

PHỤ LỤC 3

*(Ban hành kèm theo Thông tư số 29/2020/TT-BYT ngày 31/12/2020
của Bộ trưởng Bộ Y tế)*

PHỤ LỤC IIa

NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC LÀ TÁ DƯỢC CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI

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

MỤC LỤC

1. Những vấn đề chung.....	2
2. Giải thích thuật ngữ.....	5
3. Tự kiểm tra về chất lượng.....	6
4. Máy móc thiết bị.....	7
4.1. Việc sử dụng máy móc thiết bị.....	7
4.2. Chương trình làm vệ sinh.....	7
4.2.1. Quy trình làm vệ sinh chi tiết.....	7
4.2.2. Kế hoạch lấy mẫu.....	7
4.2.3. Phương pháp phân tích/giới hạn vệ sinh.....	8
5. Nguyên vật liệu.....	8
5.1. Quy định chung.....	8
5.2. Nguyên liệu ban đầu.....	8
5.3. Nguyên vật liệu bị loại và thu hồi.....	8
5.4. Tá dược bị trả lại.....	9
5.5. Thực hành bảo quản.....	9
6. Hồ sơ tài liệu.....	9
6.1. Quy định chung.....	9
6.2. Tiêu chuẩn.....	10
6.3. Hồ sơ lô sản xuất.....	100
6.4. Những tài liệu khác.....	11
7. Thực hành tốt trong sản xuất và kiểm tra chất lượng.....	11
7.1. Kiểm soát thay đổi và thẩm định quy trình.....	11

7.2. Thực hành tốt trong sản xuất.....	12
7.2.1. Đề phòng nhiễm chéo	12
7.2.2. Gom trộn trong quá trình sản xuất.....	122
7.2.3. Kiểm soát nhiễm vi sinh	133
7.2.4. Hệ thống nước/ chất lượng nước	144
7.2.5. Các thao tác đóng gói	15
7.2.6. Giao hàng.....	15
7.3. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng.....	15
7.3.1. Quy định chung.....	15
7.3.2. Kiểm tra chất lượng nguyên liệu ban đầu.....	155
7.3.3. Kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất	16
7.3.4. Hồ sơ chất lượng và mẫu lưu.....	16
7.3.5. Nghiên cứu độ ổn định	166
7.3.6. Ngày hết hạn/ngày kiểm nghiệm lại	17
7.3.7. Hiệu chuẩn thiết bị thử nghiệm và đo lường	177

1. Những vấn đề chung

Hướng dẫn này tập trung vào các khía cạnh trong thực hành tốt sản xuất (GMP) áp dụng cụ thể cho tá dược, hỗ trợ thêm cho các hướng dẫn GMP chung đối với dược

phẩm được WHO phát hành. Hướng dẫn này cũng kết hợp một số khái niệm về hệ thống quản lý chất lượng do Tổ chức Tiêu chuẩn Quốc tế (ISO) quy định.

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

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

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

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

Một số quy trình sản xuất tá dược đòi hỏi phải thực hiện các quy định về GMP áp dụng cho sản xuất thành phẩm hoặc hoạt chất do mục đích sử dụng của các tá dược đó. Tuy nhiên, đối với nhiều quy trình, đặc biệt trong các quy trình chế biến ở giai đoạn đầu, việc thực hiện như vậy không khả thi hoặc không cần thiết. Yêu cầu này tăng lên cùng với tiến trình chế biến. Trong một số bước chế biến theo trình tự, thường ngay trước công đoạn hoàn thiện cuối cùng, cần phải áp dụng nguyên tắc GMP và duy trì cho

đến hết quá trình. Để xác định các công đoạn chế biến cần áp dụng GMP, cần phải có khả năng đánh giá tốt cũng như kiến thức toàn diện về quy trình. Sơ đồ quá trình chế biến phải chỉ rõ các thao tác đơn lẻ, máy móc thiết bị được sử dụng, các công đoạn cần thêm các chất, các bước chủ yếu trong quá trình, các thông số quan trọng (thời gian, nhiệt độ, áp suất,...) và các điểm kiểm soát.

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

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

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

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

- Tách pha (ví dụ: lọc hoặc ly tâm).

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

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

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

- Trộn lẫn nhiều thành phần.

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

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

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

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

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

2. Giải thích thuật ngữ

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

*** Trộn lẫn**

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

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

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

*** Sản phẩm mẫu**

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

*** Dung dịch mẹ**

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

*** Tá dược**

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

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

3. Tự kiểm tra về chất lượng

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

Mục đích sử dụng cuối cùng của tá dược cần phải được xác định và cân nhắc trong khi kiểm tra nhà sản xuất tá dược. Vấn đề đặc biệt quan trọng là phải xác định tá dược là thành phần trực tiếp hay gián tiếp trong thành phẩm; tá dược có được sử dụng trong chế biến một dạng bào chế vô trùng không; và tá dược có được đóng gói không chứa pyrogen/nội độc tố không. Nhà sản xuất tá dược phải có trách nhiệm đảm bảo là tá dược không chứa pyrogen nếu như đã tuyên bố như vậy trong tiêu chuẩn, trên nhãn hoặc trên hồ sơ gốc của thuốc.

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

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

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

- Hồ sơ tài liệu theo dõi về thay đổi.

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

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

- Khu vực bảo quản đối với sản phẩm bị loại.

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

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

- Dạng nguyên liệu (ví dụ: ướt hay khô)

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

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

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

- Mức độ dễ dàng tương đối và tính toàn diện trong làm vệ sinh
- Các thao tác vô trùng và các thao tác không vô trùng

4. Máy móc thiết bị

4.1. Việc sử dụng máy móc thiết bị

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

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

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

4.2. Chương trình làm vệ sinh

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

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

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

4.2.1. Quy trình làm vệ sinh chi tiết

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

4.2.2. Kế hoạch lấy mẫu

Nên có kiểm tra định kỳ sau khi làm vệ sinh nhằm mục đích đảm bảo bề mặt thiết bị đã được làm sạch tới mức quy định. Một phương pháp phổ biến là phân tích nước xả cuối hoặc dung môi rửa cuối cùng để tìm ra chất trước đó được sử dụng trên máy. Trong một số trường hợp, có thể kiểm tra bằng mắt thường. Thường không có sẵn một phương

pháp phân tích đặc hiệu cho việc xác định dư chất, nhưng nếu có phương pháp này phải được ưu tiên sử dụng. Việc cần có một phương pháp phân tích nên dựa trên cơ sở các ảnh hưởng bất lợi có thể có đối với chất lượng, hiệu quả hoặc độ an toàn của sản phẩm. Nếu độ an toàn của sản phẩm là mối quan tâm chính nên có một phương pháp phân tích đặc biệt để tìm ra chất dư.

4.2.3. Phương pháp phân tích/giới hạn vệ sinh

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

5. Nguyên vật liệu

5.1. Quy định chung

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

5.2. Nguyên liệu ban đầu

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

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

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

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

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

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

5.3. Nguyên vật liệu bị loại và thu hồi

Nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian hoặc tá dược thành phẩm không đạt tiêu chuẩn phải được phân biệt rõ và tách riêng để phòng bị dùng nhầm hay xuất nhầm

đi bán. Cần lưu giữ hồ sơ về những lô không đạt. Tất cả các trường hợp không đạt đều phải được điều tra để tìm ra nguyên nhân chính.

Những nguyên vật liệu này có thể:

- Tái chế/chế biến lại cho đạt tiêu chuẩn đã định;
- Xác định lại phẩm chất để dùng cho mục đích khác; hoặc
- Loại hoặc hủy.

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

5.4. Tá dược bị trả lại

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

5.5. Thực hành bảo quản

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

6. Hồ sơ tài liệu

6.1. Quy định chung

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

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

- Để quy định một số lô duy nhất cho mỗi lô tá dược được xuất và/hoặc được chứng nhận.
- Để chuẩn bị một hồ sơ lô.
- Để chứng minh lô đã được sản xuất trong các điều kiện đạt GMP kể từ công đoạn chế biến bắt đầu áp dụng GMP cho tá dược.
- Để chứng minh lô là đồng nhất theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Điều này không đòi hỏi phải có công đoạn trộn cuối cùng cho các nguyên liệu đã được chế biến

liên tục, nếu như các kiểm tra trong quá trình sản xuất chứng minh được là sản phẩm đạt tiêu chuẩn cho cả lô.

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

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

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

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

6.2. Tiêu chuẩn

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

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

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

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

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

6.3. Hồ sơ lô sản xuất

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

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

- Hệ thống và quy trình cho thấy thiết bị và phần mềm đó trong thực tế hoạt động như dự kiến;
- Kiểm tra và hiệu chuẩn máy móc thiết bị theo định kỳ phù hợp;
- Lưu giữ các hệ thống lưu trữ thích hợp, ví dụ bản sao của chương trình và các file dữ liệu, bản sao của băng hoặc vi phim;
- Đảm bảo những thay đổi trong chương trình chỉ do người có thẩm quyền thực hiện, những thay đổi này được ghi hồ sơ rõ ràng và được thẩm định.

6.4. Những tài liệu khác

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

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

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

7.1. Kiểm soát thay đổi và thẩm định quy trình

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

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

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

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

số liệu lịch sử (thông qua số liệu thống kê và phép phân tích số liệu về năng lực của quy trình) cũng như các hồ sơ tài liệu trước đó sẽ làm cơ sở tốt cho việc thẩm định.

7.2. Thực hành tốt trong sản xuất

7.2.1. Đề phòng nhiễm chéo

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

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

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

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

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

7.2.2. Gom trộn trong quá trình sản xuất

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

- Bước tập hợp nhiều lô hoặc các lô tích lũy liên tục ở một thời điểm cuối xác định vào trong một thùng chứa (có số lô mới).
- Thu hồi lại nguyên vật liệu của một lô để dùng trong lô tiếp theo.
- Lặp lại các bước kết tinh cho cùng dung dịch mẹ để đạt hiệu suất tốt hơn.

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

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

- Chất dư bám vào thành máy tán sau khi nghiền mịn tá dược thành phẩm.
- Lớp tinh thể ẩm dư lại trong lòng bình ly tâm sau khi xả tinh thể bán thành phẩm của một lô trước đó.
- Dịch, tinh thể hoặc tiểu phân không được xả hết hoàn toàn khỏi bồn pha chế khi chuyển sang công đoạn tiếp theo của quy trình sản xuất.

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

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

- Thao tác trộn lần cuối để ra lô thành phẩm;
- Tại thời điểm trong quá trình khi đặt số lô;
- Quy trình lấy mẫu dùng để làm mẫu đại diện cho lô.

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

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

7.2.3. Kiểm soát nhiễm vi sinh

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

Nhà sản xuất tá dược phải lưu hồ sơ việc làm vệ sinh các máy móc chế biến quan trọng, như máy ly tâm và máy sấy. Bất cứ thao tác xử lý bằng tay nào đối với tá dược

sau khi vô trùng đều phải được thực hiện như một quy trình vô trùng đã được thẩm định. Điều này đặc biệt quan trọng đối với những tá dược không qua một bước vô trùng nào nữa trước khi đóng gói vào bao bì ngoài. Trong một số trường hợp, các chuyên luận của dược điển có thể quy định cụ thể là tá dược không đạt tiêu chuẩn ở cấp thuốc tiêm thì phải dán nhãn ghi rõ là không phù hợp dùng cho sản xuất thuốc tiêm.

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

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

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

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

7.2.4. Hệ thống nước/ chất lượng nước

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

Cần xác lập các tiêu chuẩn phù hợp về hoá học và vi sinh đối với chất lượng nước và thực hiện kiểm tra theo định kỳ. Các tiêu chuẩn này sẽ thay đổi tùy thuộc vào quy trình và tại điểm của quy trình khi dùng đến nước. Ví dụ trong một số trường hợp, nếu

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

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

7.2.5. Các thao tác đóng gói

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

7.2.6. Giao hàng

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

7.3. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng

7.3.1. Quy định chung

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

7.3.2. Kiểm tra chất lượng nguyên liệu ban đầu

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

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

7.3.3. Kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất

Kiểm tra, kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất phải được thực hiện bằng cách theo dõi quy trình sản xuất hoặc bằng cách phân tích mẫu thực tế ở những địa điểm và thời điểm xác định. Kết quả phải đạt các thông số quy trình đã được thiết lập, hoặc nằm trong khoảng dung sai chấp nhận được. Bản hướng dẫn công việc phải mô tả chi tiết quy trình cần thực hiện và cách sử dụng các số liệu kiểm tra và kiểm nghiệm để kiểm soát quy trình sản xuất.

7.3.4. Hồ sơ chất lượng và mẫu lưu

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

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

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

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

7.3.5. Nghiên cứu độ ổn định

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.3.6. Ngày hết hạn/ngày kiểm nghiệm lại

Thực hiện một chương trình nghiên cứu độ ổn định không nhất thiết đồng nghĩa với việc phải áp dụng ngày hết hạn. Khi nghiên cứu độ ổn định cho thấy một tuổi thọ hạn chế, thì trên nhãn phải nêu ngày hết hạn hoặc nêu ngày cần thử nghiệm lại với khoảng thời gian phù hợp để đảm bảo chất lượng của tá dược vào thời điểm sử dụng. Nếu cần điều kiện bảo quản đặc biệt (bảo quản tránh ánh sáng, nhiệt), thì nêu yêu cầu đó trên nhãn.

7.3.7. Hiệu chuẩn thiết bị thử nghiệm và đo lường

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