. Các sản phẩm bị nhiễm quan trọng nhất là sản phẩm dùng đường tiêm, và sản phẩm dùng kéo dài. Tuy nhiên, việc gây nhiễm của tất cả các sản phẩm tạo ra nguy cơ cho sự an toàn của bệnh nhân phụ thuộc vào bản chất và mức độ nhiễm.

5.19. Chống nhiễm chéo nên được ngăn chặn bằng việc thiết kế nhà xưởng và trang thiết bị như được mô tả trong Chương 3. Điều này cần được hỗ trợ bằng việc chú ý đến thiết kế quá trình và thực hiện bất kỳ biện pháp kỹ thuật hoặc tổ chức có liên quan nào, bao gồm quá trình làm sạch có hiệu quả và có khả năng tái tạo để kiểm soát nguy cơ nhiễm chéo.

5.20. Một quá trình quản lý rủi ro chất lượng, bao gồm đánh giá tiềm năng và độc tính, nên được sử dụng để đánh giá và kiểm soát rủi ro lây nhiễm chéo hiện diện bởi các sản phẩm được sản xuất. Các yếu tố bao gồm; thiết kế và sử dụng thiết bị/cơ sở, đường đi của nhân sự và vật liệu, kiểm soát vi sinh vật, đặc tính hóa lý của hoạt chất, đặc tính của quá trình, quá trình làm sạch và khả năng phân tích liên quan đến các giới hạn liên quan được xác định từ việc đánh giá sản phẩm cũng cần được tính đến. Kết quả của quá trình Quản lý Rủi ro Chất lượng sẽ là cơ sở để xác định sự cần thiết và phạm vi mà các cơ sở và thiết bị cần được dành riêng cho một sản phẩm hoặc 1 dòng sản phẩm. Điều này có thể bao gồm 1 bộ phận của sản phẩm cụ thể hoặc sự cống hiến của toàn bộ cơ sở sản xuất. Có thể chấp nhận để hạn chế các hoạt động sản xuất trong một khu vực tách biệt trong một cơ sở đa sản phẩm, nếu hợp lý.

5.21. Kết quả của quy trình Quản lý rủi ro Chất lượng nên là cơ sở cho xác định mức độ các biện pháp kỹ thuật và tổ chức cần thiết để kiểm soát rủi ro cho nhiễm chéo. Những điều này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, các vấn đề sau:

Các biện pháp kỹ thuật

i. Cơ sở sản xuất chuyên dụng (cơ sở và trang thiết bị);

ii. Khu sản xuất khép kín có thiết bị chế biến riêng và hệ thống sưởi ấm, thông gió và điều hòa không khí (HVAC) riêng biệt. Cũng có thể cô lập một số tiện ích nhất định khỏi các tiện ích khác được sử dụng ở các khu vực khác;

iii. Thiết kế quy trình sản xuất, nhà xưởng và thiết bị để giảm thiểu cơ hội lây nhiễm chéo trong quá trình chế biến, bảo dưỡng và làm sạch;

iv. Sử dụng "hệ thống khép kín" để chế biến và chuyển giao vật liệu/sản phẩm giữa những trang thiết bị;

v. Sử dụng các hệ thống rào cản vật lý làm biện pháp ngăn chặn; bao gồm cả Isolator.

vi. Loại bỏ bụi một cách có kiểm soát tại vị trí gần nguồn gây ô nhiễm; ví dụ: thông qua việc lọc chiết xuất tại chỗ (localised extraction);

vii. Sử dụng dành riêng thiết bị, dành riêng các bộ phận tiếp xúc với sản phẩm hoặc dành riêng một số bộ phận được lựa chọn, khó vệ sinh (VD: lọc), dành riêng dụng cụ bảo dưỡng;

viii. Sử dụng các công nghệ dùng một lần;

ix. Sử dụng thiết bị được thiết kế để dễ làm sạch;

x. Sử dụng chốt gió và chênh lệch áp suất thích hợp thích hợp để hạn chế nguy cơ nhiễm bụi khí trong một khu vực cụ thể;

xi. Giảm thiểu nguy cơ nhiễm do tái tuần hoàn hoặc tái nhập không khí chưa được xử lý hoặc không được xử lý đầy đủ;

xii. Sử dụng các hệ thống làm sạch tự động đã được thẩm định hiệu quả;

xiii. Đối với các khu vực rửa thông thường, tách thiết bị giặt, sấy khô với khu vực lưu trữ.

Các biện pháp tổ chức

i. Dành riêng toàn bộ cơ sở sản xuất hoặc 1 khu vực tự sản xuất cho sản xuất chiến dịch cơ bản (dành riêng bằng cách tách rời theo thời gian) theo sau là một quá trình làm sạch đã được thẩm định hiệu quả;

ii. Giữ quần áo bảo hộ cụ thể trong các khu vực đang xử lý những sản phẩm có nguy cơ nhiễm chéo cao;

iii. Kiểm tra lại việc làm sạch sau mỗi chiến dịch sản phẩm phải được coi là một công cụ phát hiện để hỗ trợ hiệu quả của cách tiếp cận Quản lý Rủi ro Chất lượng đối với các sản phẩm có nguy cơ cao hơn;

iv. Tùy thuộc vào nguy cơ nhiễm, việc kiểm tra việc làm sạch các bề mặt không tiếp xúc với sản phẩm và giám sát không khí trong khu vực sản xuất và/hoặc các khu vực liền kề để chứng minh hiệu quả các biện pháp kiểm soát chống ô nhiễm bụi khí hoặc ô nhiễm bằng vận chuyển cơ học;

v. Các biện pháp cụ thể để xử lý chất thải, nước rửa có chứa chất ô nhiễm và quần áo bảo hộ bẩn;

vi. Ghi lại sự cố tràn đổ, sự kiện ngẫu nhiên hoặc các sai lệch so với quy trình;

vii. Thiết kế quy trình vệ sinh nhà xưởng và trang thiết bị để bản thân quá trình làm vệ sinh không gây ra nguy cơ nhiễm chéo;

viii. Thiết kế hồ sơ chi tiết cho quá trình làm sạch để đảm bảo hoàn thành việc làm sạch theo các thủ tục được chấp thuận và sử dụng các nhãn trạng thái vệ sinh trên thiết bị và khu vực sản xuất;

ix. Sử dụng các khu vực rửa chung đối với sản xuất chiến dịch;

x. Giám sát hành vi làm việc để đảm bảo hiệu quả đào tạo và sự tuân thủ với các kiểm soát thủ tục có liên quan.

5.22. Phải định kỳ kiểm tra các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của chúng theo quy trình đã thiết lập.

Thẩm định

5.23. Các nghiên cứu thẩm định sẽ gia tăng việc Thực hành Tốt Sản xuất và phải được tiến hành theo quy trình xác định. Kết quả và kết luận phải được ghi chép.

5.24. Khi bất cứ một công thức hoặc phương pháp sản xuất mới nào của chế phẩm được chấp nhận, phải thực hiện các bước để chứng minh sự phù hợp của chúng với sản xuất thường quy. Phải chứng minh rằng, một quy trình xác định, sử dụng nguyên vật liệu và thiết bị xác định sẽ sản xuất ra một sản phẩm ổn định với chất lượng yêu cầu.

5.25. Bất kỳ thay đổi đáng kể nào đối với quy trình sản xuất, kể cả các thay đổi về thiết bị hoặc nguyên vật liệu, có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm và/hoặc độ lặp lại của quy trình đều phải được thẩm định.

5.26. Phải định kỳ tái thẩm định các phương pháp và quy trình để đảm bảo chúng vẫn có khả năng đạt được các kết quả dự định.

Nguyên liệu ban đầu

5.27. Việc lựa chọn, chứng nhận, phê duyệt và duy trì, cùng với việc mua và chấp nhận các nhà cung cấp nguyên liệu ban đầu phải được ghi lại trong hệ thống chất lượng dược phẩm. Mức độ giám sát phải phù hợp với rủi ro của từng tài liệu, tính đến nguồn gốc, quy trình sản xuất, sự phức tạp của dây chuyền cung ứng và lần sử dụng cuối cùng mà chất liệu được đưa vào sản phẩm. Phải duy trì các bằng chứng hỗ trợ cho mỗi nhà cung cấp/phê duyệt vật liệu. Các nhân viên tham gia vào các hoạt động này phải có kiến thức cạp nhật về các nhà cung cấp, chuỗi cung ứng và các rủi ro có liên quan. Khi có thể, vật liệu bắt đầu phải được mua trực tiếp từ nhà sản xuất nguyên liệu ban đầu.

5.28. Tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu ban đầu được nhà sản xuất xây dựng phải được thảo luận và được sự nhất trí với nhà cung cấp. Tất cả các khía cạnh của sản xuất và kiểm tra nguyên liệu ban đầu, bao gồm các yêu cầu về xử lý, dán nhãn và đóng gói, cũng như quy trình khiếu nại và từ chối đều nên được ghi lại trong một hợp đồng chất lượng chính thức hoặc trong tiêu chuẩn chất lượng.

5.29. Để phê duyệt và duy trì các nhà cung cấp hoạt chất và tá dược, phải có các yêu cầu sau đây:

Hoạt chất:

Việc truy xuất chuỗi cung ứng và các rủi ro liên quan, từ các hoạt chất nguyên liệu ban đầu đến sản phẩm thuốc thành phẩm phải được đánh giá và kiểm tra định kỳ. Phải có các biện pháp phù hợp để giảm rủi ro đối với chất lượng của hoạt chất.

Hồ sơ chuỗi cung ứng và hồ sơ truy xuất nguồn gốc cho từng hoạt chất (bao gồm cả chất) phải có sẵn và được lưu giữ bởi nhà sản xuất hoặc nhà nhập khẩu của nhà sản xuất EEA.

Việc thanh tra phải được thực hiện tại các nhà sản xuất và nhà phân phối các hoạt chất để xác nhận rằng chúng phù hợp với thực tiễn sản xuất tốt có liên quan

và các yêu cầu thực hành phân phối tốt. Người có giấy phép sản xuất phải tự xác minh hoặc thông qua một đơn vị thực hiện thay mặt cho mình theo hợp đồng.

Thanh tra phải có thời hạn và phạm vi thích hợp để đảm bảo đánh giá đầy đủ và rõ ràng về GMP; phải xem xét khả năng nhiễm chéo tại chỗ từ vật liệu khác. Báo cáo phải phản ánh đầy đủ những gì đã được thực hiện và nhìn thấy trong cuộc kiểm toán với bất kỳ thiếu sót được xác định rõ ràng. Mọi hành động khắc phục và phòng ngừa yêu cầu phải được thực hiện.

Các cuộc thanh tra tiếp theo phải được tiến hành theo các khoảng thời gian xác định bởi quy trình quản lý rủi ro chất lượng để đảm bảo duy trì các tiêu chuẩn và tiếp tục sử dụng chuỗi cung ứng được chấp thuận.

Tá dược

Tá dược và các nhà cung cấp tá dược phải được kiểm soát một cách hợp lý dựa trên kết quả của đánh giá rủi ro chất lượng được chính thức hóa phù hợp với "Hướng dẫn của Ủy ban Châu Âu về đánh giá rủi ro chính thức để xác định Thực hành sản xuất tốt phù hợp cho tá dược phẩm dùng cho con người sử dụng".

5.30. Đối với mỗi lần vận chuyển vật liệu ban đầu, các kiện hàng phải được kiểm tra tính nguyên vẹn và dấu niêm phong cũng như sự tương ứng giữa phiếu giao hàng, đơn đặt hàng, và nhãn của nhà cung cấp, và thông tin đã được chấp thuận của nhà sản xuất và nhà cung cấp duy trì bởi nhà sản xuất sản phẩm thuốc. Check list của mỗi lần giao hàng phải được lưu lại.

5.31. Nếu một đợt giao nguyên liệu bao gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được xem xét riêng để lấy mẫu, kiểm nghiệm và xuất sử dụng.

5.32. Nguyên liệu ban đầu ở khu vực bảo quản phải được dán nhãn phù hợp (xem Chương 5, mục 13). Nhãn phải có ít nhất những thông tin sau:

➢ tên được đặt của sản phẩm và mã tham khảo nội bộ, nếu có;

➢ số lô được đặt lúc tiếp nhận;

➢ tình trạng của nguyên liệu chứa bên trong, nếu thích hợp (ví dụ, đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, đã bị loại);

➢ ngày hết hạn hoặc ngày phải kiểm nghiệm lại, nếu thích hợp.

Khi sử dụng hệ thống bảo quản hoàn toàn bằng máy tính, tất cả các thông tin trên không nhất thiết ghi rõ trên nhãn.

5.33. Phải có quy trình hoặc biện pháp phù hợp để đảm bảo nhận biết được nguyên liệu chứa bên trong mỗi thùng nguyên liệu ban đầu. Phải nhận dạng được các thùng nguyên liệu đã được lấy mẫu (xem Chương 6, mục 13).

5.34. Chỉ được sử dụng các nguyên liệu ban đầu đã được bộ phận Kiểm tra chất lượng cho xuất cho sử dụng và vẫn đang trong thời hạn của kiểm nghiệm lại

5.35. Các nhà sản xuất thành phẩm chịu trách nhiệm cho mọi sự kiểm tra các nguyên liệu ban đầu (2) như được mô tả trong hồ sơ đăng ký lưu hành. Họ có thể sử dụng các kết quả thử nghiệm từng phần hoặc toàn bộ từ nhà sản xuất nguyên liệu đã được phê duyệt nhưng tối thiểu phải tiến hành kiểm tra nhận dạng của từng lô (3) theo Phụ lục 8.

5.36. Lý do cho việc thuê ngoài của những thử nghiệm này phải được chứng minh và có tài liệu và phải đáp ứng các yêu cầu sau:

i. Phải lưu ý đặc biệt đến các biện pháp kiểm soát phân phối (vận chuyển, bán buôn, lưu lưu trữ và phân phối) để duy trì các đặc tính chất lượng của vật liệu ban đầu và để đảm bảo kết quả kiểm tra vẫn được áp dụng đối với vật liệu đã vận chuyển;

ii. Nhà sản xuất sản phẩm thuốc phải tự kiểm tra định kỳ, hoặc thông qua bên thứ ba, tại trong các khoảng thời gian thích hợp dựa trên nguy cơ rủi ro tại (các) điểm thực hiện thử nghiệm (bao gồm lấy mẫu) các nguyên liệu ban đầu để đảm bảo tuân thủ với Thực hành tốt sản xuất và với các thông số kỹ thuật và phương pháp thử nghiệm được mô tả trong hồ sơ đăng ký lưu hành;

iii. Giấy chứng nhận phân tích do nhà sản xuất/nhà cung cấp nguyên liệu ban đầu cung cấp phải được ký bởi một người được chỉ định có bằng cấp thích hợp và kinh nghiệm. Chữ ký đảm bảo rằng mỗi lô đã được kiểm tra để tuân thủ với đặc tả sản phẩm đã được thống nhất trừ khi sự đảm bảo này được cung cấp riêng;

iv. Nhà sản xuất sản phẩm thuốc phải có kinh nghiệm thích hợp trong việc giao dịch với nhà sản xuất nguyên liệu ban đầu (kể cả kinh nghiệm thông qua nhà cung cấp) bao gồm đánh giá các lô đã nhận trước đó và lịch sử tuân thủ trước khi giảm các thử nghiệm tự thực hiện. Bất kỳ thay đổi đáng kể trong quá trình sản xuất hoặc kiểm tra phải được xem xét;

v. Nhà sản xuất sản phẩm thuốc cũng phải thực hiện (hoặc thông qua một labo riêng đã được phê duyệt hợp đồng) một phân tích đầy đủ định kỳ với khoảng thời gian thích hợp dựa trên rủi ro và so sánh kết quả với nhà sản xuất nguyên liệu hoặc chứng chỉ phân tích của nhà cung cấp để kiểm tra độ tin cậy của nhà cung cấp. Nếu thử nghiệm này xác định bất kỳ sự khác biệt nào thì cần tiến hành điều tra và thực hiện các biện pháp thích hợp. Ngừng việc chấp nhận giấy chứng nhận phân tích của nhà sản xuất nguyên liệu hoặc nhà cung cấp cho đến khi các biện pháp này được hoàn thành.

5.37. Chỉ những người được chỉ định mới được cấp phát nguyên liệu ban đầu, tuân theo một quy trình bằng văn bản, để đảm bảo đúng nguyên liệu, được cân hoặc đo lường chính xác vào thùng chứa sạch và được dán nhãn phù hợp.

5.38. Từng nguyên liệu cấp phát và trọng lượng hay thể tích của chúng phải được kiểm tra một cách độc lập và việc kiểm tra phải được ghi lại.

5.39. Nguyên liệu cấp phát cho mỗi lô phải được giữ cùng với nhau và được dán nhãn rõ ràng để dễ nhận biết.

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

5.40. Trước khi bắt đầu thao tác chế biến, phải tiến hành các biện pháp để đảm bảo khu vực làm việc và thiết bị là sạch và không có bất kỳ nguyên liệu ban đầu, sản phẩm, dư phẩm hoặc tài liệu không cần cho thao tác sắp diễn ra.

5.41. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp.

5.42. Các quy trình quan trọng phải được thẩm định (xem "Thẩm định" trong Chương này).

5.43. Phải thực hiện và ghi lại các kiểm tra trong quá trình và kiểm soát môi trường cần thiết.

5.44. Phải ghi chép và điều tra về bất kỳ sai lệch đáng kể nào so với sản lượng dự kiến.

Vật liệu bao gói

5.45. Việc mua, quản lý và kiểm tra vật liệu bao gói sơ cấp, bao bì in sẵn phải được chú ý tương tự như đối với nguyên liệu ban đầu.

5.46. Phải đặc biệt chú ý đến bao bì in sẵn. Bao bì in sẵn phải được bảo quản trong các điều kiện an toàn thích hợp để có thể ngăn chặn việc tiếp cận trái phép. Nhãn cắt rời và bao bì lẻ in sẵn khác phải được bảo quản và vận chuyển trong các thùng kín riêng biệt để tránh lẫn lộn. Chỉ nhân viên có thẩm quyền mới được phép cấp phát vật liệu bao gói để sử dụng theo một quy trình bằng văn bản được phê duyệt.

5.47. Mỗi lần cấp phát hoặc mỗi lô bao bì sơ cấp hay bao bì in sẵn phải được cấp một mã số tham khảo đặc biệt hoặc ký hiệu nhận dạng riêng.

5.48. Vật liệu bao gói sơ cấp hoặc bao bì in sẵn hết hạn hoặc không còn dùng phải được hủy bỏ và việc hủy bỏ phải được ghi lại.

Thao tác đóng gói

5.49. Khi lên chương trình cho hoạt động đóng gói, phải đặc biệt chú ý giảm tối đa nguy cơ nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc thay thế. Các sản phẩm khác nhau không được đóng gói gần nhau trừ khi có ngăn cách vật lý.

5.50. Trước khi bắt đầu thao tác đóng gói, phải thực hiện các biện pháp để đảm bảo là khu vực làm việc, dây chuyền đóng gói, máy in và các thiết bị khác đã sạch

và không có sản phẩm, nguyên vật liệu hay các tài liệu sử dụng trước đó, nếu chúng không cần cho thao tác hiện tại. Việc dọn quang dây chuyền phải thực hiện theo đúng danh mục kiểm tra thích hợp.

5.51. Tên và số lô của sản phẩm đang xử lý trên dây chuyền phải được trưng bày tại mỗi điểm hoặc dây chuyền đóng gói.

5.52. Tất cả các sản phẩm và vật liệu bao gói khi giao cho bộ phận đóng gói sử dụng phải được kiểm tra về số lượng, nhận dạng và phù hợp với Hướng dẫn đóng gói.

5.53. Bao bì đóng thuốc phải sạch trước khi đóng thuốc. Phải chú ý để tránh và loại bất kỳ tạp nhiễm nào, như mảnh thủy tinh hoặc mẩu kim loại.

5.54. Thông thường, việc dán nhãn phải tiếp ngay sau đóng gói và làm kín càng nhanh càng tốt. Nếu không thực hiện được như vậy, phải có quy trình thích hợp để đảm bảo không xảy ra lẫn lộn hoặc dán nhầm nhãn.

5.55. Phải kiểm tra và ghi lại việc thực hiện chính xác các thao tác in (ví dụ, mã số, hạn dùng) được thực hiện riêng hoặc trong quá trình đóng gói. Phải chú ý việc in bằng tay và cần kiểm tra lại thường xuyên.

5.56. Phải đặc biệt thận trọng khi dùng nhãn đã cắt rời và khi việc in đè được thực hiện ở ngoài dây chuyền. Thông thường, nên sử dụng nhãn cuộn hơn là nhãn rời, giúp tránh lẫn lộn.

5.57. Phải kiểm tra để đảm bảo thiết bị đếm nhãn, thiết bị đọc mã điện tử hoặc các thiết bị tương tự hoạt động chính xác.

5.58. Những thông tin được in hoặc dập nổi trên vật liệu bao gói phải rõ ràng và khó phai hoặc khó tẩy xóa.

5.59. Việc kiểm soát sản phẩm trên dây chuyền trong quá trình đóng gói phải bao gồm ít nhất các kiểm tra sau:

a) hình thức chung của bao gói;

b) sự đóng gói có hoàn thiện không;

c) có dùng đúng sản phẩm và vật liệu bao gói không;

d) việc in đè có chính xác không;

e) sự hoạt động chuẩn xác của thiết bị giám sát dây chuyền.

Mẫu đã lấy ra khỏi dây chuyền đóng gói không được trả lại.

5.60. Sản phẩm liên quan đến một sự cố bất thường chỉ được đưa trở lại quá trình sau khi điều tra, kiểm tra đặc biệt và sự chấp thuận của nhân viên có thẩm quyền. Phải lưu hồ sơ chi tiết về hoạt động này.

5.61. Bất kỳ sự khác biệt đáng kể hoặc bất thường nào nhận thấy trong khi đối chiếu lượng bán thành phẩm và bao bì in sẵn với số lượng đơn vị thành phẩm phải được điều tra và giải thích thỏa đáng trước khi xuất lô.

5.62. Khi hoàn thành thao tác đóng gói, bao bì đã in số lô không sử dụng tới phải được hủy bỏ và việc hủy bỏ phải lưu hồ sơ. Nếu bao bì in sẵn chưa có số lô được trả về kho thì phải tuân theo một quy trình bằng văn bản.

Thành phẩm

5.63. Thành phẩm phải biệt trữ cho tới khi được phép xuất theo các điều kiện do nhà sản xuất quy định.

5.64. Việc đánh giá thành phẩm và hồ sơ tài liệu cần thiết trước khi xuất sản phẩm để bán được mô tả trong Chương 6 (Kiểm tra Chất lượng).

5.65. Sau khi xuất xưởng, thành phẩm phải được bảo quản như hàng hóa sử dụng được theo những điều kiện do nhà sản xuất quy định.

Nguyên liệu bị loại, phục hồi và trả lại

5.66. Nguyên liệu và thành phẩm bị loại phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và bảo quản riêng trong khu vực hạn chế ra vào. Chúng phải được trả lại cho nhà cung cấp hoặc tái chế hay hủy bỏ, nếu thích hợp. Bất cứ biện pháp nào được áp dụng cũng phải được người có thẩm quyền phê duyệt và được ghi chép.

5.67. Việc tái chế sản phẩm bị loại chỉ nên là trường hợp đặc biệt. Điều này chỉ được phép nếu chất lượng sản phẩm không bị ảnh hưởng, nếu các tiêu chuẩn vẫn đạt và nếu việc tái chế được thực hiện phù hợp với quy trình được xác định và phê duyệt sau khi đánh giá rủi ro liên quan. Phải lưu giữ hồ sơ của việc tái chế.

5.68. Việc phục hồi toàn bộ hay một phần của các lô trước đó đạt yêu cầu chất lượng bằng cách hợp nhất vào một lô của cùng sản phẩm ở một công đoạn sản xuất nhất định phải được phê duyệt trước. Việc phục hồi này phải được thực hiện theo đúng quy trình xác định sau khi đánh giá các rủi ro liên quan, bao gồm ảnh hưởng có thể đến tuổi thọ của sản phẩm. Việc phục hồi phải được ghi chép.

5.69. Bộ phận Kiểm tra chất lượng phải cân nhắc sự cần thiết về việc thử nghiệm bổ sung đối với thành phẩm đã được tái chế, hoặc trong đó có đưa vào sản phẩm phục hồi.

5.70. Sản phẩm bị trả về từ thị trường và ngoài tầm kiểm soát của nhà sản xuất phải hủy bỏ trừ khi chắc chắn rằng chất lượng của chúng vẫn đạt; chúng có thể được xem xét cho bán lại, dán nhãn lại hoặc phục hồi trong một lô sau đó chỉ sau khi được Bộ phận Kiểm tra Chất lượng đánh giá nghiêm ngặt theo một quy trình bằng văn bản. Phải tính đến tất cả các yếu tố trong đánh giá này như: tính chất của sản phẩm, yêu cầu các điều kiện bảo quản đặc biệt, tình trạng và lai lịch của sản

phẩm và khoảng thời gian kể từ khi sản phẩm được xuất bán. Khi có bất cứ nghi ngờ nào về chất lượng sản phẩm, không được xem xét cho xuất lại hoặc sử dụng lại, cho dù việc tái chế hóa chất cơ bản để phục hồi hoạt chất chính là có thể. Bất kỳ áp dụng biện pháp nào cũng phải ghi chép thích hợp.

Sự thiếu hụt sản phẩm do những hạn chế trong sản xuất

5.71. Nhà sản xuất phải thông báo cho người giữ giấy phép lưu hành về bất kỳ một hạn chế trong hoạt động sản xuất có thể gây ra những hạn chế bất thường trong việc cung cấp sản phẩm. Việc thông báo này phải được thực hiện kịp thời để người giữ giấy phép lưu hành có thể báo cáo về những hạn chế trong việc cung cấp thuốc cho các cơ quan có thẩm quyền có liên quan, phù hợp với nghĩa vụ pháp lý.

Chương VI
KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Nguyên tắc

Kiểm tra Chất lượng liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và thử nghiệm cũng như về tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng, đảm bảo rằng các phép thử cần thiết và thích hợp đã được thực hiện, và nguyên liệu không được xuất sử dụng, hoặc sản phẩm không được xuất bán hoặc cung cấp cho đến khi chất lượng của chúng đã được đánh giá một cách thỏa đáng. Kiểm tra chất lượng không chỉ giới hạn ở các hoạt động trong phòng thí nghiệm, mà còn bao gồm tất cả các quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm. Sự độc lập của Kiểm tra Chất lượng với Sản xuất được coi là nền tảng cho hoạt động hiệu quả của Kiểm tra Chất lượng.

Quy định chung

6.1. Mỗi chủ sở hữu giấy phép sản xuất phải có một Phòng Kiểm tra chất lượng. Phòng Kiểm tra chất lượng phải độc lập với các bộ phận khác, và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ chuyên môn và kinh nghiệm phù hợp, người này có thể điều hành một hoặc nhiều phòng thí nghiệm. Phải có đủ nguồn lực để đảm bảo tất cả các kế hoạch kiểm tra chất lượng được thực hiện hiệu quả và đáng tin cậy.

6.2. Nhiệm vụ chính của Trưởng phòng Kiểm tra chất lượng được tóm tắt ở Chương 2. Phòng Kiểm tra chất lượng nói chung còn có những nhiệm vụ khác, như xây dựng, thẩm định và thực hiện tất cả các quy trình kiểm tra chất lượng, lưu giữ mẫu đối chiếu của nguyên liệu và sản phẩm, đảm bảo việc ghi nhãn bao bì nguyên liệu và sản phẩm chuẩn xác, đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của sản phẩm, tham gia điều tra khiếu nại liên quan đến chất lượng sản phẩm, v.v.. Tất cả hoạt động này phải được thực hiện theo đúng các quy trình bằng văn bản và nếu cần, phải được ghi chép.

6.3. Việc đánh giá thành phẩm phải bao gồm tất cả các yếu tố liên quan, kể cả các điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, xem xét hồ sơ sản xuất (kể cả đóng gói), sự phù hợp với tiêu chuẩn thành phẩm và kiểm tra bao gói hoàn chỉnh cuối cùng.

6.4. Nhân viên kiểm tra chất lượng phải tiếp cận khu vực sản xuất để lấy mẫu và điều tra, nếu cần.

Thực hành tốt phòng kiểm tra chất lượng

6.5. Cơ sở và trang thiết bị của phòng Kiểm tra chất lượng phải đáp ứng các yêu cầu chung và yêu cầu cụ thể đối với lĩnh vực kiểm tra chất lượng được nêu trong Chương 3. Không nên di chuyển thường xuyên thiết bị phòng thí nghiệm giữa các khu vực có nguy cơ cao để tránh ô nhiễm chéo ngẫu nhiên. Đặc biệt, phòng thí nghiệm vi sinh phải được bố trí để giảm thiểu nguy cơ lây nhiễm chéo.

6.6. Nhân viên, cơ sở và thiết bị của phòng thí nghiệm phải phù hợp với nhiệm vụ đặt ra tùy theo tính chất và quy mô của hoạt động sản xuất. Vì những lý do đặc biệt, có thể chấp nhận sử dụng các phòng thí nghiệm bên ngoài phù hợp với các nguyên tắc chi tiết tại Chương 7, Thử nghiệm theo hợp đồng, nhưng điều này phải được thể hiện trong hồ sơ kiểm tra chất lượng.

Hồ sơ tài liệu

6.7. Hồ sơ tài liệu phòng thí nghiệm phải tuân theo các nguyên tắc nêu tại Chương 4. Một phần quan trọng của hồ sơ tài liệu này liên quan đến Kiểm tra chất lượng và các chi tiết sau đây phải có sẵn cho Phòng Kiểm tra chất lượng:

i. các tiêu chuẩn;

ii. Thủ tục mô tả việc lấy mẫu, kiểm tra, lưu hồ sơ (bao gồm cả kết quả làm việc (test worksheets) và/hoặc sổ ghi chép phòng thí nghiệm), ghi chép và xác minh;

iii. Quy trình và hồ sơ của việc hiệu chuẩn/chứng nhận các công cụ và bảo trì thiết bị;

iv. Quy trình điều tra các kết quả Ngoài xu hướng và Ngoài tiêu chuẩn (và Out Of Trend Out of Specification);

v. Báo cáo kiểm định và/hoặc giấy chứng nhận phân tích;

vi. Dữ liệu từ giám sát môi trường (không khí, nước và các tiện ích khác), nếu cần;

vii. Hồ sơ xác nhận các phương pháp thử, nếu có.

6.8. Bất cứ tài liệu kiểm tra chất lượng nào liên quan đến hồ sơ lô phải được lưu giữ trong thời hạn theo nguyên tắc được đưa ra trong chương 4 về lưu giữ hồ sơ lô.

6.9. Đối với một số loại dữ liệu (ví dụ, kết quả kiểm tra phân tích, sản lượng, kiểm soát môi trường,…) phải lưu hồ sơ để cho phép đánh giá xu hướng.

6.10. Ngoài các thông tin là một phần của hồ sơ lô, các dữ liệu gốc khác như ghi chép và/hoặc sổ tay phòng thí nghiệm phải được lưu giữ và có sẵn.

Lấy mẫu

6.11. Việc lấy mẫu phải được thực hiện theo quy trình bằng văn bản được phê duyệt, trong đó mô tả:

- phương pháp lấy mẫu;
- dụng cụ sử dụng;
- lượng mẫu cần lấy;
- hướng dẫn chia nhỏ mẫu theo yêu cầu;
- loại và điều kiện bao bì đựng mẫu được sử dụng;
- nhận dạng các thùng hàng được lấy mẫu;
- thận trọng đặc biệt cần tuân thủ, đặc biệt khi lấy mẫu các nguyên liệu vô trùng hoặc nguyên liệu độc;
- điều kiện bảo quản;
- hướng dẫn vệ sinh và bảo quản dụng cụ lấy mẫu.

6.12. Mẫu đối chiếu phải là đại diện của lô nguyên liệu hoặc sản phẩm đã được lấy. Cũng có thể lấy các mẫu khác để giám sát giai đoạn đặc biệt nhất của quá trình (ví dụ, bắt đầu và kết thúc quá trình). Kế hoạch lấy mẫu được sử dụng phải được biện minh hợp lý và dựa trên cách tiếp cận quản lý rủi ro.

6.13. Bao bì đựng mẫu phải có nhãn chỉ rõ nội dung bên trong, với số lô, ngày lấy mẫu và thùng hàng được lấy mẫu. Chúng nên được quản lý theo cách để giảm thiểu nguy cơ trộn lẫn và để bảo vệ mẫu khỏi các điều kiện bảo quản bất lợi.

6.14. Hướng dẫn thêm về mẫu tham chiếu và lưu giữ được nêu trong Phụ lục 19.

Thử nghiệm

6.15. Các phương pháp phân tích phải được thẩm định. Tất cả các thao tác thử nghiệm mô tả trong giấy phép lưu hành phải được thực hiện theo đúng phương pháp đã được phê chuẩn.

Phòng thí nghiệm đang sử dụng một phương pháp thử nghiệm và không thực hiện việc thẩm định ban đầu, cần kiểm tra tính phù hợp của phương pháp thử. Tất cả các hoạt động thử nghiệm được mô tả trong giấy phép lưu hành hoặc hồ sơ kỹ thuật phải được tiến hành theo các phương pháp đã được phê duyệt.

6.16. Kết quả của các thông số được xác định là thuộc tính chất lượng hoặc là được xác định là quan trọng cần được đánh giá và xu hướng hóa để đảm bảo chúng phù hợp với nhau. Mọi tính toán cần được kiểm tra nghiêm ngặt.

6.17. Phải ghi chép lại các phép thử đã thực hiện và hồ sơ phải bao gồm tối thiểu các dữ liệu sau:

a) tên nguyên liệu hoặc sản phẩm và, dạng bào chế, nếu phù hợp;

b) số lô, và nhà sản xuất và/hoặc nhà cung cấp, nếu thích hợp;

c) tham chiếu quy trình thử nghiệm và tiêu chuẩn liên quan;

d) kết quả phép thử, bao gồm nhận xét và tính toán, và tham chiếu các phiếu phân tích;

e) ngày thử nghiệm;

f) chữ ký tắt của người thực hiện thử nghiệm;

g) chữ ký tắt của người xác nhận thử nghiệm và tính toán, nếu có;

h) tuyên bố rõ là cho xuất hoặc từ chối (hoặc quyết định tình trạng khác) và ngày tháng, chữ ký của người chịu trách nhiệm.

6.18. Tất cả các kiểm soát trong quá trình, kể cả kiểm soát được thực hiện bởi nhân viên sản xuất trong khu vực sản xuất, phải thực hiện theo phương pháp được phê chuẩn của Kiểm tra Chất lượng và kết quả được lưu lại.

6.19. Phải đặc biệt chú ý đối với chất lượng thuốc thử, dụng cụ thủy tinh, các dung dịch, chất đối chiếu và môi trường nuôi cấy của phòng kiểm nghiệm. Chúng phải được chuẩn bị và kiểm soát theo đúng quy trình bằng văn bản. Mức độ kiểm soát phải tương xứng với việc sử dụng của chúng và với các dữ liệu về độ ổn định có sẵn.

6.20. Chất chuẩn phải được thiết lập phù hợp với mục đích sử dụng chúng. Việc đánh giá và chứng nhận chuẩn cũng phải được ghi một cách rõ ràng và được ghi hồ sơ. Khi mà các chất chuẩn chính thức từ các nguồn cung cấp chuẩn được thừa nhận chính thức, thì tốt nhất, chúng được sử dụng như là chuẩn cấp một, trừ khi được đánh giá đầy đủ (việc sử dụng chuẩn thứ cấp là được chấp nhận khi mà việc truy xuất, đối chiếu chúng với chuẩn cấp một được chứng minh và được ghi vào hồ sơ). Các chất chuẩn dược điển này phải được sử dụng theo mục đích được mô tả trong chuyên luận thích hợp, trừ trường hợp có sự cho phép sử dụng của Cơ quan có thẩm quyền quốc gia.

6.21. Các thuốc thử, dung dịch thử, các tiêu chuẩn tham chiếu và môi trường nuôi cấy trong phòng thí nghiệm phải được đánh dấu ngày pha chế, và ngày mở và

chữ ký của người pha chế. Ngày hết hạn thuốc thử và môi trường nuôi cấy phải được ghi trên nhãn, cùng với các điều kiện bảo quản cụ thể. Ngoài ra, đối với các dung dịch thể tích, ngày cuối cùng của tiêu chuẩn hóa và hệ số dòng cuối cùng phải được chỉ ra.

6.22. Khi cần thiết, ngày nhận bất kỳ chất nào được sử dụng cho hoạt động thử nghiệm (ví dụ: thuốc thử, dung dịch và các tiêu chuẩn tham chiếu) phải được ghi trên thùng chứa. Phải tuân theo Hướng dẫn sử dụng và bảo quản. Trong một số trường hợp, có thể phải tiến hành kiểm tra nhận dạng và/hoặc các thử nghiệm khác của nguyên liệu thuốc thử khi nhận hoặc trước khi sử dụng.

6.23. Môi trường nuôi cấy phải được chuẩn bị theo yêu cầu của nhà sản xuất môi trường trừ khi có chứng minh dựa trên cơ sở khoa học nào khác. Hoạt động của tất cả các môi trường nuôi cấy phải được kiểm tra trước khi sử dụng.

6.24. Môi trường nuôi cấy và chủng vi sinh được sử dụng phải được khử nhiễm theo một quy trình chuẩn và phải xử lý theo cách thức để ngăn ngừa nhiễm chéo và giữ lại các chất cặn. Tuổi thọ sử dụng trong phương tiện vi sinh phải được thiết lập, ghi chép và được chứng minh khoa học.

6.25. Động vật dùng để thử nghiệm các thành phần, nguyên liệu hoặc sản phẩm phải được cách ly trước khi sử dụng, nếu thích hợp. Chúng phải được nuôi dưỡng và kiểm tra để đảm bảo phù hợp với mục đích sử dụng. Động vật phải được định danh và lưu giữ hồ sơ đầy đủ, chỉ rõ lai lịch sử dụng.

Chương trình theo dõi độ ổn định liên tục

6.26. Sau khi đưa ra thị trường, phải theo dõi độ ổn định của dược phẩm theo một chương trình thích hợp liên tục để cho phép phát hiện các vấn đề về độ ổn định liên quan đến công thức trong bao bì thương phẩm (ví dụ, mô tả sự thay đổi về mức độ tạp chất hoặc độ hòa tan).

6.27. Mục đích của chương trình độ ổn định liên tục là để theo dõi sản phẩm trong suốt thời hạn sử dụng của chúng và để xác định là sản phẩm vẫn duy trì, và có thể kỳ vọng vẫn trong phạm vi tiêu chuẩn theo điều kiện bảo quản được ghi trên nhãn.

6.28. Chương trình theo dõi độ ổn định liên tục được áp dụng chủ yếu đối với dược phẩm trong bao bì để bán, nhưng cũng cần cân nhắc đưa bán thành phẩm vào chương trình này. Ví dụ, khi bán thành phẩm được bảo quản một thời gian dài trước khi đóng gói và/hoặc chuyên chở từ cơ sở sản xuất đến cơ sở đóng gói, phải nghiên cứu và đánh giá ảnh hưởng của điều kiện môi trường xung quanh đến độ ổn định của sản phẩm. Ngoài ra, phải xem xét tới các chặng trung gian mà sản phẩm

đã được bảo quản và sử dụng trong một thời gian dài. Nghiên cứu độ ổn định đối với sản phẩm hoàn nguyên được thực hiện trong quá trình phát triển sản phẩm và không cần theo dõi lâu dài. Tuy nhiên, khi thích hợp, độ ổn định của sản phẩm hoàn nguyên cũng có thể phải theo dõi.

6.29. Phải có đề cương mô tả chương trình theo dõi độ ổn định liên tục theo nguyên tắc chung của Chương 4 - Hồ sơ tài liệu, và chính thức hóa dưới dạng báo cáo. Thiết bị sử dụng để theo dõi độ ổn định liên tục (trong đó có buồng theo dõi độ ổn định) phải được đánh giá và bảo trì theo nguyên tắc chung của Chương 3 - Nhà xưởng, thiết bị.

6.30. Đề cương chương trình theo dõi độ ổn định liên tục phải kéo dài đến hết hạn dùng và phải bao gồm, nhưng không giới hạn, những thông số sau:

- số lượng lô cho mỗi hàm lượng và cỡ lô khác nhau, nếu thích hợp
- các phương pháp thử vật lý, hóa học, vi sinh vật và sinh học liên quan
- tiêu chí chấp nhận
- tham chiếu tới phương pháp thử
- mô tả hệ thống nắp lọ bao bì chứa
- khoảng thời gian thử nghiệm (thời điểm)
- mô tả điều kiện bảo quản (nên sử dụng các điều kiện chuẩn hóa của ICH/VICH đối với thử nghiệm dài hạn, phù hợp với việc ghi nhãn sản phẩm)
- các thông số áp dụng khác đặc thù đối với dược phẩm.

6.31. Báo cáo chương trình theo dõi độ ổn định liên tục có thể khác với báo cáo nghiên cứu độ ổn định dài hạn ban đầu được nộp trong hồ sơ xin cấp phép lưu hành với điều kiện là được giải trình và bằng văn bản trong báo cáo (ví dụ, tần suất thử nghiệm, hoặc mỗi khi cập nhật theo khuyến cáo của ICH/IVCH).

6.32. Số lượng lô và tần suất thử nghiệm phải cung cấp lượng dữ liệu đủ để cho phép phân tích xu hướng. Trừ phi có lý do khác, phải đưa vào chương trình nghiên cứu độ ổn định tối thiểu một lô sản phẩm sản xuất mỗi năm cho mỗi hàm lượng và mỗi dạng đóng gói sơ cấp, nếu phù hợp (trừ khi không sản xuất lô nào trong năm đó). Đối với sản phẩm đang theo dõi độ ổn định liên tục yêu cầu thử nghiệm trên động vật và không có phương pháp thay thế thích hợp, có thể sử dụng các kỹ thuật đã thẩm định, tần suất thử nghiệm cần tính đến phương pháp tiếp cận lợi ích - rủi ro. Nguyên tắc thiết kế gộp vào và thiết kế ma trận có thể áp dụng trong đề cương nếu có cơ sở khoa học.

6.33. Trong một số trường hợp, phải bổ sung thêm các lô vào chương trình nghiên cứu độ ổn định liên tục. Ví dụ, nghiên cứu độ ổn định liên tục phải được tiến hành sau những thay đổi hoặc sai lệch đáng kể đối với chế biến hoặc đóng gói. Các hoạt động tái chế, chế biến lại hoặc phục hồi cũng phải được xem xét đưa vào chương trình.

6.34. Kết quả nghiên cứu độ ổn định liên tục phải được cung cấp cho các nhân viên chủ chốt và, đặc biệt cho Người được Ủy quyền. Trường hợp nghiên cứu độ ổn định liên tục tại cơ sở khác với cơ sở sản xuất bán thành phẩm hoặc thành phẩm, phải có hợp đồng bằng văn bản giữa các bên liên quan. Kết quả nghiên cứu độ ổn định liên tục phải có tại cơ sở sản xuất để cơ quan có thẩm quyền xem xét.

6.35. Các kết quả ngoài tiêu chuẩn (OOS) hoặc các xu hướng không điển hình đáng kể phải được điều tra. Các kết quả ngoài tiêu chuẩn, hoặc xu hướng bất lợi đáng kể kéo dài phải được báo cáo với cơ quan có thẩm quyền liên quan. Các ảnh hưởng có thể xảy ra đối với lô lưu hành trên thị trường phải được xem xét theo Chương 8 của Hướng dẫn GMP và tham khảo ý kiến cơ quan có thẩm quyền liên quan.

6.36. Bản tóm tắt tất cả dữ liệu phát sinh, kể cả các kết luận tạm thời về chương trình, phải bằng văn bản và được lưu giữ. Bản tóm tắt này phải được xem xét định kỳ.

Chuyển giao kỹ thuật các phương pháp thử nghiệm

6.37. Trước khi chuyển phương pháp thử nghiệm, địa điểm chuyển giao phải kiểm tra xem các phương pháp thử có phù hợp với phương pháp mô tả trong Giấy phép lưu hành hay hồ sơ kỹ thuật có liên quan không. Việc thẩm định gốc của (các) phương pháp thử cần được xem xét để đảm bảo tuân thủ 8 yêu cầu ICH/VICH hiện tại. Phân tích khoảng trống (gap analysis) cần được thực hiện và lưu hồ sơ để xác định các thẩm định bổ sung cần được thực hiện, trước khi bắt đầu quá trình chuyển giao kỹ thuật.

6.38. Việc chuyển các phương pháp thử nghiệm từ một phòng thí nghiệm (phòng thí nghiệm chuyển) sang phòng thí nghiệm khác (phòng thí nghiệm nhận được) phải được mô tả trong một quy trình chi tiết.

6.39. Quy trình chuyển phải bao gồm, nhưng không giới hạn, các thông số sau:

i. Xác định các thử nghiệm được thực hiện và các phương pháp kiểm tra có liên quan đang được chuyển giao;

ii. Xác định các yêu cầu đào tạo bổ sung;

iii. Xác định các tiêu chuẩn và mẫu thử nghiệm;

iv. Xác định các điều kiện vận chuyển, lưu trữ đặc biệt của các hạng mục kiểm tra;

v. Các tiêu chí chấp nhận phải dựa trên nghiên cứu thẩm định hiện tại về phương pháp luận và về các yêu cầu ICH/VICH.

6.40. Các sai lệch của quy trình nên được điều tra trước khi đóng quá trình chuyển giao kỹ thuật. Báo cáo chuyển giao kỹ thuật nên ghi lại kết quả so sánh của quy trình và phải xác định các khu vực phải gia hạn lại phương pháp kiểm tra, nếu có.

6.41. Nếu thích hợp, các yêu cầu cụ thể được mô tả trong các hướng dẫn khác của Châu Âu cần được giải quyết để chuyển các phương pháp thử nghiệm đặc biệt (ví dụ: phổ cận hồng ngoại).

Chương VII
SẢN XUẤT VÀ PHÂN TÍCH THEO HỢP ĐỒNG

Nguyên tắc

Việc sản xuất và phân tích theo hợp đồng phải được xác định, thống nhất và kiểm soát một cách phù hợp để tránh những hiểu lầm có thể dẫn đến một sản phẩm hay công việc không đạt yêu cầu chất lượng. Phải có hợp đồng bằng văn bản giữa Bên Hợp đồng và Bên nhận Hợp đồng, trong đó xác lập rõ ràng trách nhiệm của mỗi bên. Hệ thống quản lý chất lượng của Bên Hợp đồng phải nêu rõ cách thức người được ủy quyền thực hiện đầy đủ trách nhiệm khi xuất mỗi lô sản phẩm để bán.

Ghi chú:

Chương này đề cập đến trách nhiệm của nhà sản xuất trước Cơ quan có Thẩm quyền của các Cơ quan EU về cấp giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất. Trong bất kỳ phương diện nào, cũng không ảnh hưởng đến trách nhiệm pháp lý riêng của bên nhận hợp đồng và bên hợp đồng với người sử dụng.

Quy định chung

7.1. Phải có hợp đồng bằng văn bản đề cập đến việc sản xuất và/hoặc phân tích được thỏa thuận trong hợp đồng và các thỏa thuận kỹ thuật liên quan đến hợp đồng.

7.2. Tất cả các thỏa thuận về sản xuất và phân tích theo hợp đồng, bao gồm các thay đổi được dự kiến về kỹ thuật hoặc các thỏa thuận khác phải phù hợp với giấy phép lưu hành của sản phẩm liên quan.

7.3. Trường hợp người giữ giấy phép lưu hành và nhà sản xuất không giống nhau thì phải có sự sắp xếp phù hợp, có tính đến các nguyên tắc được mô tả trong chương này.

Bên hợp đồng

7.4. Hệ thống chất lượng dược phẩm của Người cung cấp hợp đồng phải bao gồm việc kiểm soát và xem xét các hoạt động thuê ngoài. Bên hợp đồng chịu trách nhiệm cuối cùng để đảm bảo các quy trình được thực hiện để đảm bảo kiểm soát các hoạt động thuê ngoài. Các quy trình này nên kết hợp các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng.

7.5. Trước khi bắt đầu các hoạt động thuê ngoài, Bên hợp đồng chịu trách nhiệm đánh giá tính hợp pháp, phù hợp và thẩm quyền của Bên nhận thầu để thực hiện thành công các hoạt động thuê ngoài. Bên giao thầu cũng có trách nhiệm đảm bảo bằng hợp đồng rằng các nguyên tắc và hướng dẫn của GMP như được giải thích trong Hướng dẫn này được tuân thủ.

7.6. Bên Hợp đồng phải cung cấp cho Bên nhận Hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết để thực hiện các hoạt động đã ký một cách chuẩn xác theo đúng giấy phép lưu hành và các quy định pháp lý liên quan khác. Bên Hợp đồng phải đảm bảo là Bên nhận Hợp đồng đã nhận thức đầy đủ về các vấn đề liên quan đến sản phẩm hoặc công việc có thể sẽ gây hại cho nhà xưởng, thiết bị, nhân viên, các nguyên liệu hoặc sản phẩm khác của họ.

7.7. Bên hợp đồng nên theo dõi và đánh giá hoạt động của Bên nhận thầu và xác định và thực hiện bất kỳ cải tiến cần thiết nào.

7.8. Bên hợp đồng nên có trách nhiệm xem xét và đánh giá hồ sơ và kết quả liên quan đến các hoạt động thuê ngoài. Họ cũng phải tự đảm bảo, hoặc dựa trên xác nhận của Người được ủy quyền của Bên nhận hợp đồng, rằng tất cả các sản phẩm và tài liệu do Người nhận hợp đồng giao cho họ đã được xử lý theo GMP và Giấy phép lưu hành.

Bên nhận hợp đồng

7.9. Bên nhận Hợp đồng phải có đủ cơ sở và thiết bị, kiến thức và kinh nghiệm, cũng như nhân viên có đủ để thực hiện thỏa đáng công việc do Bên hợp đồng đặt ra.

7.10. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo tất cả sản phẩm hoặc nguyên liệu và kiến thức được giao cho họ là phù hợp với mục đích dự kiến.

7.11. Bên nhận hợp đồng không được chuyển cho bên thứ ba bất kỳ công việc nào được giao cho mình trong hợp đồng mà thỏa thuận đó không được đánh giá và chấp thuận trước của Bên hợp đồng. Các thỏa thuận giữa Bên nhận hợp đồng và bên thứ ba phải đảm bảo thông tin và kiến thức, bao gồm cả đánh giá sự phù hợp

của Bên thứ Ba, được soạn thảo theo cách thức giống như giữa Bên hợp đồng và Bên nhận hợp đồng ban đầu.

7.12. Bên nhận hợp đồng không được có những thay đổi trái phép, ngoài các điều khoản của hợp đồng, có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng của các hoạt động thuê ngoài đối với Người cung cấp hợp đồng.

7.13. Bên nhận thầu phải hiểu rằng hoạt động thuê ngoài, bao gồm cả hợp đồng phân tích, có thể phải được kiểm tra bởi các cơ quan có thẩm quyền.

Bản hợp đồng

7.14. Hợp đồng phải được Bên Hợp đồng và Bên nhận Hợp đồng soạn thảo, trong đó xác định trách nhiệm tương ứng của mỗi bên liên quan đến sản xuất và kiểm tra sản phẩm. Các khía cạnh kỹ thuật của hợp đồng phải được soạn thảo rà soát bởi những người có thẩm quyền có kiến thức phù hợp về hoạt động hợp đồng và về Thực hành tốt sản xuất. Tất cả các thỏa thuận về sản xuất và phân tích phải phù hợp với giấy phép lưu hành và sự nhất trí của cả hai bên.

7.15. Hợp đồng nên mô tả rõ ràng từng cá nhân thực hiện từng bước của hoạt động thuê ngoài, ví dụ: quản lý kiến thức, chuyển giao công nghệ, chuỗi cung ứng, thầu phụ, chất lượng và mua nguyên vật liệu, thử nghiệm và xuất xưởng vật liệu, thực hiện kiểm soát sản xuất và chất lượng (bao gồm kiểm soát trong quá trình sản xuất, lấy mẫu và phân tích).

7.16. Hồ sơ sản xuất, phân tích, phân phối và mẫu đối chiếu phải được bên Hợp đồng lưu giữ, hoặc có sẵn cho Bên hợp đồng. Các hồ sơ liên quan đến việc đánh giá chất lượng của một sản phẩm trong trường hợp khiếu nại hoặc nghi ngờ khiếm khuyết phải dễ dàng tiếp cận và được quy định trong quy trình giải quyết khiếm khuyết/thu hồi của Bên hợp đồng.

7.17. Hợp đồng nên cho phép Bên Hợp đồng thanh tra các hoạt động thuê ngoài, do Bên nhận hợp đồng hoặc nhà thầu phụ đã được chấp thuận của họ.

Chương VIII
KHIẾU NẠI, KHIẾM KHUYẾT VỀ CHẤT LƯỢNG VÀ THU HỒI SẢN PHẨM

Nguyên tắc

Để bảo vệ sức khỏe cộng đồng, phải có một hệ thống và các quy trình phù hợp để lưu trữ thông tin, đánh giá, điều tra và rà soát các khiếu nại bao gồm các khiếm

khuyết về chất lượng tiềm ẩn, để thu hồi một cách hiệu quả, nhanh chóng; và để điều tra các sản phẩm từ mạng lưới phân phối khi cần thiết. Các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng nên được áp dụng cho việc kiểm tra và đánh giá các khiếm khuyết về chất lượng và quá trình ra quyết định liên quan đến hành động khắc phục, ngăn ngừa liên quan đến thu hồi sản phẩm và các hành động giảm rủi ro khác. Hướng dẫn về các nguyên tắc này được cung cấp trong Chương 1. Mọi cơ quan có thẩm quyền liên quan phải được thông báo kịp thời trong trường hợp có khiếm khuyết về chất lượng đã được xác nhận có thể dẫn đến việc thu hồi sản phẩm hoặc bất thường liên quan đến hạn chế trong việc cung cấp sản phẩm (sản xuất bị lỗi, hỏng, phát hiện giả mạo, không tuân thủ với Giấy phép lưu hành hoặc hồ sơ kỹ thuật của sản phẩm hoặc bất kỳ vấn đề về chất lượng nghiêm trọng nào khác). Trong trường hợp phát hiện sản phẩm trên thị trường không phù hợp với Giấy phép lưu hành, không cần thiết phải thông báo cho các cơ quan có thẩm quyền liên quan với điều kiện mức độ không tuân thủ phù hợp các hạn chế của Phụ lục 16 liên quan đến việc xử lý các độ lệch không có trong kế hoạch.

Trong trường hợp có hoạt động thuê ngoài, hợp đồng nên mô tả vai trò và trách nhiệm của nhà sản xuất, người giữ giấy phép lưu hành và/hoặc nhà tài trợ và bất kỳ bên thứ ba liên quan nào khác liên quan đến việc đánh giá, ra quyết định và phổ biến thông tin, hành động liên quan đến giảm nguy cơ của sản phẩm bị lỗi. Hướng dẫn liên quan đến hợp đồng được cung cấp trong Chương 7. Những hợp đồng này cũng nên đề cập đến cách liên hệ với những người có trách nhiệm ở mỗi bên để quản lý các vấn đề về khiếm khuyết và thu hồi chất lượng.

Nhân sự và tổ chức

8.1. Nhân viên có kinh nghiệm và được đào tạo phù hợp phải có trách nhiệm quản lý khiếu nại và kiểm tra khiếm khuyết chất lượng và để quyết định các biện pháp cần thực hiện để quản lý bất kỳ (các) rủi ro tiềm ẩn nào được trình bày bởi những vấn đề này, kể cả thu hồi. Những người này phải độc lập với đơn vị bán hàng và tiếp thị, trừ khi có xác nhận. Nếu những người này không bao gồm Người được ủy quyền tham gia vào việc chứng nhận xuất xưởng lô hàng liên quan hoặc lô hàng đó, thì phải thông báo chính thức về lô hàng đó về mọi cuộc điều tra, các hoạt động nhằm giảm rủi ro và mọi hoạt động thu hồi một cách kịp thời.

8.2. Phải có đủ nhân lực và nguồn lực được đào tạo để xử lý, đánh giá, điều tra và xem xét các khiếu nại và các khiếm khuyết về chất lượng và để thực hiện bất kỳ hành động giảm rủi ro nào, cũng như nhân lực và nguồn lực được đào tạo đầy đủ để quản lý các tương tác với các cơ quan có thẩm quyền.

8.3. Phải xem xét việc sử dụng các nhóm liên ngành, bao gồm Nhân viên quản lý chất lượng được đào tạo phù hợp.

8.4. Trong trường hợp việc xử lý khiếu nại và kém chất lượng được quản lý tập trung trong một tổ chức, vai trò và trách nhiệm tương đối của các bên liên quan nên được tài liệu hóa. Tuy nhiên, việc quản lý tập trung không nên gây ra sự chậm trễ trong điều tra và quản lý vấn đề.

Thủ tục xử lý và điều tra các khiếu nại bao gồm các khiếm khuyết về chất lượng

8.5. Phải có thủ tục bằng văn bản mô tả các hành động phải thực hiện khi nhận được khiếu nại. Tất cả các khiếu nại phải được ghi lại và đánh giá để xác lập xem liệu chúng có đại diện cho một nguy cơ khiếm khuyết về chất lượng hoặc các vấn đề khác.

8.6. Phải lưu ý đặc biệt để xác định liệu trường hợp khiếu nại hoặc nghi ngờ khiếm khuyết về chất lượng liên quan đến giả mạo.

8.7. Vì không phải tất cả các khiếu nại nhận được bởi một công ty đều là khiếm khuyết về chất lượng, những khiếu nại không chỉ ra khiếm khuyết về chất lượng có thể được ghi lại một cách hợp lý và được thông báo cho nhóm hoặc người có liên quan chịu trách nhiệm điều tra và quản lý các khiếu nại có tính chất như trên, như các sự kiện bất lợi đáng nghi ngờ.

8.8. Phải áp dụng các quy trình để tạo thuận lợi cho yêu cầu điều tra chất lượng của một lô sản phẩm thuốc nhằm hỗ trợ điều tra một sự kiện bất lợi đáng nghi ngờ được báo cáo.

8.9. Khi một cuộc điều tra về khiếm khuyết chất lượng được bắt đầu, phải có các quy trình để giải quyết ít nhất những điều sau đây:

i. Mô tả về khiếm khuyết chất lượng được báo cáo

ii. Việc xác định phạm vi lỗi chất lượng. Việc kiểm tra hoặc thử nghiệm tham khảo và/hoặc các mẫu lưu giữ phải được xem xét như là một phần của hành động này, và trong một số trường hợp, phải xem xét hồ sơ sản xuất theo lô, hồ sơ chứng nhận lô và hồ sơ phân phối hàng loạt (đặc biệt đối với các sản phẩm nhạy cảm với nhiệt độ).

iii. Cần thiết yêu cầu một mẫu, hoặc trả lại sản phẩm bị lỗi từ người khiếu nại và, nếu một mẫu được cung cấp, phải thực hiện đánh giá thích hợp.

iv. Đánh giá rủi ro do khiếm khuyết chất lượng, dựa trên mức độ nghiêm trọng và phạm vi lỗi chất lượng.

v. Quá trình ra quyết định sẽ được sử dụng liên quan đến nhu cầu tiềm ẩn về giảm thiểu rủi ro các hành động được thực hiện trong mạng lưới phân phối, chẳng hạn như thu hồi lô hoặc sản phẩm, hoặc các hành động khác.

vi. Đánh giá tác động của mọi hành động thu hồi có thể ảnh hưởng dựa trên sự sẵn có của sản phẩm thuốc cho bệnh nhân trên thị trường bị ảnh hưởng, và sự cần thiết thông báo cho các cơ quan liên quan về tác động đó.

vii. Các thông tin liên lạc nội bộ và bên ngoài phải được thực hiện liên quan đến khiếm khuyết chất lượng và các điều tra liên quan.

viii. Xác định nguyên nhân gốc rễ tiềm ẩn của khiếm khuyết về chất lượng.

ix. Phải xác định các Hành động Sửa chữa khắc phục (CAPA) phù hợp và thực hiện cho vấn đề này và để đánh giá hiệu quả của những CAPA đó.

Điều tra và ra quyết định

8.10. Các thông tin được báo cáo liên quan đến các khiếm khuyết về chất lượng có thể được ghi lại, bao gồm tất cả các chi tiết ban đầu. Tính hợp lệ và phạm vi của tất cả các khiếm khuyết về chất lượng được báo cáo phải được lập tài liệu và đánh giá phù hợp với các nguyên tắc Quản lý Rủi ro Chất lượng để hỗ trợ các quyết định liên quan đến mức độ điều tra và hành động được thực hiện.

8.11. Nếu một khiếm khuyết về chất lượng được phát hiện hoặc nghi ngờ trong một lô, nên cân nhắc để kiểm tra lô khác và trong một số trường hợp các sản phẩm khác, để xác định xem chúng có bị ảnh hưởng không. Đặc biệt, các lô khác có thể chứa một phần của lô bị lỗi hoặc các thành phần bị lỗi phải được điều tra.

8.12. Các cuộc điều tra khiếm khuyết chất lượng phải bao gồm việc xem lại các báo cáo lỗi chất lượng trước đây hoặc bất kỳ thông tin có liên quan đến các vấn đề cụ thể hoặc lặp lại cần sự chú ý và có thể tiếp tục hành động điều chỉnh.

8.13. Các quyết định được đưa ra trong và sau các cuộc điều tra về khiếm khuyết chất lượng phải phản ánh được mức độ rủi ro gây nên bởi khiếm khuyết về chất lượng cũng như mức độ nghiêm trọng của bất kỳ sự không tuân thủ liên quan đến các yêu cầu của giấy phép lưu hành sản phẩm/tiêu chuẩn sản phẩm hoặc GMP. Các quyết định như vậy phải được bảo đảm rằng sự an toàn của bệnh nhân được duy trì, tương xứng với mức độ rủi ro gây nên bởi những vấn đề đó.

8.14. Vì các thông tin toàn diện về tính chất và mức độ của khiếm khuyết về chất lượng có thể không phải lúc nào cũng có sẵn ở giai đoạn đầu của cuộc điều tra, các quy trình ra quyết định vẫn phải đảm bảo rằng các hành động giảm rủi ro thích hợp được thực hiện tại một thời điểm thích hợp trong quá trình điều tra. Tất

cả các quyết định và biện pháp thực hiện là kết quả của một khiếm khuyết chất lượng phải được ghi lại.

8.15. Nhà sản xuất phải báo cáo kịp thời về lỗi chất lượng đến chủ sở hữu giấy phép/nhà tài trợ và tất cả các cơ quan có thẩm quyền có liên quan trong trường hợp khiếm khuyết về chất lượng có thể dẫn đến việc thu hồi sản phẩm hoặc bất thường liên quan đến hạn chế trong việc cung cấp sản phẩm.

Phân tích nguyên nhân gốc và hành động khắc phục và phòng ngừa

8.16. Phải phân tích nguyên nhân gốc ở mức độ thích hợp khi điều tra các khiếm khuyết chất lượng. Trong trường hợp không thể xác định được nguyên nhân thực sự của khiếm khuyết chất lượng, phải xem xét để xác định (các) nguyên nhân gốc có thể xảy ra nhất và giải quyết những vấn đề đó.

8.17. Khi nghi ngờ hoặc xác định sai lầm của con người là nguyên nhân gây ra khiếm khuyết về chất lượng, phải xác định một cách chính thức về nguyên nhân này, tuy nhiên vẫn phải thận trọng để đảm bảo rằng các lỗi hoặc các vấn đề về quá trình, thủ tục hoặc hệ thống không bị bỏ sót, nếu có.

8.18. Phải xác định và thực hiện hành động khắc phục, phòng ngừa phù hợp để trả lời cho khiếm khuyết về chất lượng. Hiệu quả của các hành động này phải được theo dõi và đánh giá.

8.19. Hồ sơ về khiếm khuyết chất lượng phải được rà soát và định kỳ thực hiện phân tích xu hướng đối với mọi dấu hiệu đặc biệt hay các vấn đề lặp lại phải được chú ý.

Thu hồi sản phẩm và các hoạt động giảm rủi ro tiềm ẩn khác

8.20. Phải thiết lập các thủ tục bằng văn bản, thường xuyên xem xét và cập nhật khi cần thiết để thực hiện thu hồi nào hoặc thực hiện bất kỳ hành động giảm rủi ro nào khác.

8.21. Sau khi một sản phẩm đã được đưa ra thị trường, mọi hành động lấy lại sản phẩm từ mạng lưới phân phối có nguyên do từ khiếm khuyết chất lượng phải được xem xét và quản lý như là một hành động thu hồi. (Điều này không áp dụng cho việc thu hồi (hoặc trả lại) các mẫu sản phẩm từ mạng lưới phân phối để tạo thuận lợi cho việc điều tra vấn đề/báo cáo về khiếm khuyết chất lượng.)

8.22. Các hoạt động thu hồi phải được bắt đầu một cách nhanh chóng và vào bất cứ lúc nào. Trong một số trường hợp, các hoạt động thu hồi cần được khởi động để bảo vệ sức khỏe cộng đồng trước khi xác định nguyên nhân gốc rễ và toàn bộ các khiếm khuyết về chất lượng.

8.23. Hồ sơ phân phối lô/sản phẩm phải sẵn sàng cho người chịu trách nhiệm thu hồi, và phải có đầy đủ thông tin về người bán sỉ và người trực tiếp cung cấp cho khách hàng (có địa chỉ, số điện thoại và/hoặc fax bên trong và bên ngoài giờ làm việc, lô hàng và số lượng đã xuất), kể cả số lượng hàng xuất khẩu và mẫu y tế.

8.24. Trong trường hợp các sản phẩm thuốc nghiên cứu, tất cả các điểm thử nghiệm phải được xác định và các nước được xuất khẩu phải được chỉ định. Trong trường hợp sản phẩm thuốc nghiên cứu đã được cấp phép lưu hành, nhà sản xuất sản phẩm thuốc nghiên cứu cần phối hợp với nhà tài trợ thông báo cho người giữ giấy phép lưu hành về mọi khiếm khuyết về chất lượng có thể liên quan đến sản phẩm y tế được ủy quyền. Người bảo trợ nên thực hiện một thủ tục để nhanh chóng làm sáng tỏ sản phẩm bị ảnh hưởng (blinded product), nơi cần thiết để thu hồi nhanh chóng. Người bảo lãnh phải đảm bảo rằng thủ tục tiết lộ danh tính của sản phẩm bị ảnh hưởng chỉ trong chừng mực cần thiết.

8.25. Phải xem xét sau khi tham khảo ý kiến với các nhà chức trách liên quan, về việc hành động thu hồi nên mở rộng đến đâu trong mạng lưới phân phối, có tính đến nguy cơ tiềm ẩn đối với sức khỏe cộng đồng và bất kỳ tác động nào hành động thu hồi đề xuất có thể gây ra. Các cơ quan có thẩm quyền cũng phải được thông báo trong các tình huống mà trong đó không có hành động thu hồi được đề xuất cho lô hàng bị lỗi vì lô đã hết hạn (chẳng hạn như với các sản phẩm bảo quản ngắn).

8.26. Tất cả các cơ quan có thẩm quyền liên quan phải được thông báo trước trong trường hợp sản phẩm được dự định sẽ được thu hồi lại. Đối với các vấn đề rất nghiêm trọng (nghĩa là những trường hợp có tiềm năng tác động nghiêm trọng đến sức khỏe của bệnh nhân), các hành động giảm nguy cơ nhanh (như thu hồi sản phẩm) có thể phải được thực hiện trước khi thông báo cho các cơ quan có thẩm quyền. Bất cứ khi nào có thể, phải có những nỗ lực để đồng ý những điều này trước khi thực hiện với các cơ quan có thẩm quyền liên quan.

8.27. Cũng nên xem xét liệu hành động thu hồi được đề xuất có thể ảnh hưởng đến thị trường theo những cách khác nhau và nếu đúng như vậy, các hoạt động giảm rủi ro cụ thể theo từng thị trường phải được xây dựng và thảo luận với các cơ quan chức năng liên quan. Có tính đến việc sử dụng những liệu pháp để thay thế trong trường hợp nguy cơ thiếu sản phẩm mà không có sự thay thế trước khi có quyết định hành động giảm rủi ro chẳng hạn như thu hồi. Bất kỳ quyết định nào không thực hiện hành động giảm rủi ro được yêu cầu phải được thỏa thuận với cơ quan có thẩm quyền trước.

8.28. Các sản phẩm được thu hồi nên được xác định và lưu trữ riêng biệt trong một khu vực an toàn trong khi chờ đợi một quyết định về số phận của họ. Một cách

xử lý chính thức của tất cả các lô được triệu hồi phải là thực hiện và lưu tài liệu. Lý do cho mọi quyết định thu hồi phải được ghi chép và thảo luận với cơ quan có thẩm quyền có liên quan. Việc tăng hạn sử dụng của các lô được làm lại và đang xem xét để đưa ra thị trường lại cũng phải được xem xét.

8.29. Quá trình thu hồi phải được ghi lại cho đến khi kết thúc và báo cáo kết luận đã ban hành, bao gồm cả việc đối chiếu giữa giao hàng và thu hồi số lượng các sản phẩm, lô hàng có liên quan.

8.30. Hiệu quả của việc bố trí tại chỗ cho việc thu hồi lại phải được đánh giá định kỳ để xác nhận rằng các sản phẩm vẫn còn hiệu lực và phù hợp để sử dụng. Những đánh giá như vậy nên mở rộng đến cả hai tình huống trong giờ làm việc cũng như các tình huống không có giờ làm việc và khi thực hiện đánh giá như vậy, cần xem xét liệu các hành động thu hồi "thử" có nên được thực hiện. Việc đánh giá này nên được ghi lại và chứng minh.

8.31. Ngoài việc thu hồi, còn có các hành động giảm nguy cơ tiềm ẩn khác có thể tính đến để quản lý các rủi ro gây nên bởi các khiếm khuyết về chất lượng. Những hành động như vậy có thể bao gồm việc thông báo cảnh báo cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có liên quan đang sử dụng sản phẩm bị lỗi. Các hành động này nên được xem xét theo từng trường hợp và thảo luận với các cơ quan chức năng liên quan.

Chương IX
TỰ THANH TRA

Nguyên tắc

Phải tiến hành tự thanh tra để giám sát việc thực hiện và tuân thủ nguyên tắc Thực hành Tốt Sản xuất và để đưa ra các biện pháp khắc phục cần thiết.

9.1. Phải kiểm tra định kỳ các vấn đề: nhân sự, nhà xưởng, thiết bị, hồ sơ tài liệu, sản xuất, kiểm tra chất lượng, phân phối sản phẩm, kế hoạch giải quyết các khiếu nại và thu hồi và, tự thanh tra, theo một chương trình được sắp đặt trước nhằm kiểm tra sự phù hợp của chúng với các nguyên tắc đảm bảo chất lượng.

9.2. Tự thanh tra phải được những người có thẩm quyền được chỉ định trong công ty tiến hành một cách độc lập và chi tiết. Việc kiểm tra độc lập của các chuyên gia bên ngoài cũng có thể hữu ích.

9.3. Tất cả các đợt tự thanh tra phải được ghi chép. Các báo cáo phải bao gồm tất cả các quan sát được thực hiện trong quá trình thanh tra, và đề xuất các biện pháp khắc phục, nếu thích hợp. Báo cáo về các biện pháp thực hiện sau đó cũng phải được lưu trữ.

PHẦN II
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC - CÁC YÊU CẦU CƠ BẢN ĐỐI VỚI DƯỢC CHẤT

(Xem Thực hành tốt sản xuất nguyên liệu làm thuốc - Các yêu cầu cơ bản đối với dược chất của Hệ thống thanh tra dược phẩm - Phần II Phụ lục III).

(Xem tiếp Công báo số 47 + 48)