

TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI - WHO

**HƯỚNG DẪN
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC**

**GMP cho sản xuất
Hoạt chất dược dụng**



Bản dịch ❖01

WHO Technical Report Series 957 (2010) – Annex 2

Phụ lục 2

Hướng dẫn GMP: Sản xuất Hoạt chất dược dụng (API)

1. Giới thiệu.....	2
2. Quản lý chất lượng.....	5
3. Nhân viên	7
4. Nhà xưởng và phương tiện	8
5. Thiết bị chế biến	11
6. Tài liệu và hồ sơ.....	14
7. Quản lý nguyên vật liệu	18
8. Sản xuất và kiểm soát trong quá trình	20
9. Đóng gói và dán nhãn apis và sản phẩm trung gian.....	23
10. Bảo quản và phân phối.....	25
11. Kiểm soát của phòng thí nghiệm	25
12. Thẩm định	29
13. Kiểm soát thay đổi.....	33
14. Loại bỏ và sử dụng lại nguyên liệu.....	34
15. Khiếu nại và thu hồi.....	36
16. Nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm phòng thí nghiệm)	36
17. Các đại lý, môi giới, buôn bán, phân phối, đóng gói lại và dán nhãn lại.....	37
18. Hướng dẫn cụ thể về sản xuất API bằng cách nuôi cấy tế bào/lên men.....	39
19. API sử dụng trong thử lâm sàng	42
20. Giải thích thuật ngữ.....	45
Tài liệu tham khảo.....	50

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 (APIs) trong một hệ thống phù hợp về quản lý chất lượng. Tài liệu cũng nhằm mục đích giúp cho việc đảm bảo APIs 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 APIs. Trong Hướng dẫn này, thuật ngữ “cần/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 APIs trong giấy phép sản xuất/lưu hành. Tất cả cam kết trong hồ sơ đăng ký phải được đáp ứng.

1.2 Áp dụng trong quản lý

Trong phạm vi cộng đồng thế giới, nguyên liệu có thể thay đổi theo sự phân loại trong hệ thống pháp luật đối với API. Khi một nguyên liệu được phân loại là API ở một vùng hoặc một đất nước mà ở đó chúng được sản xuất hoặc được sử dụng trong sản phẩm thuốc, thì nguyên liệu phải được sản xuất phù hợp với tài liệu hướng dẫn này.

1.3 Phạm vi

Hướng dẫn này áp dụng đối với việc sản xuất APIs sử dụng trong sản xuất thành phẩm dược phẩm. Đối với sản xuất APIs vô trùng, hướng dẫn chỉ áp dụng cho đến thời điểm ngay trước khi APIs được tiệt trùng. Việc tiệt trùng và chế biến vô khuẩn APIs vô trùng không được đề cập, nhưng cần thực hiện phù hợp với các nguyên tắc và hướng dẫn GMP cho thuốc thành phẩm được xác định bởi cơ quan quản lý quốc gia.

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

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

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

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

“Nguyên liệu Ban đầu của API” có thể là một nguyên liệu thô, một sản phẩm trung gian hoặc một hoạt chất dược dụng được dùng để sản xuất API và là một phần kết cấu 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 cần xác định và ghi chép lý do về các điểm mà tại đó việc sản xuất API bắt đầu. Đối với quá trình tổng hợp, điểm này được biết là điểm tại đó “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..) cần xác định lý do 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, sự phù hợp với GMP theo xác định trong Hướng dẫn này cần 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 quyết định để tác động đến chất lượng API. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng thực tế là nhà sản xuất chọn và thẩm định các công đoạn chế biến không nhất thiết phải xác định là công đoạn trọng yếu.

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 của GMP trong sản xuất API cần tăng lên khi tiến hành quá trình từ công đoạn bắt đầu cho tới công đoạn cuối cùng, tinh chế và đóng gói. Việc xử lý vật lý APIs, chẳng hạn như tạo hạt, bao, hoặc thao tác vật lý thủ công về cỡ hạt (ví dụ xay, siêu mịn hóa) cần 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 đưa “Nguyên liệu Ban đầu của API” đã xác định.

Bảng 1. ^a

Áp dụng Hướng dẫn để Sản xuất API

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

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



2. Quản lý chất lượng

2.1 Nguyên tắc

2.10 Vấn đề Chất lượng phải 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 cần bao gồm cơ cấu tổ chức, các quy trình, quá trình và các nguồn lực, cũng như các hoạt động cần thiết để đảm bảo tin tưởng rằng API sẽ đáp ứng tiêu chuẩn dự định về chất lượng và độ tinh khiết. Cần xác định và ghi chép tất cả các hoạt động liên quan đến chất lượng.

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

2.14 Cần xác định người chịu trách nhiệm xuất xưởng sản phẩm trung gian và APIs.

2.15 Cần 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 cần 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 trừ theo mô tả ở Mục 10.20 hoặc sử dụng nguyên liệu hay sản phẩm trung gian trong quá trình hoàn tất đánh giá).

2.18 Cần có quy trình thông báo kịp thời 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, thực hiện quy chế, v.v..) cho người quản lý chịu trách nhiệm về thanh tra quy chế.

2.2 Trách nhiệm của Đơn vị Chất lượng

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

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

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

1. Xuất xưởng hoặc từ chối tất cả APIs. 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, 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 APIs;
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 APIs và/hoặc sản phẩm trung gian khi cần; và
15. Thực hiện đánh giá chất lượng sản phẩm (như xác định trong Mục 2.5).

2.3 Trách nhiệm đối với Hoạt động Sản xuất

Cần mô tả bằng văn bản trách nhiệm đối với hoạt động sản xuất, và cần bao gồm nhưng không nhất thiết giới hạn để:

1. Soạn, xem xét, phê duyệt và phân phát các hướng dẫn sản xuất sản phẩm trung gian hoặc APIs đối với các quy trình bằng văn bản;
2. Sản xuất APIs 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 cần thiết và hồ sơ được lưu giữ;
7. Đảm bảo nhà xưởng và thiết bị được bảo dưỡng và lưu hồ sơ;
8. Đảm bảo đề cương và báo cáo thẩm định được xem xét và phê duyệt;
9. Đánh giá các thay đổi được đề xuất về sản phẩm, quy trình hoặc thiết bị; và
10. Đảm bảo việc đánh giá cơ sở và thiết bị mới hoặc sửa chữa, khi thích hợp.

2.4 Kiểm tra nội bộ (Tự thanh tra)

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

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

2.5 Đánh giá Chất lượng Sản phẩm

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

- Đánh giá kiểm soát trong quá trình trọng yếu và các kết quả kiểm tra API quan trọng;
- Đánh giá tất cả các lô không đạt tiêu chuẩn quy định;
- Đánh giá tất cả các sai lệch hoặc không phù hợp nghiêm trọng và các điều tra liên quan;
- Đánh giá các thay đổi đã thực hiện đối với quy trình hoặc phương pháp phân tích;
- Đánh giá kết quả của chương trình theo dõi độ ổn định;
- Đánh giá tất cả các khiếu nại, thu hồi và trả lại liên quan đến chất lượng; và
- Đánh giá đầy đủ các biện pháp khắc phục.

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

3. Nhân viên

3.1 Trình độ nhân viên

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

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

3.12 Việc huấn luyện cần 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. Cần lưu giữ hồ sơ huấn luyện. Cần 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 cần mặc quần áo sạch thích hợp cho hoạt động sản xuất mà họ tham gia và quần áo này phải thay đổi phù hợp. Cần trang bị trang phục bảo hộ bổ sung khi cần thiết, như là để che đầu, mặt, tay và cánh tay, để bảo vệ sản phẩm trung gian và APIs khỏi tạp nhiễm.

3.22 Nhân viên cần tránh tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm trung gian hoặc APIs.

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 APIs. Cần 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 APIs 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 APIs.

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 APIs cần 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 Cần 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 APIs cần được định vị, thiết kế và xây dựng để dễ dàng làm vệ sinh, bảo dưỡng và vận hành phù hợp với loại hình và công đoạn sản xuất. Cơ sở cần 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 cần được thiết kế phù hợp để hạn chế phơi nhiễm với tác nhân gây nhiễm vi sinh vật.

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

4.12 Trường hợp các thiết bị 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 Cần thiết kế dòng lưu chuyển của nguyên vật liệu và nhân viên trong nhà xưởng hoặc cơ sở để phòng ngừa lẫn lộn hoặc tạp nhiễm.

4.14 Cần 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 APIs;
- Lấy mẫu sản phẩm trung gian và APIs;
- 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 Cần có các phòng vệ sinh và tắm rửa sạch sẽ và phù hợp cho nhân viên. Phòng tắm rửa cần 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 cần tách biệt, nhưng dễ dàng tiếp cận với khu vực sản xuất. Khi cần, phải có đủ phòng tắm và/hoặc thay quần áo.

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

4.2 Các Tiện ích

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

4.21 Cần có hệ thống thông gió, lọc và xả không khí thích hợp. Các hệ thống này cần được thiết kế và lắp đặt để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo, và cần 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. Cần đặc biệt chú ý các khu vực APIs tiếp xúc với môi trường.

4.22 Cần 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 Cần 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 cần được lắp đặt hướng tới việc tránh nguy cơ tạp nhiễm cho sản phẩm trung gian hoặc API.

4.24 Cổng rãnh thoát nước cần có kích thước thích hợp và cần có nút gió hoặc thiết bị phù hợp để ngăn chặn chảy ngược, khi cần.

4.3 Nước

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

4.31 Trừ trường hợp được bảo đảm khác, nước xử lý cần 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, cần 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, cần thẩm định và giám sát quy trình xử lý, có giới hạn hành động phù hợp.

4.34 Trường hợp nhà sản xuất APIs không tiết 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 cần 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 Cần sử dụng khu vực sản xuất chuyên dụng, có thể gồm các cơ sở, 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 cần 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 Cần 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 APIs. Việc xử lý và bảo quản các nguyên liệu độc tính cao không phải dược phẩm này cần tách biệt với APIs.

4.5 Chiếu sáng

4.50 Cần 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. Cần 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 APIs cần được bảo dưỡng và sửa chữa thích hợp và duy trì trong tình trạng sạch.

4.71 Cần 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, cần 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 APIs.

5. Thiết bị chế biến

5.1 Thiết kế và Chế tạo

5.10 Thiết bị sử dụng trong sản xuất sản phẩm trung gian và APIs cần 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 thi công sao cho bề mặt tiếp xúc với nguyên liệu, sản phẩm trung gian hoặc APIs không làm biến đổi chất lượng của sản phẩm trung gian và APIs 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 APIs cần 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 APIs 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 cần 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, cần thực hiện biện pháp phòng ngừa thích hợp để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm.

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

5.21 Cần 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 APIs. Quy trình vệ sinh cần 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 cần bao gồm:

- Phân công trách nhiệm làm vệ sinh thiết bị;
- Lịch trình vệ sinh, bao gồm chương trình sát trùng, nếu cần;
- 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;
- Nếu cần, 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 cần 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, cần 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 cần được vệ sinh giữa các đợt sản xuất nguyên liệu khác nhau để phòng ngừa nhiễm chéo.

5.25 Cần 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 Cần 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 APIs phải được hiệu chuẩn theo quy trình bằng văn bản và lịch trình xác định.

5.31 Việc hiệu chuẩn thiết bị cần 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 cần được lưu giữ.

5.33 Cần 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 cần 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 Các hệ thống được vi tính hóa (Computerized Systems)

5.40 Hệ thống được vi tính hóa có liên quan đến GMP cần được thẩm định. Mức độ và phạm vi thẩm định tùy thuộc vào tính đa dạng, sự phức tạp và tầm quan trọng của ứng dụng trên máy tính.

5.41 Việc đánh giá lắp đặt và đánh giá vận hành thích hợp cần 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, cần tiến hành thẩm định hồi cứu nếu tài liệu phù hợp có thể.

5.43 Cần có các kiểm soát đầy đủ hệ thống máy tính để ngăn chặn việc truy cập hoặc thay đổi dữ liệu trái phép. Cần có bộ kiểm soát để đề phòng bỏ sót dữ liệu (ví dụ hệ thống bị tắt và dữ liệu không được thu nạp). Cần 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 Cần có quy trình bằng văn bản về vận hành và bảo dưỡng hệ thống máy tính.

5.45 Trường hợp dữ liệu quan trọng được nhập bằng tay, cần 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 Cần ghi nhận và điều tra các sự cố liên quan đến hệ thống máy tính mà có thể ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc APIs, hoặc đến độ tin cậy của hồ sơ hay kết quả thử nghiệm.

5.47 Các thay đổi đối với hệ thống máy tính cần thực hiện theo một quy trình về thay đổi và cần được phê duyệt chính thức, ghi chép và kiểm tra. Cần 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 cần chứng minh là hệ thống được duy trì trong trạng thái được thẩm định.

5.48 Cần 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. Cần thiết lập một biện pháp bảo vệ dữ liệu cho tất cả các hệ thống máy tính.

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

6. Tài liệu và hồ sơ

6.1 Hệ thống tài liệu và Tiêu chuẩn chất lượng

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

6.11 Cần 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 Cần 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). Cần 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 cần lưu giữ tối thiểu 1 năm kể từ ngày hết hạn của lô. Đối với APIs có ngày thử lại, hồ sơ cần 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, cần ghi, không tẩy xóa được trong khoảng trống dành cho việc này ngay sau khi thực hiện hoạt động và cần xác định người nhập. Việc sửa chữa nhập liệu cần 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 cần 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, cần có sẵn thiết bị phục hồi thích hợp và phương tiện để tạo ra bản sao trên giấy.

6.17 Cần xây dựng tiêu chuẩn và ghi chép đối với nguyên liệu thô, sản phẩm trung gian khi cần thiết, các APIs, 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 APIs mà có thể ảnh

hưởng quan trọng đến chất lượng. Cần 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 cần được xác nhận và bảo đảm.

6.2 Vệ sinh thiết bị và Hồ sơ sử dụng thiết bị

6.20 Hồ sơ sử dụng thiết bị chính, vệ sinh, khử trùng hoặc tiệt trùng và bảo trì cần 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 cần 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 truy nguyên. Trong trường hợp sử dụng thiết bị chuyên dụng, hồ sơ vệ sinh, bảo trì và sử dụng có thể là một phần của hồ sơ lô hoặc được lưu giữ riêng.

6.3 Hồ sơ Nguyên liệu, Sản phẩm trung gian, Dán nhãn của API và Vật liệu Bao gói

6.30 Hồ sơ nguyên liệu, sản phẩm trung gian, dán nhãn API và vật liệu bao gói cần 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 APIs; tên nhà cung cấp; số kiểm soát của nhà cung cấp, nếu biết, hoặc số định danh khác; số trên hóa đơn; và ngày của hóa đơn;
- Kết quả thử nghiệm hoặc kiểm tra thực hiện và kết luận;
- Hồ sơ truy nguyên về sử dụng nguyên vật liệu;
- Tài liệu kiểm tra và đánh giá vật liệu bao gói và nhãn của API và sự phù hợp với tiêu chuẩn quy định; và
- Quyết định cuối cùng đối với việc từ chối nguyên liệu, sản phẩm trung gian hoặc vật liệu bao gói và nhãn của API.

6.31 Cần 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 cần 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 cần 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, cần bao gồm việc tính toán kích cỡ hoặc tỷ lệ của mỗi lô sản xuất. Sự khác nhau về số lượng cần được chứng minh hợp lý;
- Địa điểm sản xuất và thiết bị sản xuất chính được sử dụng;
- Hướng dẫn sản xuất chi tiết cần 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 quản sản phẩm trung gian hoặc API để đảm bảo phù hợp cho sử dụng, bao gồm vật liệu bao gói và nhãn và điều kiện bảo quản đặc biệt có thời hạn, khi thích hợp.

6.5 Hồ sơ Sản xuất Lô (Hồ sơ Sản xuất và Kiểm nghiệm Lô)

6.50 Hồ sơ sản xuất lô cần được soạn thảo cho mỗi sản phẩm trung gian và API và cần bao gồm đầy đủ thông tin liên quan đến sản xuất và kiểm soát của từng lô. Hồ sơ sản xuất lô cần 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 cần tham chiếu đến hướng dẫn sản xuất gốc đang được sử dụng.

6.51 Hồ sơ cần 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) cần bao gồm:

- Ngày và thời điểm, khi thích hợp;
- Tên các thiết bị chính sử dụng (ví dụ bình phản ứng, tủ sấy, máy nghiền, v.v.);
- Xác định cụ thể từng lô, bao gồm trọng lượng, đơn vị đo lường, số lô nguyên liệu, sản phẩm trung gian, hoặc nguyên liệu tái chế sử dụng trong quá trình sản xuất;

- Kết quả ghi chép thực tế về thông số quá trình chủ yếu;
- Thực hiện lấy mẫu;
- Chữ ký của những người thực hiện và kiểm tra hoặc giám sát trực tiếp từng công đoạn chủ yếu;
- Kết quả kiểm tra trong quá trình và của phòng thí nghiệm;
- Sản lượng thực tế tại mỗi giai đoạn hoặc thời điểm;
- Mô tả việc đóng gói và nhãn sản phẩm trung gian hoặc API;
- Nhãn đại diện của API hoặc sản phẩm trung gian;
- Các sai lệch được ghi nhận, việc đánh giá, điều tra đã tiến hành (nếu thích hợp) hoặc tham chiếu tới điều tra đó nếu lưu trữ riêng biệt; và
- Kết quả kiểm tra xuất xưởng.

6.53 Cần 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. Cần 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 cần 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 Cần lưu giữ hồ sơ đầy đủ đối với:

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

- Hiệu chuẩn định kỳ dụng cụ, máy móc, thiết bị đo và thiết bị ghi chép của phòng thí nghiệm;
- Tất cả thử nghiệm độ ổn định API đã thực hiện; và
- Điều tra kết quả ngoài tiêu chuẩn (OOS).

6.7 Đánh giá Hồ sơ Sản xuất Lô

6.70 Cần 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 cần 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) cần 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 Cần 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 APIs cần 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 cần biết tên và địa chỉ của nhà sản xuất nguyên liệu.

7.14 Việc thay đổi nguồn cung cấp nguyên liệu chủ yếu cần 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 cần 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 cần 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 cần được xác định chính xác, thử nghiệm, nếu cần. Cần 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, cần 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, cần nhận dạng phù hợp dòng đồng và dòng xả.

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

7.3 Lấy mẫu và Thử nghiệm Nguyên liệu Sản xuất Đầu vào

7.30 Cần 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 cần 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. Cần tiến hành phân tích đầy đủ trên tối thiểu ba lô trước khi giảm bớt thử nghiệm nội bộ. Tuy nhiên, cần thực hiện ít nhất một phân tích đầy đủ vào các khoảng thời gian thích hợp và so sánh với Phiếu Kiểm nghiệm. Cần thường xuyên kiểm tra độ tin cậy của Phiếu Kiểm nghiệm.

7.32 Phụ gia chế biến, nguyên liệu nguy hiểm hoặc độc tính cao, các nguyên liệu đặc biệt khác, hoặc nguyên liệu chuyển giao cho một đơn vị khác trong vòng kiểm soát của công ty không cần thiết phải thử nghiệm nếu Phiếu Kiểm nghiệm nhận được của nhà sản xuất cho thấy những nguyên liệu này phù hợp với tiêu chuẩn quy định. Việc kiểm tra bằng mắt các thùng, nhãn và ghi chép số lô sẽ giúp xác định nhận dạng các nguyên liệu này. Cần 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 cần 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 cần 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 Cần 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 Cần mở một cách cẩn thận thùng nguyên liệu để lấy mẫu và đóng kín lại sau đó. Các thùng này cần được đánh dấu để biết là thùng đã lấy mẫu.

7.4 Bảo quản

7.40 Nguyên liệu cần 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 cần đặt cách mặt sàn, và nếu được, xếp cách nhau phù hợp để cho phép làm vệ sinh và kiểm tra.

7.42 Cần bảo quản nguyên liệu trong điều kiện và giai đoạn nhất định để không ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng, và thường cần 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 cần 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 Cần đánh giá lại nguyên liệu khi thích hợp để xác định sự phù hợp của chúng (ví dụ, sau thời gian bảo quản dài hoặc tiếp xúc với nóng hoặc ẩm).

8. Sản xuất và kiểm soát trong quá trình

8.1 Hoạt động Sản xuất

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

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

- Tên và/hoặc mã nguyên liệu;

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

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

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

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

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

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

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

8.2 Giới hạn thời gian

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

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

8.3 Lấy mẫu và Kiểm soát Trong quá trình

8.30 Cần xây dựng quy trình bằng văn bản để giám sát tiến độ và kiểm soát việc thực hiện các công đoạn sản xuất gây ra sự thay đổi về đặc tính chất lượng của sản phẩm trung gian và APIs. Cần xác định các kiểm soát trong quá trình và tiêu chí chấp nhận của chúng dựa trên thông tin thu được trong giai đoạn phát triển sản phẩm hoặc dữ liệu lịch sử.

8.31 Tiêu chí chấp nhận, loại và mức độ kiểm tra phụ thuộc vào bản chất của sản phẩm trung gian hoặc API được sản xuất, công đoạn phản ứng hoặc sản xuất thực hiện, và mức độ tại đó quá trình gây ra sự biến đổi về chất lượng sản phẩm. Trong giai đoạn sơ chế, kiểm

soát trong quá trình có thể kém nghiêm ngặt hơn, ngược lại, việc kiểm soát chặt chẽ có thể thích hợp cho các công đoạn xử lý sau đó (ví dụ, công đoạn tách chiết và tinh chế).

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

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

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

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

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 Lô Sản phẩm trung gian hoặc APIs

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

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

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

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

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

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

8.47 Hạn dùng hoặc ngày thử lại của lô trộn cần 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 cần được tiến hành theo phương pháp phòng ngừa tạp nhiễm cho sản phẩm trung gian hoặc API bởi các nguyên liệu khác.

8.52 Cần thận trọng để tránh tạp nhiễm khi xử lý APIs sau tinh chế.

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

9.1 Quy định chung

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

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

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

9.2 Vật liệu Bao gói

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

9.21 Thùng chứa phải sạch, và được sát trùng khi có chỉ dẫn do bản chất của sản phẩm trung gian hoặc API để bảo đảm phù hợp với mục đích sử dụng. Thùng chứa phải không

được phản ứng, đưa thêm vào, hoặc hấp thụ để làm thay đổi chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API vượt quá giới hạn quy định.

9.22 Nếu các thùng chứa được sử dụng lại, chúng cần 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 Cần hạn chế để chỉ người có thẩm quyền mới được tiếp cận khu vực bảo quản nhãn.

9.31 Cần 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 cần được điều tra, và việc điều tra cần được đơn vị chất lượng phê duyệt.

9.32 Phải hủy bỏ tất cả nhãn dư đã có số lô hoặc in số lô liên quan khác. Nhãn trả lại cần 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 Cần kiểm tra thiết bị in sử dụng để in nhãn cho hoạt động đóng gói để đảm bảo toàn bộ in ấn phù hợp với chữ in quy định trong hồ sơ sản xuất lô.

9.35 Cần 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. Cần ghi lại kết quả kiểm tra.

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

9.4 Thao tác Đóng gói và Dán nhãn

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

9.41 Cần quy định các thao tác dán nhãn để tránh lẫn lộn. Cần 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 APIs cần chỉ rõ tên hoặc mã nhận dạng, số lô của sản phẩm và điều kiện bảo quản, khi những thông tin này là quan trọng để đảm bảo chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API.

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

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

9.45 Cần kiểm tra sản phẩm trung gian hoặc APIs 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 cần 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 cần được niêm phong, nếu niêm phong bị xâm phạm hoặc không có, thì người nhận sẽ được cảnh báo là có khả năng hàng bên trong có thể bị thay đổi.

10. Bảo quản và phân phối

10.1 Quy trình Lưu kho

10.10 Cần 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). Cần lưu giữ hồ sơ về các điều kiện này nếu chúng là quan trọng cho việc duy trì đặc tính của nguyên liệu.

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

10.2 Quy trình Phân phối

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

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

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

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

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

11. Kiểm soát của phòng thí nghiệm

11.1 Kiểm soát Chung

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

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

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

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

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

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

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

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

11.18 Trường hợp không có chuẩn đối chiếu sơ cấp từ nguồn được công nhận chính thức, cần thiết lập “chuẩn sơ cấp nội bộ”. Cần 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. Cần lưu giữ tài liệu phù hợp của các thử nghiệm này.

11.19 Các chuẩn đối chiếu thứ cấp cần được pha chế, định danh, thử nghiệm, phê duyệt và bảo quản thích hợp. Cần 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. Cần định kỳ đánh giá từng chuẩn đối chiếu thứ cấp theo một đề cương bằng văn bản.

11.2 Kiểm tra Sản phẩm trung gian và APIs

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

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

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

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

11.3 Thẩm định Quy trình Phân tích – xem Mục 12

11.4 Phiếu Kiểm nghiệm

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

11.41 Cần cung cấp thông tin về tên của sản phẩm trung gian hoặc API, bao gồm phẩm cấp khi thích hợp, số lô, ngày xuất xưởng trên Phiếu Kiểm nghiệm. Đối với sản phẩm trung gian hoặc API có hạn sử dụng thì hạn sử dụng cần được ghi trên nhãn và Phiếu Kiểm nghiệm. Đối với sản phẩm trung gian hoặc API có ngày thử lại thì ngày thử lại cần được ghi trên nhãn và/hoặc Phiếu Kiểm nghiệm.

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

11.43 Phiếu kiểm nghiệm cần được người có thẩm quyền của đơn vị chất lượng ghi ngày và ký tên và cần 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 cần 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 cần chỉ rõ tên, địa chỉ và số điện thoại của phòng thí nghiệm đã thực hiện phân tích. Chúng cũng cần tham chiếu đến tên và

địa chỉ của nhà sản xuất gốc và Phiếu kiểm nghiệm gốc của lô, cần đính kèm một bản sao của Phiếu kiểm nghiệm.

11.5 Theo dõi Độ ổn định của APIs

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

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

11.52 Mẫu ổn định cần 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 cần 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 cần 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, cần 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 APIs có tuổi thọ ngắn, cần thực hiện thử nghiệm thường xuyên hơn. Ví dụ, đối với APIs công nghệ sinh học/sinh học và các API khác có tuổi thọ một năm hoặc ngắn hơn, mẫu ổn định cần 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 cần phù hợp với Hướng dẫn của ICH về độ ổn định, khi thích hợp.

11.6 Ghi Ngày Hết hạn và Ngày Thử lại

11.60 Khi một sản phẩm trung gian nhằm mục đích để chuyển giao bên ngoài hệ thống quản lý nguyên liệu của nhà sản xuất và ngày hết hạn hoặc thử lại được ấn định, cần 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 cần dựa trên đánh giá dữ liệu nhận được từ việc nghiên cứu độ ổn định. Trong thực tế thường là sử dụng ngày thử lại, không phải ngày hết hạn.

11.62 Ngày hết hạn hoặc thử lại của API bước đầu có thể dựa trên các lô ở quy mô thử nghiệm, nếu (1) các lô thử nghiệm sử dụng phương pháp sản xuất và quy trình mô phỏng

quy trình cuối cùng được sử dụng trên quy mô sản xuất thương mại; và (2) chất lượng của API đại diện cho nguyên liệu được thực hiện trên quy mô thương mại.

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

11.7 Mẫu Dự trữ/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 cần 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 APIs có ngày thử lại, mẫu dự trữ cùng loại cần giữ lại ba năm sau khi lô được nhà sản xuất phân phối hoàn toàn.

11.72 Mẫu dự trữ cần 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. Cần lưu đủ số lượng để tiến hành tối thiểu hai lần phân tích trọn vẹn theo được điển, hoặc hai lần phân tích đầy đủ các tiêu chuẩn trong trường hợp không có chuyên luận được 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, cần được lập thành văn bản.

12.11 Thông thường, cần xác định các thông số/thuộc tính quan trọng trong giai đoạn phát triển, hoặc từ dữ liệu lịch sử, và cần 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 Cần mở rộng thẩm định đến các hoạt động được xác định là quan trọng đối với chất lượng và độ tinh khiết của API.

12.2 Tài liệu Thẩm định

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

12.21 Đề cương thẩm định cần 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 Cần 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 Cần 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, cần 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): xác minh bằng tài liệu là thiết kế cơ sở, thiết bị hoặc hệ thống phù hợp với mục đích dự định;
- Đánh giá Lắp đặt (IQ): xác minh bằng tài liệu là 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): xác minh bằng tài liệu là thiết bị hoặc hệ thống, khi lắp đặt hoặc sửa chữa thực hiện như dự định trong khoảng vận hành dự kiến.
- Đánh giá Vận hành (PQ): xác minh bằng tài liệu là 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 cần 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 cần 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 cần đại diện cho tất cả các lô được sản xuất trong quá trình xem xét, bao gồm các lô không đạt tiêu chuẩn và cần 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, cần sử dụng ba lô sản xuất thành công liên tiếp theo hướng dẫn, tuy nhiên có thể có những tình huống cần 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 cần 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 Cần 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 cần xác nhận là mô tả tạp chất của từng API là trong giới hạn quy định. Mô tả tạp chất cần bằng hoặc hơn số liệu lịch sử và, nếu có thể, bản mô tả xác định trong phát triển quy trình hoặc cho tất cả các lô sử dụng trong nghiên cứu lâm sàng và độc tính chủ yếu.

12.6 Đánh giá định kỳ các hệ thống đã thẩm định

12.60 Cần 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 cần thẩm định quy trình vệ sinh. Nhìn chung, thẩm định vệ sinh cần 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 cần phản ánh biểu đồ sử dụng thiết bị thực tế. Nếu các APIs 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, cần chọn một mẫu đại diện của sản phẩm trung gian hoặc API để thẩm định vệ sinh. Việc lựa chọn này cần 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 cần 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 cần chỉ rõ loại mẫu phải thu được, cách lấy và dán nhãn.

12.73 Việc lấy mẫu cần 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 Cần 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 cần đủ nhạy để phát hiện mức dư lượng hoặc chất gây nhiễm chấp nhận đã quy định. Cần 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 cần 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 APIs không tiệt trùng để sản xuất các sản phẩm vô trùng).

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

12.8 Thẩm định Phương pháp Phân tích

12.80 Cần 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 Cần 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 cần phản ánh mục đích của việc phân tích và công đoạn của quá trình sản xuất API.

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

12.83 Cần lưu giữ hồ sơ đầy đủ về mọi thay đổi của phương pháp phân tích đã thẩm định. Hồ sơ này cần 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 Cần 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 Cần 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, cần 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 Cần 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 cần 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, cần 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, cần có một đánh giá với lô đầu tiên được sản xuất hoặc kiểm tra theo sự thay đổi.

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

14. Loại bỏ và sử dụng lại nguyên liệu

14.1 Loại bỏ

14.10 Cần xác định tình trạng và biệt trữ sản phẩm trung gian và APIs không đạt tiêu chuẩn quy định. Những sản phẩm trung gian hoặc APIs này có thể được chế biến lại hoặc phục hồi như mô tả dưới đây. Cần 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 cần 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 cần đánh giá cẩn thận trước để đảm bảo chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc APIs không bị ảnh hưởng bất lợi do khả năng hình thành sản phẩm phụ và nguyên liệu phản ứng quá mức.

14.3 Tái chế

14.30 Cần 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 cần 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 Cần 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, cần sử dụng phương pháp bổ sung.

14.4 Phục hồi Nguyên liệu và Dung môi

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

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

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

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

14.5 Hàng Trả lại

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

14.51 Nếu các điều kiện bảo quản hoặc vận chuyển sản phẩm trung gian hoặc APIs 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 APIs cần được tái chế, phục hồi hoặc hủy bỏ thích hợp.

14.52 Cần lưu giữ hồ sơ sản phẩm trung gian hoặc APIs trả lại. Hồ sơ mỗi lần trả lại cần 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, cần được ghi nhận và điều tra theo một quy trình bằng văn bản.

15.11 Hồ sơ khiếu nại cần 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 cần 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 Cần có quy trình bằng văn bản xác định các trường hợp cần xem xét thu hồi một sản phẩm trung gian hoặc API.

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

15.15 Trong trường hợp tình trạng nghiêm trọng hoặc có khả năng đe dọa đến tính mạng, cần 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. Cần quan tâm đặc biệt để phòng ngừa nhiễm chéo và để cung cấp cho truy xuất nguồn gốc.

16.11 Bên hợp đồng cần 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 Cần 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 cần 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 Cần 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 bên hợp đồng đã được thông báo và chấp thuận việc thay đổi.

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

17.1 Áp dụng

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

17.11 Tất cả các đại lý, môi giới, thương nhân, nhà đóng gói lại và dán nhãn lại cần 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 cần cung cấp khả năng truy xuất đầy đủ nguồn gốc của APIs và sản phẩm trung gian mà mình phân phối. Cần 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 cần 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 APIs và Sản phẩm trung gian

17.40 Việc đóng gói lại, dán nhãn lại và lưu giữ APIs và sản phẩm trung gian cần 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 cần thực hiện trong điều kiện môi trường thích hợp để tránh tạp nhiễm và nhiễm chéo.

17.5 Độ ổn định

17.50 Cần tiến hành nghiên cứu độ ổn định để khẳng định hạn dùng hoặc ngày thử lại đã định nếu APIs 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 cần 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 cần cung cấp tên của nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc và số lô cung cấp.

17.62 Đại lý cũng cần 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 Cần 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 cần 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 cần 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. Cần 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 cần 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 cần 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 cần lưu giữ tài liệu về APIs và sản phẩm trung gian trả lại.

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

18.1 Quy định chung

18.10 Mục đích của mục 18 là nhằm đề cập đến các kiểm soát đặc biệt đối với APIs 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. Cần 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 APIs. APIs 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 APIs 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 APIs 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 APIs (ví dụ, chiếu xạ hoặc đột biến hóa học). APIs 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 APIs 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. Cần 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 APIs hoặc sản phẩm trung gian, có thể cần thiết kiểm soát mức độ nhiễm vi sinh vật, nhiễm virus, và/hoặc nội độc tố trong quá trình sản xuất và giám sát quy trình tại công đoạn thích hợp.

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

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

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

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

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

18.23 Cần 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/Lên men Tế bào

18.30 Cần 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, cần 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 cần 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) cần được giám sát để đảm bảo sự nhất quán với quy định của quy trình. Cần 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 Cần làm sạch và tiệt trùng thiết bị nuôi cấy tế bào sau khi sử dụng. Thiết bị lên men cần được làm sạch, sát trùng hoặc tiệt trùng, khi thích hợp.

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

18.36 Cần có quy trình thích hợp để phát hiện tạp nhiễm và quyết định hướng thực hiện hành động. Các quy trình này cần 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. Cần xác định sinh vật ngoại lai quan sát được trong quá trình lên men khi phù hợp và cần đánh giá tác động của chúng đến chất lượng sản phẩm, nếu cần thiết. Kết quả đánh giá này cần được xem xét trong việc xác định nguyên liệu sản xuất.

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

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

18.4 Thu hoạch, Tách chiết và Tinh chế

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

18.41 Quy trình thu hoạch và tinh chế là loại bỏ hoặc bất hoạt sinh vật sản xuất, mảnh vỡ tế bào và thành phần môi trường (mặc dù đã giảm thiểu sự phân hủy, tạp nhiễm và giảm chất lượng) cần 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 cần được vệ sinh đúng cách, và sát trùng sau khi sử dụng, nếu cần. Có thể sử dụng để sản xuất nhiều lô liên tục mà không cần vệ sinh nếu chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API không bị ảnh hưởng.

18.43 Nếu sử dụng hệ thống hở, cần 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 Cần 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 cần 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 cần vệ sinh và tẩy trùng thiết bị thích hợp trước khi sử dụng lại. Cần 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 APIs để sử dụng trong thử lâm sàng cần 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 cần 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 Cần áp dụng khái niệm GMP phù hợp trong sản xuất APIs để sử dụng trong thử lâm sàng với cơ chế phê duyệt thích hợp cho mỗi lô.

19.21 Cần 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 cần bao gồm một hệ thống để kiểm tra nguyên liệu, vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, và APIs.

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

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

19.3 Thiết bị và Cơ sở

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 APIs sử dụng trong thử lâm sàng, cần 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 cần đảm bảo là nguyên liệu được xử lý sao cho giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo.

19.4 Kiểm tra Nguyên liệu

19.40 Nguyên liệu sử dụng trong sản xuất API dùng thử lâm sàng cần 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, cần 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 APIs để sử dụng trong thử lâm sàng cần được ghi lại trong sổ tay phòng thí nghiệm, hồ sơ lô hoặc phương tiện thích hợp khác. Những tài liệu này cần 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 APIs 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 Cần 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 cần được ghi chép đầy đủ.

19.8 Kiểm tra của Phòng thí nghiệm

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

19.81 Cần có một hệ thống để lưu giữ các mẫu dự trữ của tất cả các lô. Hệ thống này cần 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 APIs mới, thường không áp dụng Mục 11.6 trong giai đoạn đầu của thử lâm sàng.

19.9 Tài liệu

19.90 Cần có một hệ thống để đảm bảo thông tin thu được trong quá trình phát triển và sản xuất APIs 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 cần được ghi chép phù hợp.

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

Chất Chuẩn Đối chiếu, Sơ cấp

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

Chất Chuẩn Đối chiếu, Thứ cấp

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

Chế biến lại

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

Ngày Kiểm tra lại

Là ngày mà nguyên liệu cần 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.

Tài liệu tham khảo

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1999.
2. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin Q5A. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1999.
3. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products Q5D. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1997.
4. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Stability testing of new drug substances and products Q1A. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2003.

DỊCH THUẬT

Bản dịch ❖01 (07-12-2015)

Người dịch: