

THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT THUỐC THÀNH PHẨM





MỤC TIÊU

1. Xác định được các giai đoạn trọng yếu, thông số kỹ thuật trọng yếu và chỉ tiêu chất lượng trọng yếu trong thẩm định QTSX thuốc thành phẩm.
2. Viết được đề cương và báo cáo thẩm định QTSX thuốc thành phẩm.

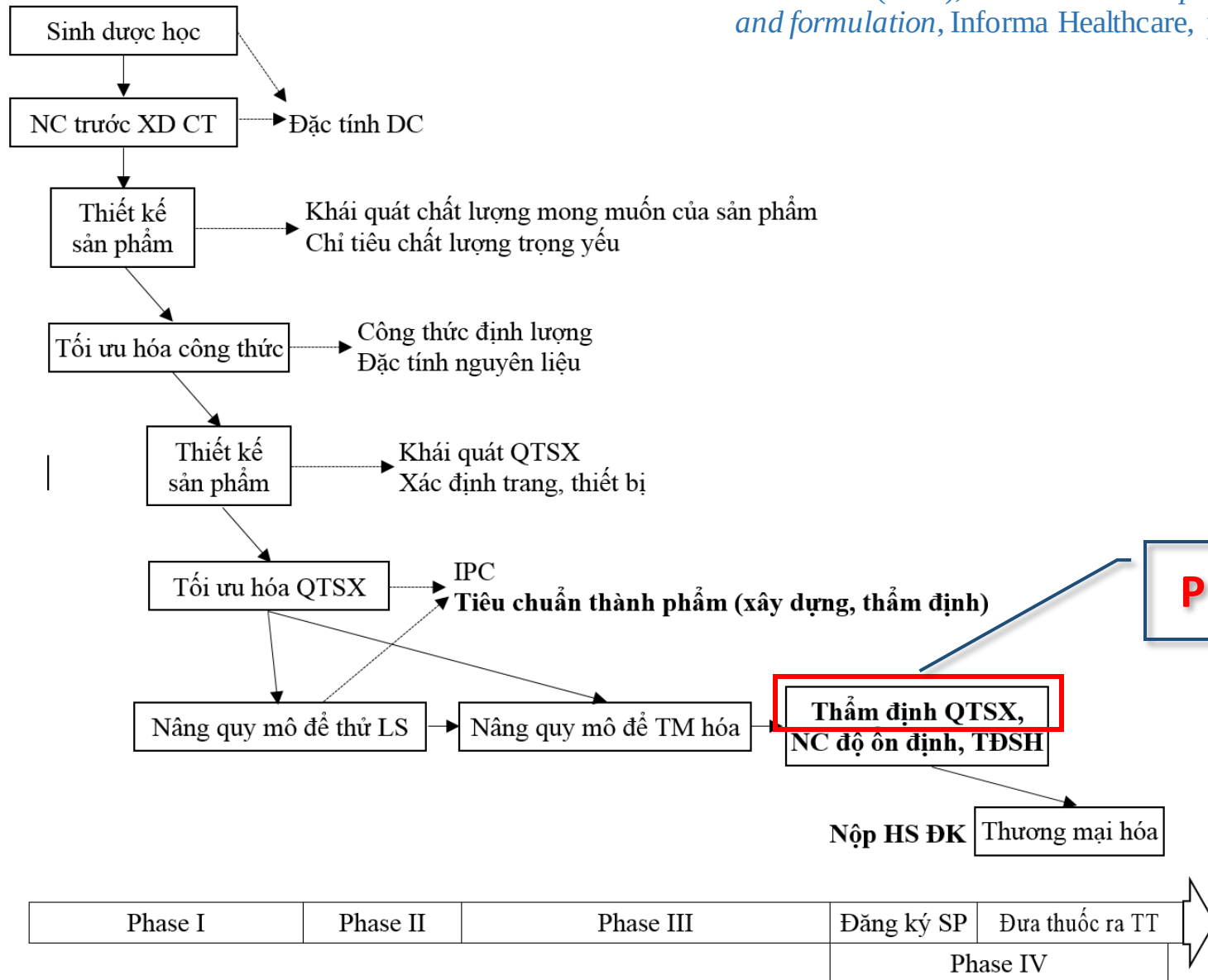
TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Agalloco J. P., Carleton F. J. (2007), *Validation of pharmaceutical processes*, CRC Press.
- Nash R., Wachter A. (2003), *Pharmaceutical Process Validation, Vol. 129, An International 3rd Edition, Revised and Expanded*, Marcel Dekker, Inc.
- Các guidelines (ASEAN, FDA...)

SƠ ĐỒ CÁC BƯỚC PHÁT TRIỂN SẢN PHẨM

Được chất được chọn

Gibson M. (2009), *Pharmaceutical preformulation and formulation*, Informa Healthcare, p. 8.



**HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN
VỀ NỘP DỮ LIỆU THẨM ĐỊNH
QUY TRÌNH SẢN XUẤT TRONG
HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC**

KHÁI NIỆM

- Thẩm định QTSX là phương thức để đảm bảo rằng QTSX có khả năng sản xuất một cách ổn định ra sản phẩm có chất lượng đạt yêu cầu. Nó bao gồm cả việc cung cấp các tài liệu chứng minh những bước trọng yếu trong quy trình sản xuất là ổn định và tái lập. Một QTSX đã được thẩm định là một QT đã được chứng tỏ rằng nó hoạt động theo đúng mục đích và chức năng của nó.

PHẠM VI

- Đăng ký mới
- Thay đổi/bổ sung
- Không áp dụng cho sx nguyên liệu
- Chế phẩm sinh học/CN sinh học: cần thêm dữ liệu

CÁC LOẠI THẨM ĐỊNH QTSX

- ▣ Thẩm định tiên lượng (Prospective Validation)
- ▣ Thẩm định hồi cứu (Retrospective Validation)
- ▣ Thẩm định đồng thời (Concurrent Validation)
- ▣ Tái thẩm định (Revalidation)

YÊU CẦU NỘP DỮ LIỆU

🏠 Lựa chọn 1:

- 🌐 Báo cáo thẩm định của 3 lô SX liên tiếp, đã được thẩm định đạt yêu cầu.

🏠 Lựa chọn 2: (không áp dụng cho sf sinh học/CN sinh học, sf sx theo QT phi chuẩn, dạng BC đặc biệt)

- 🌐 Báo cáo phát triển sản phẩm; và
- 🌐 Dữ liệu thẩm định trên 1 lô pilot + đề cương thẩm định trên các lô SX.
- 🌐 Cam kết:
 - Thẩm định 3 lô SX liên tiếp, đạt yêu cầu, trước khi sản phẩm được đưa ra thị trường.
 - Nộp báo cáo theo thời gian biểu.

YÊU CẦU NỘP DỮ LIỆU

- 🏢 **Lựa chọn 3:** (sf đã được chấp thuận bởi CQ tham chiếu)
 - 🌐 Cam kết: cùng hồ sơ thẩm định ~ trước chấp thuận
 - 🌐 Báo cáo thẩm định/đề cương thẩm định
 - 🌐 Thẩm định 3 lô SX liên tiếp, đạt yêu cầu, trước khi sản phẩm được đưa ra thị trường.

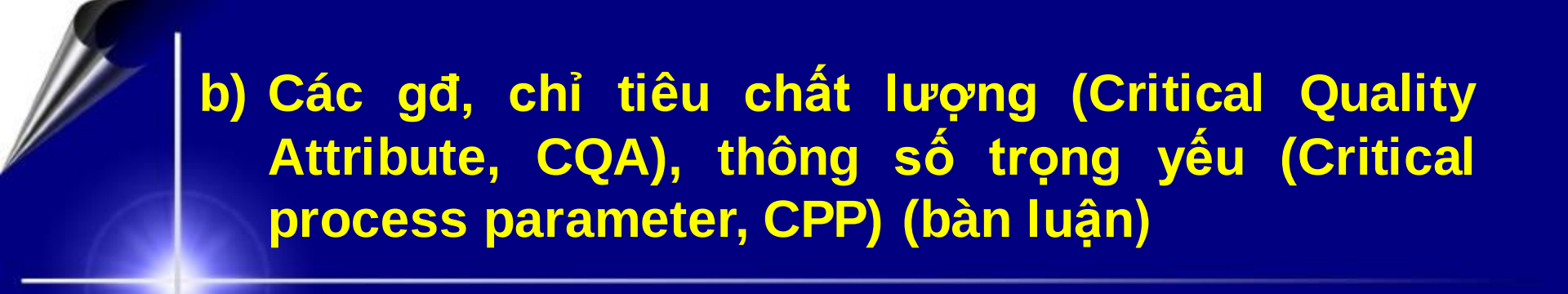


ĐỀ CƯƠNG THẨM ĐỊNH

- a) Mô tả vắn tắt QTSX + sơ đồ QTSX**
- b) Các gđ, chỉ tiêu chất lượng (Critical Quality Attribute, CQA), thông số trọng yếu (Critical process parameter, CPP) (bàn luận)**
- c) Tiêu chuẩn thành phẩm**
- d) Mô tả phương pháp phân tích (TLTK)**
- e) IPC và giới hạn chấp nhận**
- f) Các phép thử khác**
- g) Kế hoạch lấy mẫu (where, when, how)**
- h) Phương pháp ghi và đánh giá kết quả**
- i) Thời gian biểu**
- j) Trang, thiết bị thiết yếu**

a) Mô tả vắn tắt QTSX và sơ đồ QTSX

- Cơ sở pha chế + QT xử lý (báo cáo: ghi chép nhiệt độ, độ ẩm...)
- Trang, thiết bị (ghi rõ model, công suất) + QT xử lý
- Sơ đồ QTSX (đường đi các nguyên liệu, IPC)
- Mô tả QTSX (kể cả thông số KT, xử lý đồ bao gói)
- Tiêu chuẩn, pp đánh giá, giới hạn chấp nhận



b) Các gđ, chỉ tiêu chất lượng (Critical Quality Attribute, CQA), thông số trọng yếu (Critical process parameter, CPP) (bàn luận)

 **Trọng yếu ~ ảnh hưởng đến chất lượng**

 **Phân biệt CQA và CPP**

 **Phụ thuộc vào từng QTSX**

 **Bàn luận nguy cơ: thấp – TB – cao**



c) Tiêu chuẩn thành phẩm

 TC lưu hành

 TC xuất xưởng



d) Mô tả phương pháp phân tích

- Đã có trong các phần khác của hồ sơ (VD: P5)
- Chưa có trong các phần khác của hồ sơ: cần thẩm định



e) IPC và giới hạn chấp nhận

- ▣ Tham khảo P 3.3
- ▣ Đủ các giai đoạn, chỉ tiêu chất lượng trọng yếu
- ▣ Phương pháp lấy mẫu, đánh giá, tần số
- ▣ Giới hạn chấp nhận



f) Các phép thử khác

 Mô tả và thẩm định (nếu cần)



g) Kế hoạch lấy mẫu

 **When**

 **Where**

 **How**



h) Phương pháp ghi và đánh giá kết quả

- Thủ công, số hóa

- Xử lý dữ liệu, phân tích thống kê



i) Thời gian biểu

 → Cam kết



j) Trang, thiết bị thiết yếu

 **Có thể viết chung với a)**

BÁO CÁO THẨM ĐỊNH

- a) Tóm tắt
- b) Giới thiệu
- c) Thông tin về các lô thẩm định (ngày sx, cỡ lô...)
- d) Trang, thiết bị
- e) Các gđ trọng yếu và thông số (sơ đồ + mô tả QTSX)
- f) Giới hạn chấp nhận
- g) Kế hoạch lấy mẫu (where, when, how)
- h) Bảng kết quả
- i) Phân tích lô
- j) Đánh giá dữ liệu (+phân tích thông kê các biến KS QT)
- k) Đánh giá dữ liệu (so sánh với giới hạn chấp nhận)
- l) Bàn luận về các kết quả sai lệch/ko đạt
- m) Kết luận và đề xuất

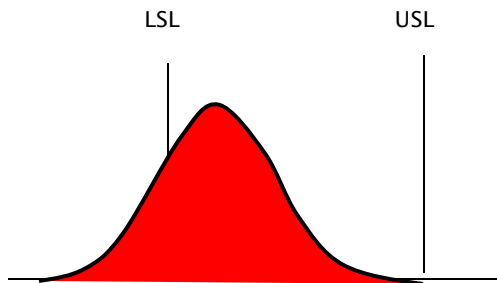
THẨM ĐỊNH HỒI CỨU

- Phân tích xu hướng + dữ liệu QC
- 10 – 20 lô
- Tính C_{pk} , P_{pk} (process capability index, process performance index)

Công thức tính các chỉ số

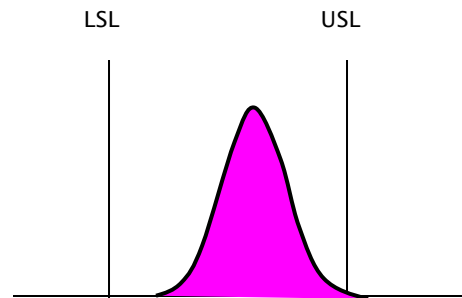
$$C_{pk} \text{ (or } P_{pk}) = \min \left(\frac{USL - \bar{X}}{3\sigma}, \frac{\bar{X} - LSL}{3\sigma} \right) = \min \left(\frac{USL - \bar{X}}{(UCL - LCL)/2}, \frac{\bar{X} - LSL}{(UCL - LCL)/2} \right)$$

Well Off-target /
Too Much Variation



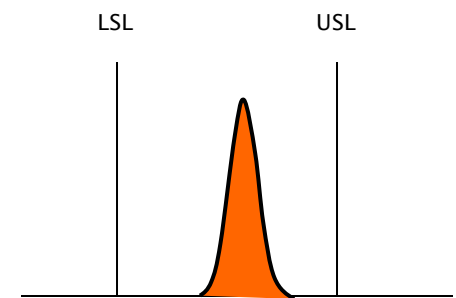
$C_{pk} < 1$

Relatively Close to Target /
Moderate Variation



$C_{pk} = 1$

Very Little Deviation From Target



$C_{pk} > 1$

Cpk and Sigma

Sigma 1,
Cpk =
0.33

Sigma 2,
Cpk =
0.67

Sigma 3,
Cpk = 1

Sigma 4,
Cpk =
1.33

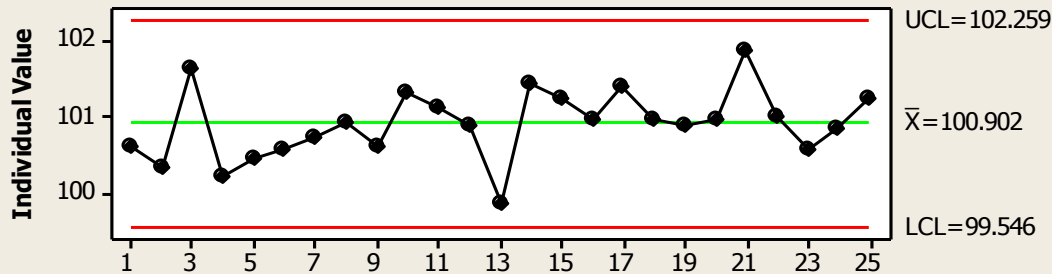
Sigma 5,
Cpk =
1.67



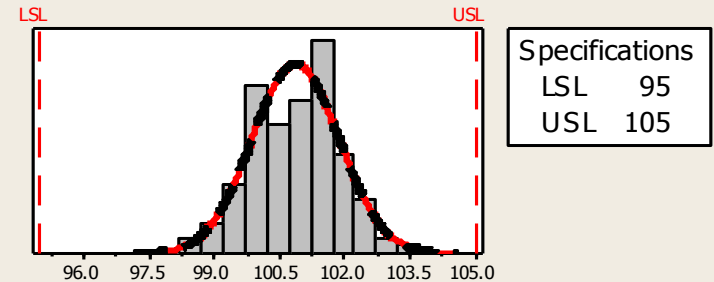
Biến thiên hàm lượng giữa các lô (hồi cứu)

Between/Within Capability Sixpack of Hàm lượng (%)

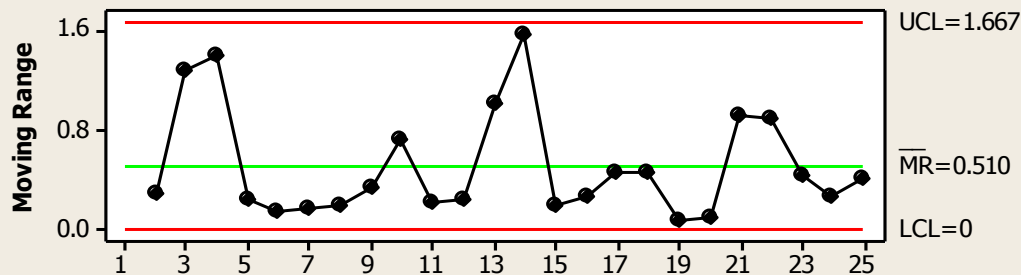
Individuals Chart of Subgroup Means



Capability Histogram

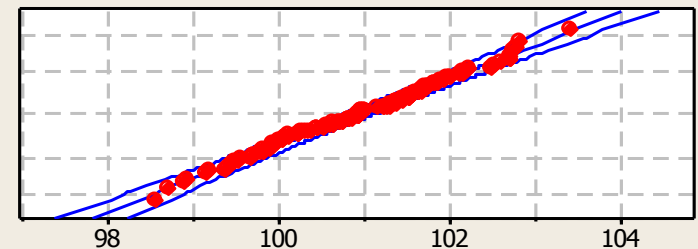


Moving Range Chart of Subgroup Means

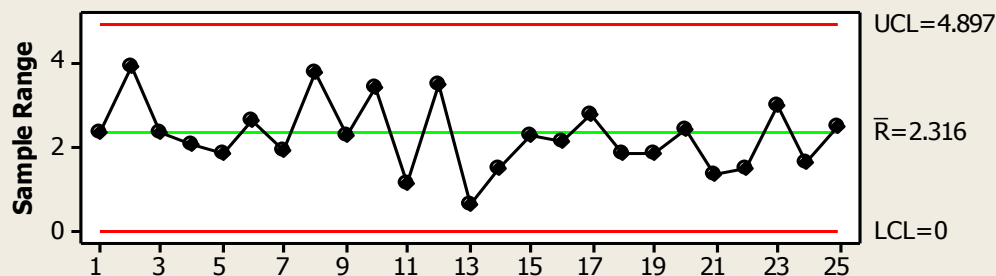


Normal Prob Plot

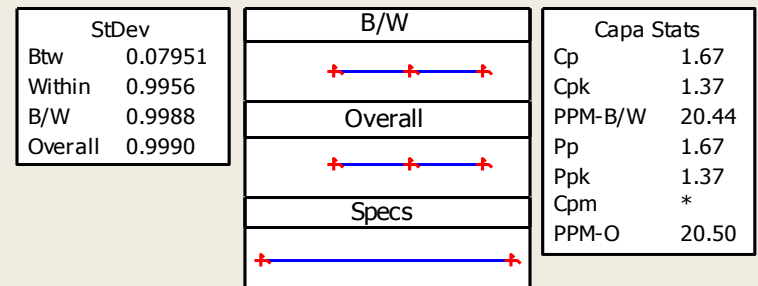
AD: 0.342, P: 0.488



Range Chart of All Data



Capability Plot

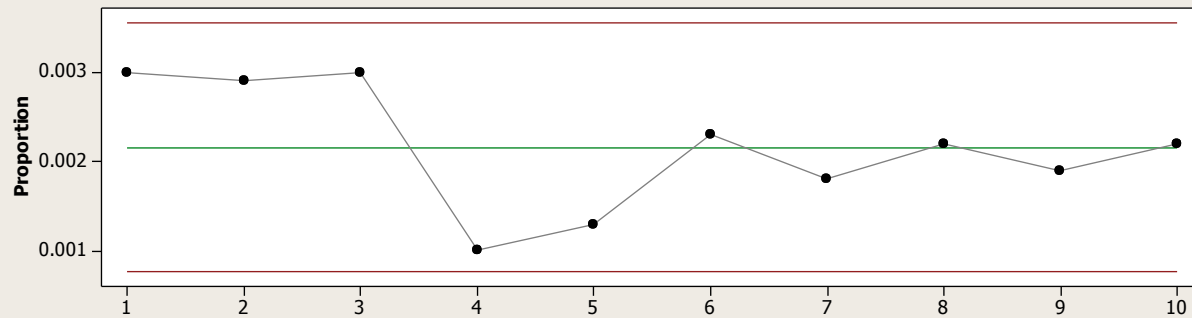


Đánh giá tỷ lệ ống hư hỏng

Binomial Capability Analysis for Defective Diagnostic Report

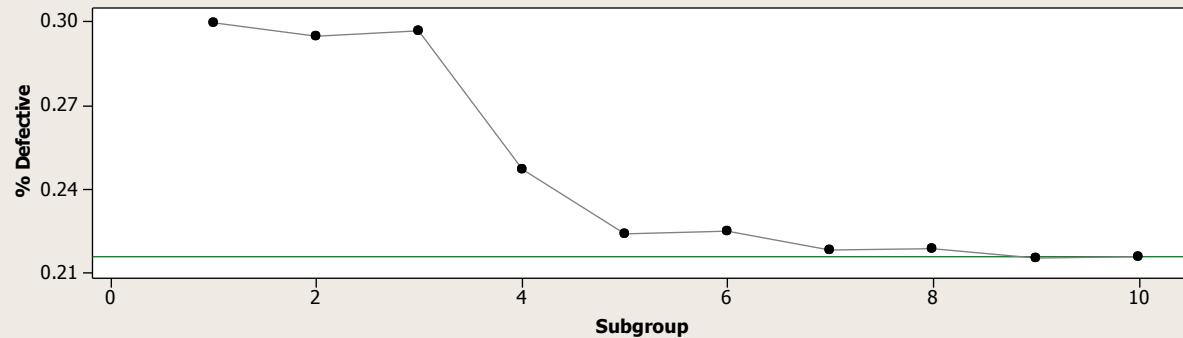
P Chart

Confirm that the process is stable.



Cumulative % Defective

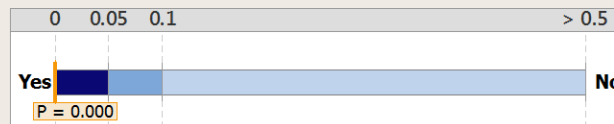
As the points level out, the estimate of % defective becomes more reliable.



Đánh giá tỷ lệ hỏng hóc

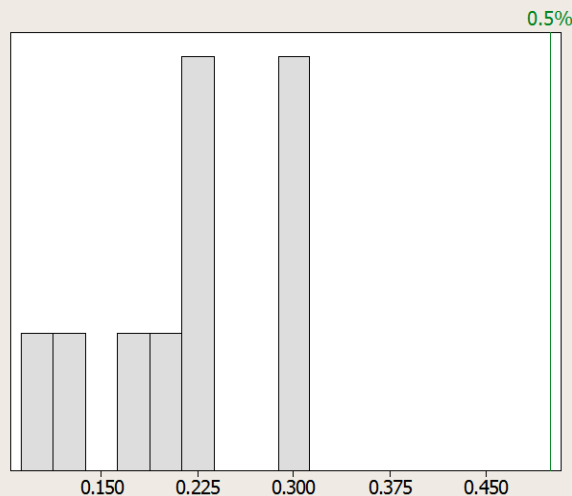
Binomial Capability Analysis for Defective Summary Report

Is the % defective at or below 0.5?



Observed % Defective per Subgroup

Is the % defective at or below the acceptable level?



Process Characterization

Number of subgroups	10
Subgroup size	10000
Total items tested	100000
Number of defectives	216

Process Capability

% Defective	0.22
95% CI	(0.19, 0.25)
PPM (DPMO)	2160
Process Z	2.85

Comments

Acceptable % defective: 0.5

The process % defective is significantly less than the maximum acceptable level (p-value < 0.05).

THÂM ĐỊNH ĐỒNG THỜI

- Số lô sx/năm quá ít
- Thuốc tuổi thọ ngắn
- Thuốc cấp thiết

TRANG MỞ ĐẦU BÁO CÁO DỮ LIỆU THẨM ĐỊNH QTSX

ANNEX B TABLE OF CONTENT OF PROCESS VALIDATION DOCUMENTATION

I. Document Submission (tick if submitted):

	<u>Document</u>	<u>Check Box</u>	<u>Enclosure</u>	<u>Page</u>
a)	Development Pharmaceuticals Report	☐	_____	_____
b)	Validation Scheme	☐	_____	_____
c)	Validation Report			
	o Pilot batch	☐	_____	_____
	o 3 full production batches	☐	_____	_____

II. Details of Validation:

a) Manufacturing site at which the validation is carried out:

No.	Name of manufacturer	Country

b) Type of Validation:

☐ Retrospective

☐ Prospective

**THẨM ĐỊNH QTSX CỦA
MỘT SỐ DẠNG BÀO CHẾ**

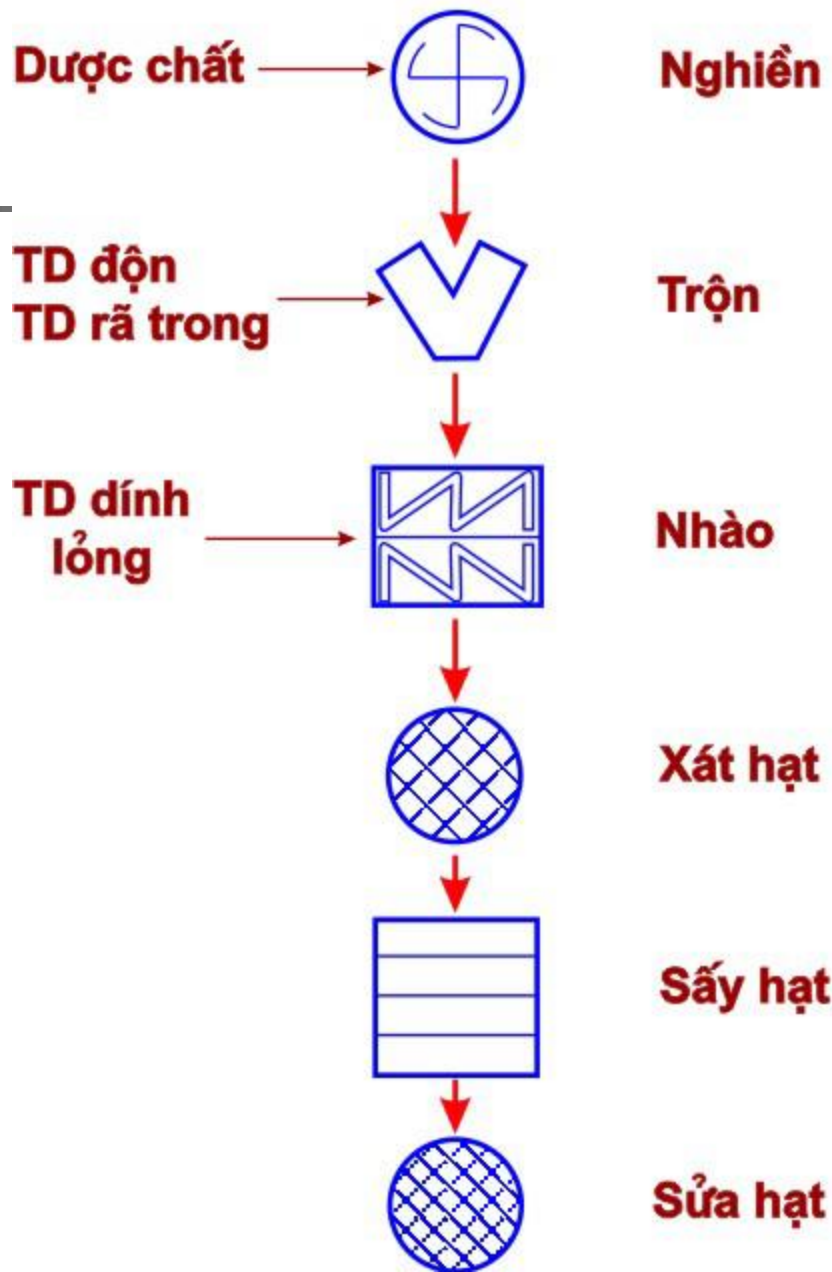
VIÊN NÉN



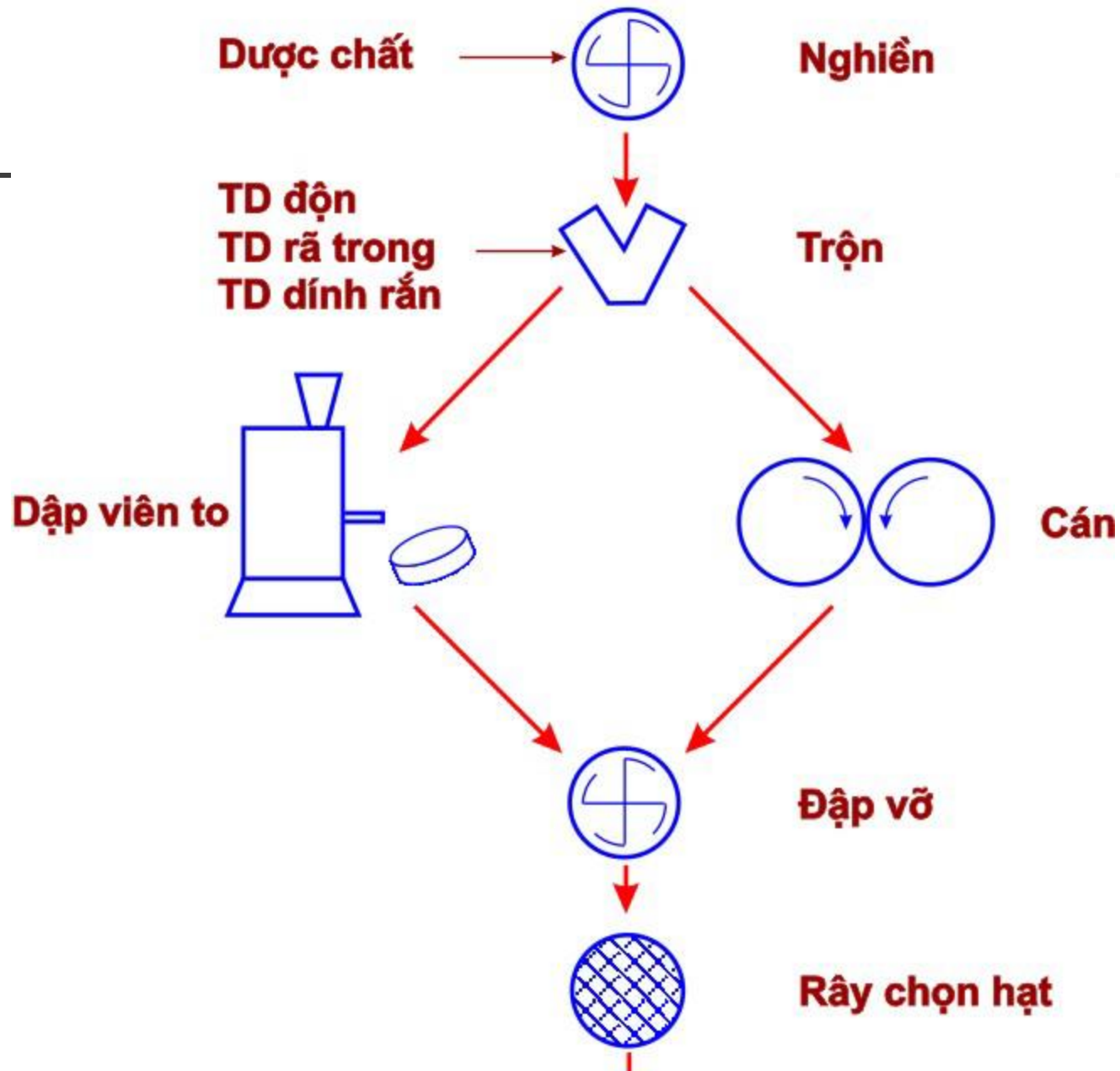
KẾ HOẠCH THẨM ĐỊNH QTSX VIÊN NÉN

- Công thức lô
- Trang, thiết bị chủ yếu
- Mô tả QTSX và thông số quy trình

DẬP VIÊN QUA TẠO HẠT ỨỚT

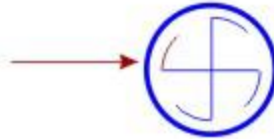


DẬP VIÊN QUA TẠO HẠT KHÔ



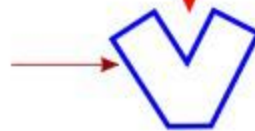
DẬP THẲNG

Dược chất

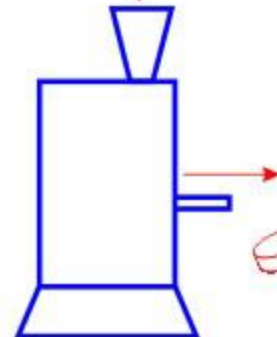


Nghiền

TD độ
TD rã
TD dính rắn
TD trơn



Trộn



Dập viên



Giai đoạn	Các thông số trọng yếu (CPP)
Rây nguyên liệu (nếu cần)	Cỡ râu
Trộn bột khô	Thời gian trộn, tốc độ trộn, khối lượng mẻ
Bào chế tá dược dính lỏng	- Lượng, nồng độ - Nhiệt độ
Nhào ẩm/tạo hạt	- Cỡ mẻ - Thời gian, tốc độ - Nhiệt độ - Tốc độ thêm tá dược dính lỏng - Hệ thống phun tá dược dính lỏng
Nghiền ướt (nếu có)	- Tốc độ - Áp suất - Nhiệt độ
Xát hạt ướt qua râu	Cỡ râu
Sấy	- Thời gian sấy - Phân bố nhiệt độ sấy
Làm nguội	- Thời gian - Nhiệt độ

Giai đoạn	Các thông số trọng yếu (CPP)
Dập viên	• Thông số máy dập viên • Tốc độ dập
Bào chế dịch bao (nếu có)	• Nhiệt độ • Tốc độ/thời gian trộn
Bao viên	• Cỡ mẻ • Thông số nồi bao • Nhiệt độ • Tốc độ phun • Vị trí súng phun • Tốc độ quay • Tốc độ thổi khí
In trên bề mặt viên	• Tốc độ • Nhiệt độ
Đóng gói sơ cấp	• Thông số máy • Tốc độ
Kiểm soát môi trường	• Nhiệt độ • Độ ẩm tương đối

KẾ HOẠCH THẨM ĐỊNH QTSX VIÊN NÉN

 Kế hoạch lấy mẫu và giới hạn chấp nhận

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận
Sấy	Ít nhất 3 mẫu tại ít nhất 3 vị trí/thời điểm khác nhau → Vẽ sơ đồ	Mất khối lượng do làm khô	Theo IPC
Trộn	Ít nhất 10 vị trí khác nhau, mỗi vị trí lấy 3 mẫu → Vẽ sơ đồ	Độ đồng đều (ĐL)	$\in TB \pm 10\%$ $RSD \leq 3\%$
		Nếu cần: • Độ trơn chảy • KLR • KTTP • Hình thức	Theo IPC
	Lấy mẫu hỗn hợp	• Hình thức • Độ đồng đều • DL • Tạp chất • Giới hạn VSV • Khác	ĐĐĐ: DĐ GH VSV: DĐ Khác: TC

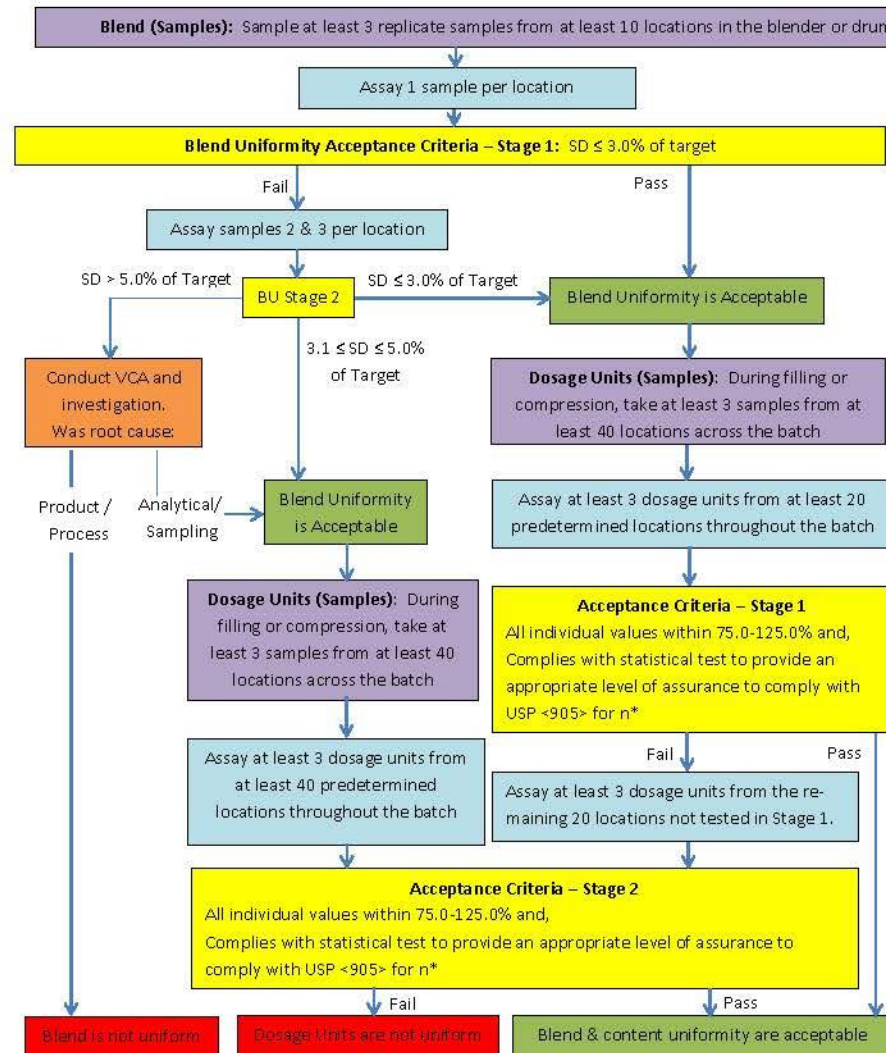
Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận
Dập viên	Lấy mẫu phân tầng (15 phút/lần)	• Độ đồng đều KL • Khác	ĐDD: DĐ Khác: TC
	Lấy mẫu hỗn hợp	• Hình thức • Độ đồng đều • ĐL • Độ bở • Độ cứng • Độ rã • Kích thước • Độ hòa tan • Tạp chất • Giới hạn VSV • Khác	ĐDD: DĐ GH VSV: DĐ Khác: TC

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận
Bao viên	1 mẫu/1 nôi bao	• ĐL • Hàm ẩm /Dm tồn dư	ĐL: TC Hàm ẩm/Dm: ICH
	Ít nhất 10 vị trí/mỗi phân lô	• Độ đồng đều KL	ĐĐĐ: DĐ
	Lấy mẫu hỗn hợp	• Hình thức • Độ đồng đều (đ/v bao DC) • ĐL • Độ cứng • Độ rã • Độ hòa tan • Tạp chất • Giới hạn VSV • Khác	ĐĐĐ: DĐ GH VSV: DĐ Khác: TC

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận
In	Lấy mẫu phân tầng	Hình thức	Theo IPC
Đóng gói sơ cấp	Lấy mẫu phân tầng	- Hình thức - Tính toàn vẹn của bao bì	Theo IPC
Kiểm soát môi trường	Trong toàn bộ QTSX	- Nhiệt độ - Độ ẩm tương đối - Áp suất	GMP

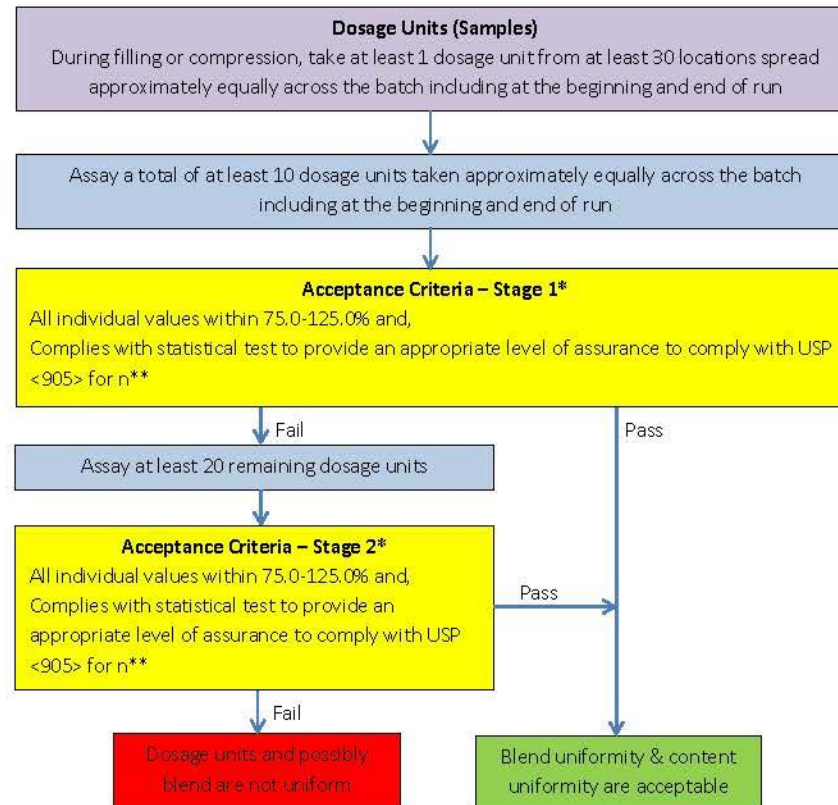
🏢 **Ngoài ra: đánh giá ảnh hưởng của thời gian lưu trữ (holding time) → Nếu cần.**

Flow Diagram for Stage 1 Process Design and Stage 2 Process Qualification



*n is the total number of assay results.

Flow Diagram for Stage 3 Continued Process Verification



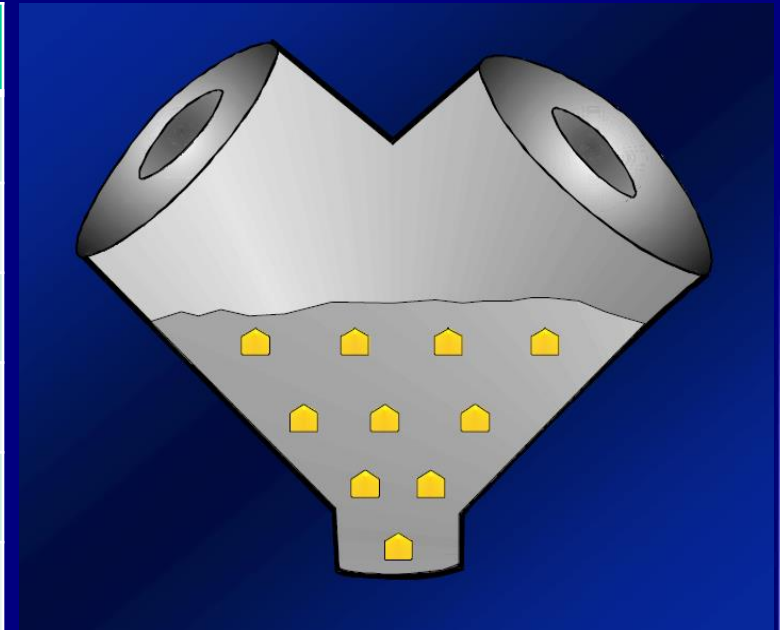
* Acceptance criteria for Stage 3 Continued Process Verification may have reduced assurance to comply with USP <905> compared to that used for Stage 2 Process Qualification.

**n is the total number of assay results.

MINH HỌA KẾT QUẢ

Trộn bột khô:

Thông số	Cài đặt	Thực tế
1	...	...
2	...	...
...	...	...
...	...	...
...	...	...
...	...	...



MINH HỌA KẾT QUẢ

 **Trộn:**

Hàm lượng dược chất (%) sau khi trộn			
Mẫu	Thời gian trộn (phút)		
	15	20	25
1	32.6	33.0	34.8
2	32.3	34.9	32.7
3	32.0	32.1	33.2
4	32.0	34.3	32.1
5	34.1	32.6	34.6
6	32.2	33.3	32.5
7	34.4	33.8	34.9
8	35.0	32.2	33.8
9	32.4	33.5	33.8
10	33.1	33.9	32.3
TB	33.0	33.4	33.5
SD	1.1	0.9	1.1
RSD	3.3	2.7	3.2
Min	32.0	32.1	32.1
Max	35.0	34.9	34.9
TB-10%	29.7	30.0	30.1
TB+10%	36.3	36.7	36.8

MINH HỌA KẾT QUẢ



Sấy:

- Nhiệt độ đầu vào/ra
- Thời gian sấy
- Tốc độ thổi khí
- Hàm ẩm/độ đồng đều hàm ẩm

Thông số	Cài đặt	Thực tế
1	...	...
2	...	...
...	...	...

Hàm ẩm (%)			
Vị trí	Thời gian sấy (phút)		
	30	45	60
	1	2	3
1	3.09	1.72	1.38
2	3.36	1.72	1.40
3	3.30	1.98	1.40

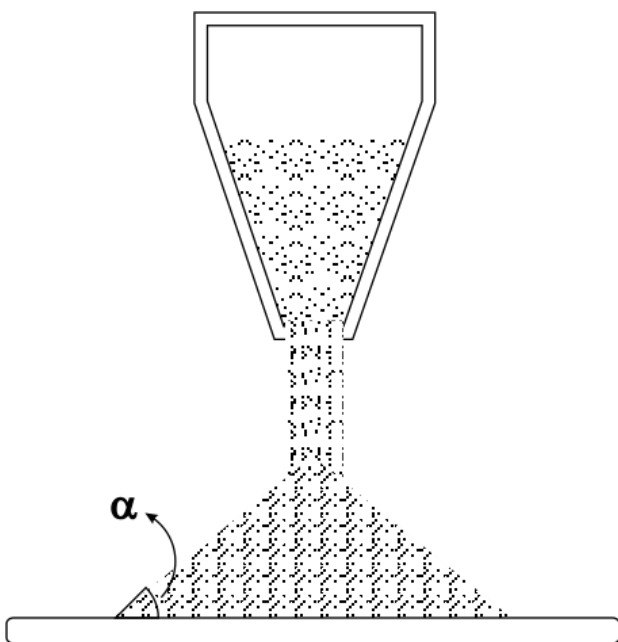
MINH HỌA KẾT QUẢ



Trộn hoàn thiện (trộn tá được trộn, rã ngoài):

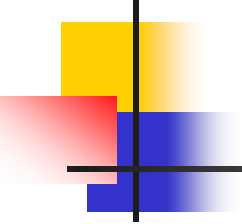
- Hình thức
- Độ đồng đều
- ĐL BTP
- Tạp chất
- Giới hạn VSV
- Độ trộn chảy
- KLR
- Phân bố KT hạt

Đo tốc độ trơn chảy của bột



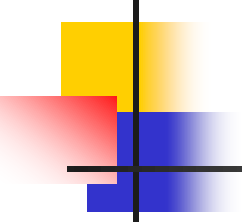
Đo tốc độ trơn chảy của bột





Đo tốc độ trơn chảy của bột

Mức độ trơn chảy	Góc nghỉ
Chảy rất tốt	25 – 30°
Chảy tốt	30 – 38°
Chảy được	38 – 45°
Kết dính	45 – 55°
Rất kết dính	> 55°



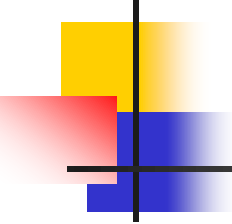
Đánh giá khả năng trơn chảy và chịu nén

Chỉ số nén Carr (Carr's compressibility index - CI):

$$CI = \frac{D_{\text{gỗ}} - D_{\text{không gỗ}}}{D_{\text{gỗ}}} \times 100$$

Chỉ số Hausner (Hausner ratio):

$$HR = \frac{D_{\text{gỗ}}}{D_{\text{không gỗ}}}$$



Đánh giá khả năng trơn chảy và chịu nén

Mức độ trơn chảy	CI	HR
Rất tốt	< 10	1,00 – 1,11
Tốt	11 – 15	1,12 – 1,18
Khá	16 – 20	1,19 – 1,25
Chảy được	21 – 25	1,26 – 1,34
Kém	26 - 31	1,35 – 1,45
Rất kém	32 – 37	1,46 – 1,59
Rất, rất kém	> 38	> 1,60

Thiết bị đo thể tích biểu kiến của hạt và bột



Rây phân tích kích thước hạt



MINH HỌA KẾT QUẢ



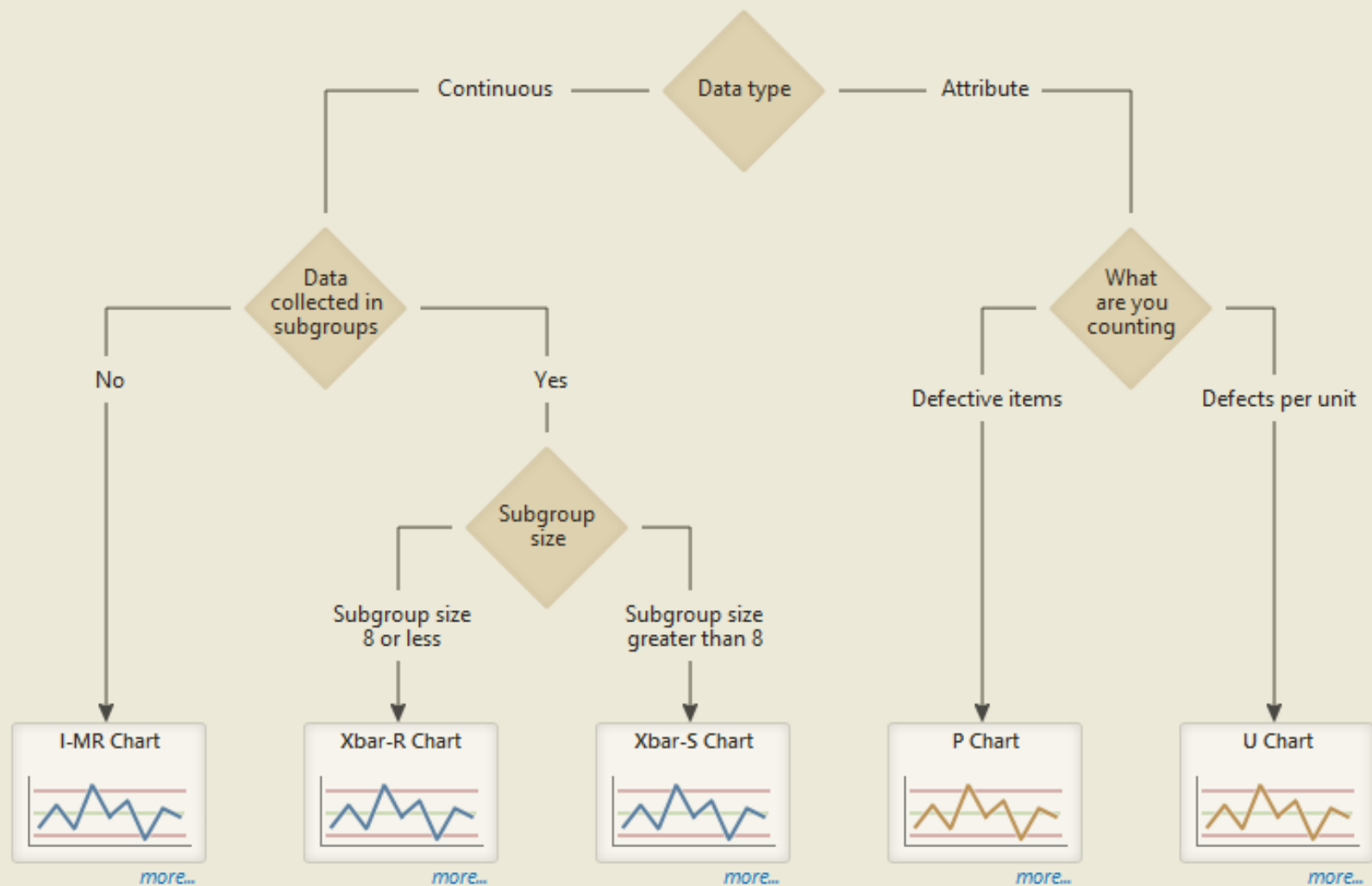
Dập viên:



Khối lượng viên:

Viên	Thời điểm (phút)								
	0	15	30	45	60	75	90	105	120
1	514.4	520.3	519.6	513.5	519.8	530.6	524.2	523.0	520.6
2	523.5	521.1	518.9	517.0	517.0	516.2	519.9	529.2	516.5
3	524.5	526.9	532.3	523.4	518.3	518.7	519.9	516.6	527.0
4	517.3	524.0	516.4	515.3	519.2	522.7	525.3	529.6	524.2
5	513.3	526.7	513.7	524.4	522.0	512.4	511.2	527.1	510.1
6	519.5	522.6	517.1	509.7	519.2	512.6	530.0	521.7	519.3
7	515.5	517.1	523.1	517.6	523.2	528.7	519.0	536.1	519.8
8	524.3	519.6	519.1	525.6	524.6	528.2	520.6	513.7	523.0
9	526.6	512.2	528.7	517.7	514.6	518.0	522.0	513.5	522.6
10	519.5	514.3	518.6	514.9	523.3	525.7	521.3	516.4	516.5
11	522.7	521.4	523.9	505.2	525.1	525.8	527.3	513.4	526.8
12	522.2	523.2	523.6	521.0	519.9	516.3	519.8	522.6	516.6
13	522.6	517.0	533.5	518.5	528.1	524.5	520.2	518.5	523.7
14	509.9	522.7	521.1	524.1	523.8	513.2	522.2	526.2	524.6
15	516.4	530.3	520.7	515.8	512.0	518.3	518.9	515.2	515.2
16	519.2	511.4	517.8	507.6	529.4	518.1	521.8	514.1	523.5
17	514.0	525.0	521.1	516.2	521.6	521.1	521.4	522.0	518.1
18	520.4	514.2	519.3	516.0	512.4	528.6	513.0	522.1	518.8
19	525.0	518.3	515.2	525.4	515.8	516.4	524.5	520.2	524.3
20	522.4	515.6	521.6	516.4	519.2	523.6	514.6	515.6	518.0
TB	519.7	520.2	521.3	517.3	520.4	521.0	520.9	520.8	520.5
SD	4.6	5.2	5.2	5.7	4.7	5.8	4.5	6.4	4.3
RSD (%)	0.9	1.0	1.0	1.1	0.9	1.1	0.9	1.2	0.8
Min	509.9	511.4	513.7	505.2	512.0	512.4	511.2	513.4	510.1
Max	526.6	530.3	533.5	525.6	529.4	530.6	530.0	536.1	527.0

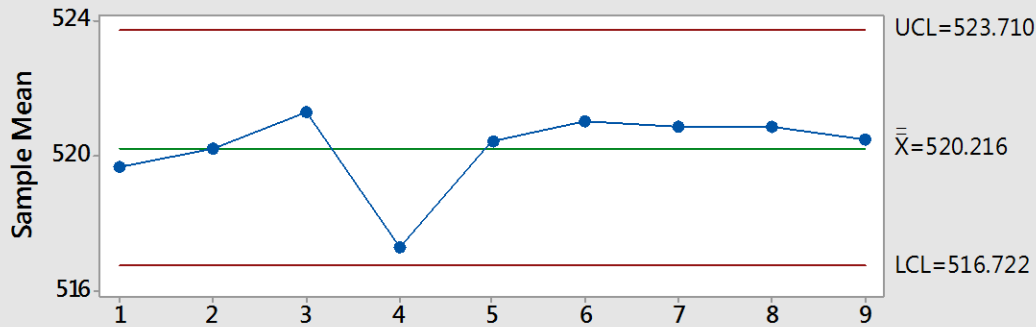
Choose a Control Chart



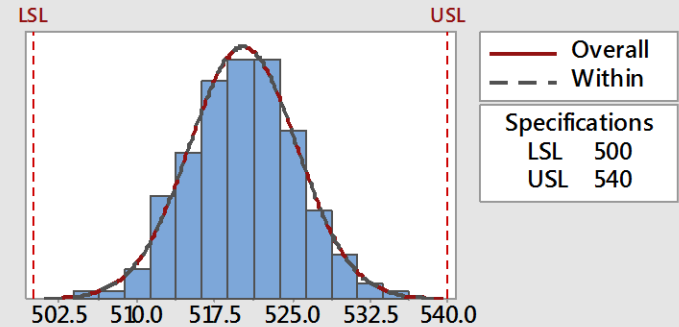
Close

Process Capability Sixpack Report for Weight (mg)

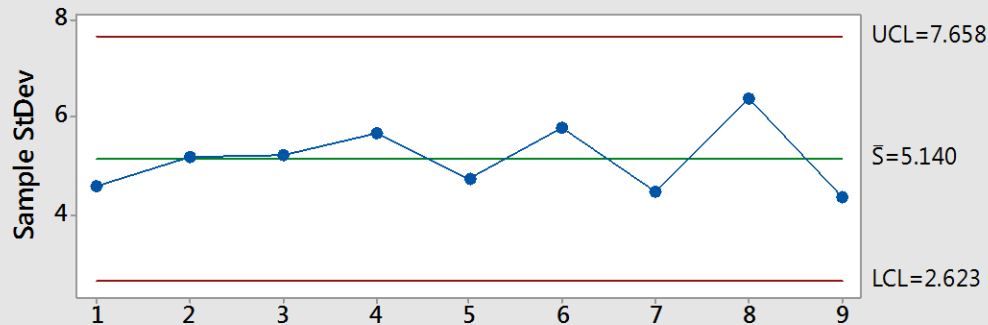
Xbar Chart



Capability Histogram

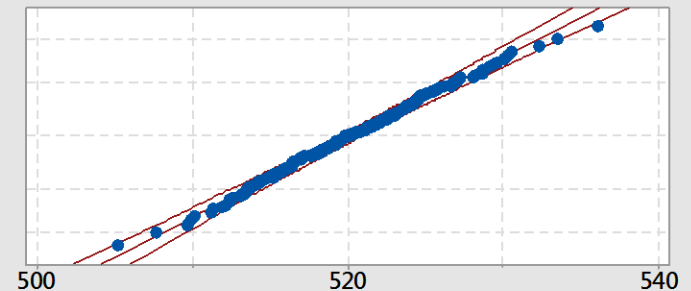


S Chart

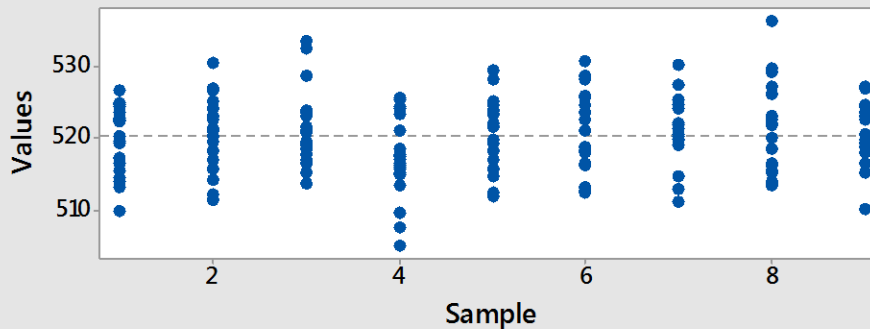


Normal Prob Plot

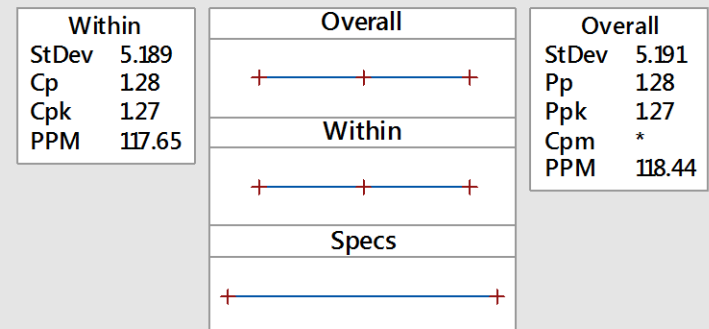
AD: 0.156, P: 0.954



Last 9 Subgroups



Capability Plot



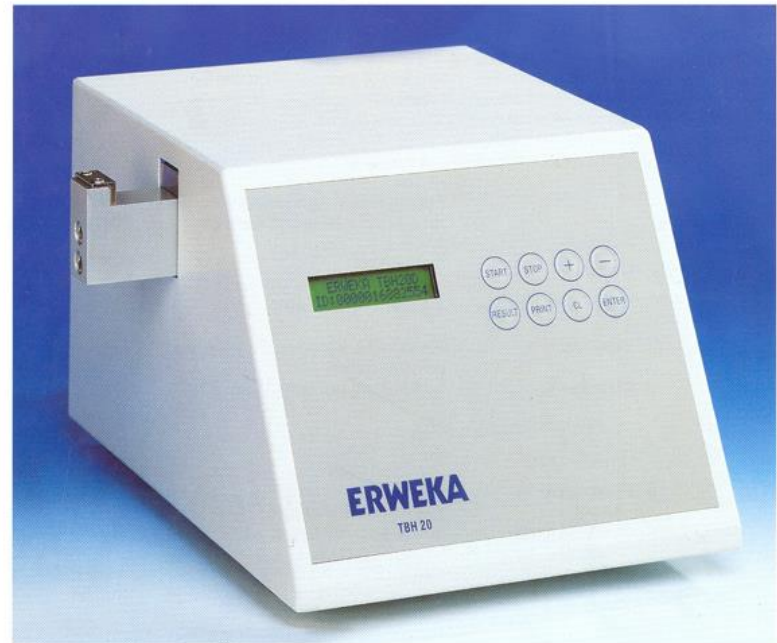
MINH HỌA KẾT QUẢ



Dập viên:



Độ cứng:



Hardness Tester
TBH 20

MINH HỌA KẾT QUẢ



Dập viên:



Độ bở:



MINH HỌA KẾT QUẢ



Dập viên:



Độ rã:



**Disintegration-
Tester ZT 40/50**

MINH HỌA KẾT QUẢ



Dập viên:

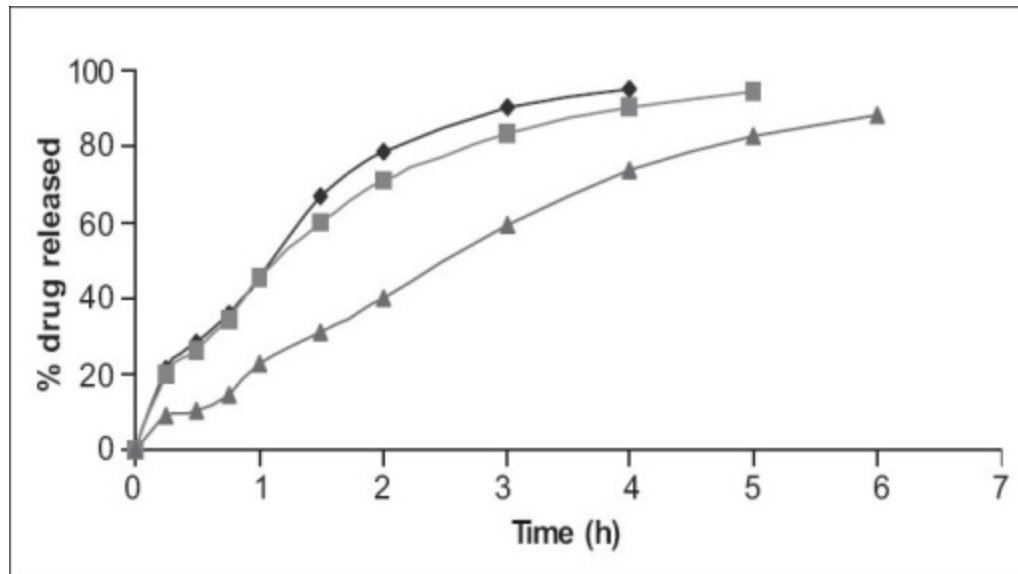


Độ hòa tan:



**Dissolution-
Tester DT 80**

So sánh đồ thị hòa tan

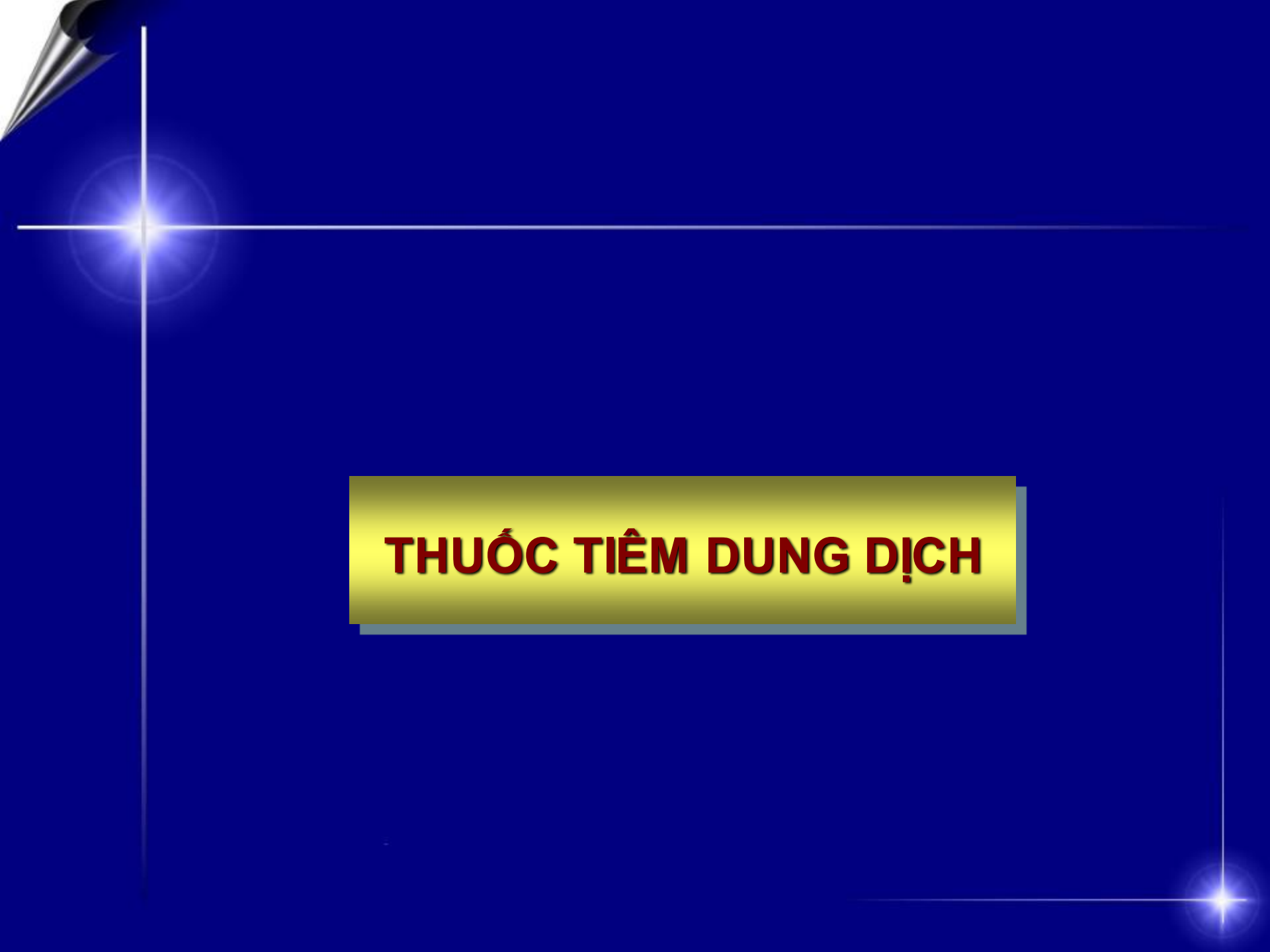


$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

Erweka VDT vacuum leak tester

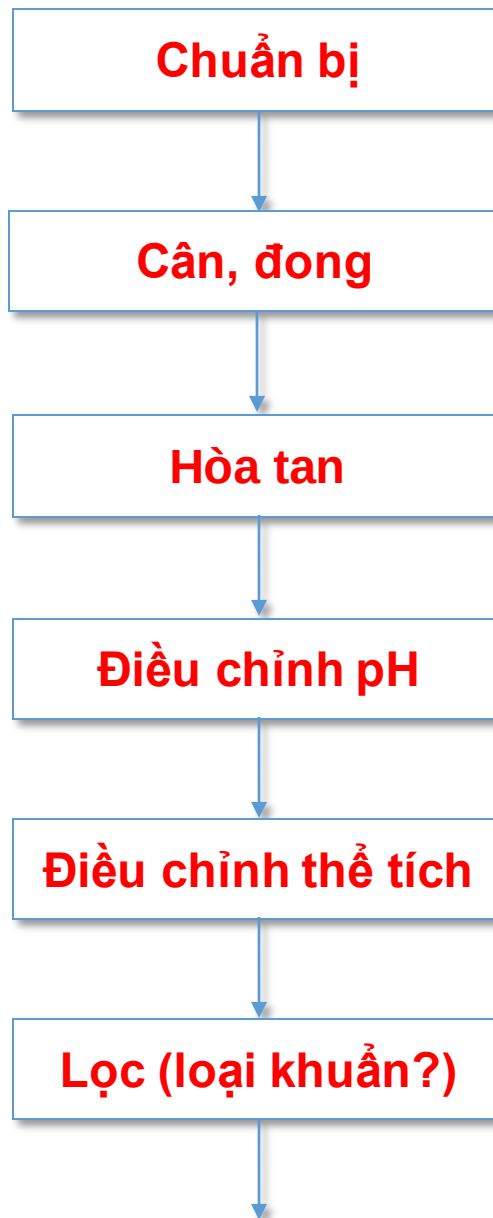


**THẨM ĐỊNH QTSX CỦA
MỘT SỐ DẠNG BÀO CHẾ
VÔ KHUẢN**

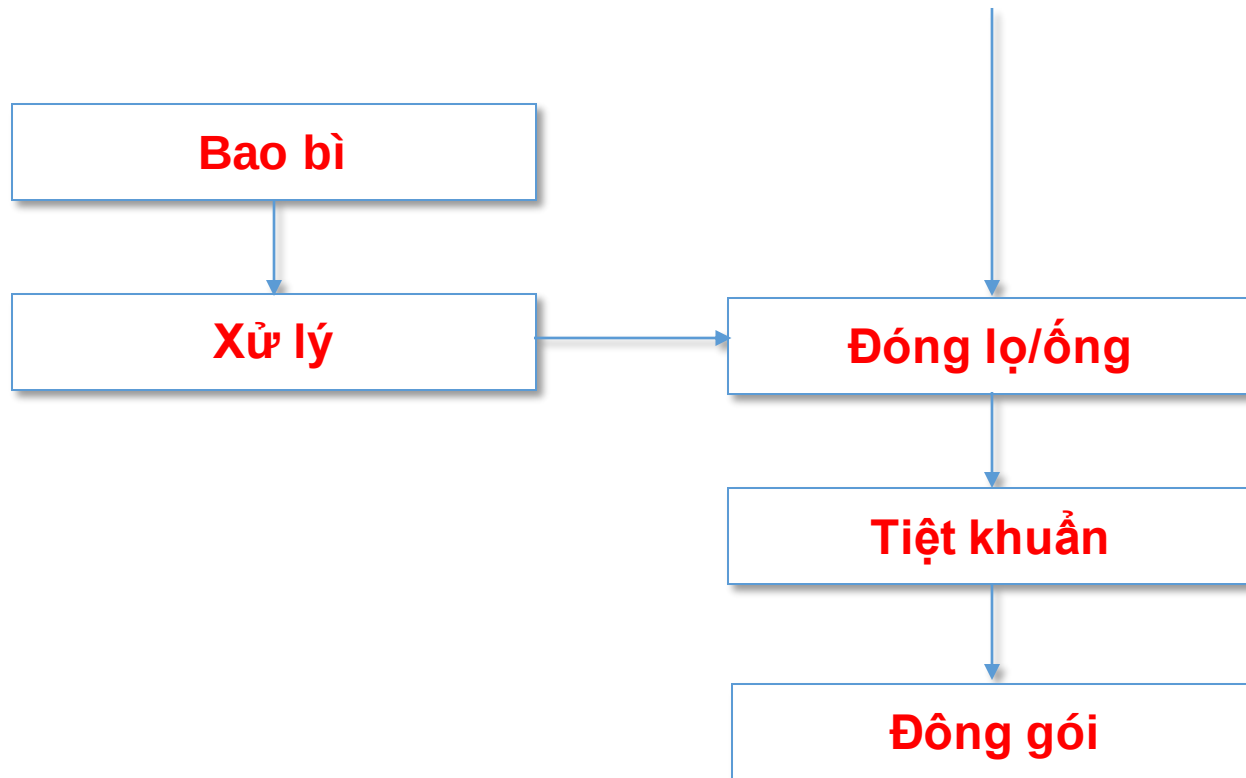
A decorative graphic featuring a silver pen nib in the top-left corner, a white crosshair intersecting at the center, and a bright blue starburst light at the intersection. The background is a solid dark blue.

THUỐC TIÊM DUNG DỊCH

Các giai đoạn cơ bản và thông số KT trọng yếu:



Các giai đoạn cơ bản và thông số KT trọng yếu:



Giai đoạn	Các thông số trọng yếu (CPP)	Bàn luận
Chuẩn bị	Phòng pha chế: nhiệt độ, độ ẩm, áp suất	
Xử lý bao bì	- Làm sạch - Tiệt khuẩn	
Cân, đóng	- Nguyên liệu (TC?) - Thiết bị - Sai lệch?	
Hòa tan	- Tốc độ khuấy - Thời gian khuấy - Nhiệt độ - Cỡ mẻ - Khí (N_2, CO_2...): áp suất, tốc độ, thời gian...	
Lọc	- Vật liệu lọc, cỡ lỗ lọc - Áp suất, tốc độ - Cỡ mẻ	



Giai đoạn	Các thông số trọng yếu (CPP)	Bàn luận
Đóng ống	• Thể tích • Tốc độ • Nhiệt độ • (Khí)	
Tiệt khuẩn	• Nhiệt độ, áp suất • Thời gian tiệt khuẩn • Thời gian làm khô • Cỡ mẻ	
Đóng gói	• Phương pháp • Tốc độ • Thông số KT	





Kế hoạch lấy mẫu và giới hạn chấp nhận

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận	Bàn luận
Chuẩn bị		Ghi chép: nhiệt độ, độ ẩm, áp suất... (bàn luận nếu sai lệch)	Đúng	
Cân đong		Ghi chép (bàn luận nếu sai lệch)	Đúng	
Xử lý bao bì	Hỗn hợp/ phân tầng (tùy pp xử lý)	- Hình thức - Tiểu phân - Độ vô khuẩn - Nội độc tố VK	Theo IPC	
Hòa tan	3 mẫu?	- Độ trong, màu - Độ đồng nhất? - ĐL - Tạp chất - pH - ASTT - Khác ($D: dm\uparrow, C_{\text{khí}}$)	Theo IPC	

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận	Bàn luận
Lọc	Màng lọc	• Tính toàn vẹn của màng (trước/sau lọc) • Hấp phụ, thôi chất • Hiệu quả lọc VSV	Theo IPC	
	3 mẫu	• Độ trong, màu • Độ đồng nhất? • ĐL • Tạp chất • pH • ASTT • Khác	Theo IPC	
Đóng ống/lọ	10 mẫu?	• Hình thức • Thể tích/khối lượng	Theo IPC	

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận	Bàn luận
Tiệt khuẩn cuối		• Phân bố và truyền nhiệt • F, D, z • SAL ($\leq 10^{-6}$)	Theo IPC	
	Hỗn hợp	• Tính chất • Độ trong • Thể tích • ĐL • Tạp chất • pH • ASTT • Độ vô khuẩn • Nội độc tố VK • Khác	Theo TC	



Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận	Bàn luận
Đóng gói		- Hình thức - Số lượng - Nhãn KN thành phẩm	Đúng Đạt	



ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA THỜI GIAN LƯU TRỮ

Thời gian lưu trữ (holding time): bắt buộc

-  Từ khi pha chế xong đến khi lọc xong
 -  Từ khi lọc xong đến khi đóng ống/lọ xong
 -  Từ khi đóng ống/lọ xong đến khi tiệt khuẩn
- ➔ Thẩm định và xác định khoảng thời gian tối đa được phép.

THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH LỌC

1.11 Compatibility of Different Liquids with Different Filter Media

Microporous filter membranes are built of different polymers. Table 1.1 provides a summary of compatibility data.

TABLE 1.1

Compatibility of Membrane Filters

Membrane Material	General Use	Limitations
Cellulose esters	Aqueous solutions	Alcohols, proteins, DMF ^a , strong acids and bases
Polysulfone	Proteinaceous and aqueous solutions	Benzyl alcohol and DMF
Polyvinylidene difluoride	Same as above	Acetone, DMF, strong acids and bases
Nylon 66	Aqueous and solvent solutions	Conc. NaOH, proteins, formic and hydrofluoric acids
Nylon with positive charge	Aqueous solutions	Same as Nylon 66
Nylon hydroxyl modified	Proteinaceous solutions	None
Polycarbonate	Aqueous solutions	None ^b
Polytetra-fluoroethylene	Air, solvents	Hydrophobic ^c

^a Dimethylformamide.

^b Some users avoid the track-etched membrane, $1/10$ the thickness of other membranes, and with a porosity of 0.1, instead of 0.8, feeling that the occasional, extra-large, straight-through pores will let microbes through.

^c At least one supplier offers a hydrophilic type.

Source: Modified from McKinnon and Avis (1993).

Filter Qualification Tests

➤ Physical Tests

- Flow rates, differential pressure, throughput
- Sterilizability (SIP, Auto)
- Integrity tests (bubble point, diffusive flow)

➤ Biological Tests

- Viability
- Bacterial challenge test
- Bioburden studies

➤ Compendial Tests (USP,EP)

- Particle release
- Oxidizable substances
- Biosafety
- Endotoxin

➤ Other Tests

- Non-volatile residue
- Quantitative and qualitative extractables analyses in water and ethanol
- Leachables testing

THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH LỌC



Tính toàn vẹn của màng lọc:

- Bubble point test (hệ thống lọc nhỏ, đối xứng)
- Pressure hold test
- Forward flow integrity test (hệ thống lọc lớn, bất đối xứng)
- Water intrusion test (màng lọc khí (sơ nước))

Bubble point test

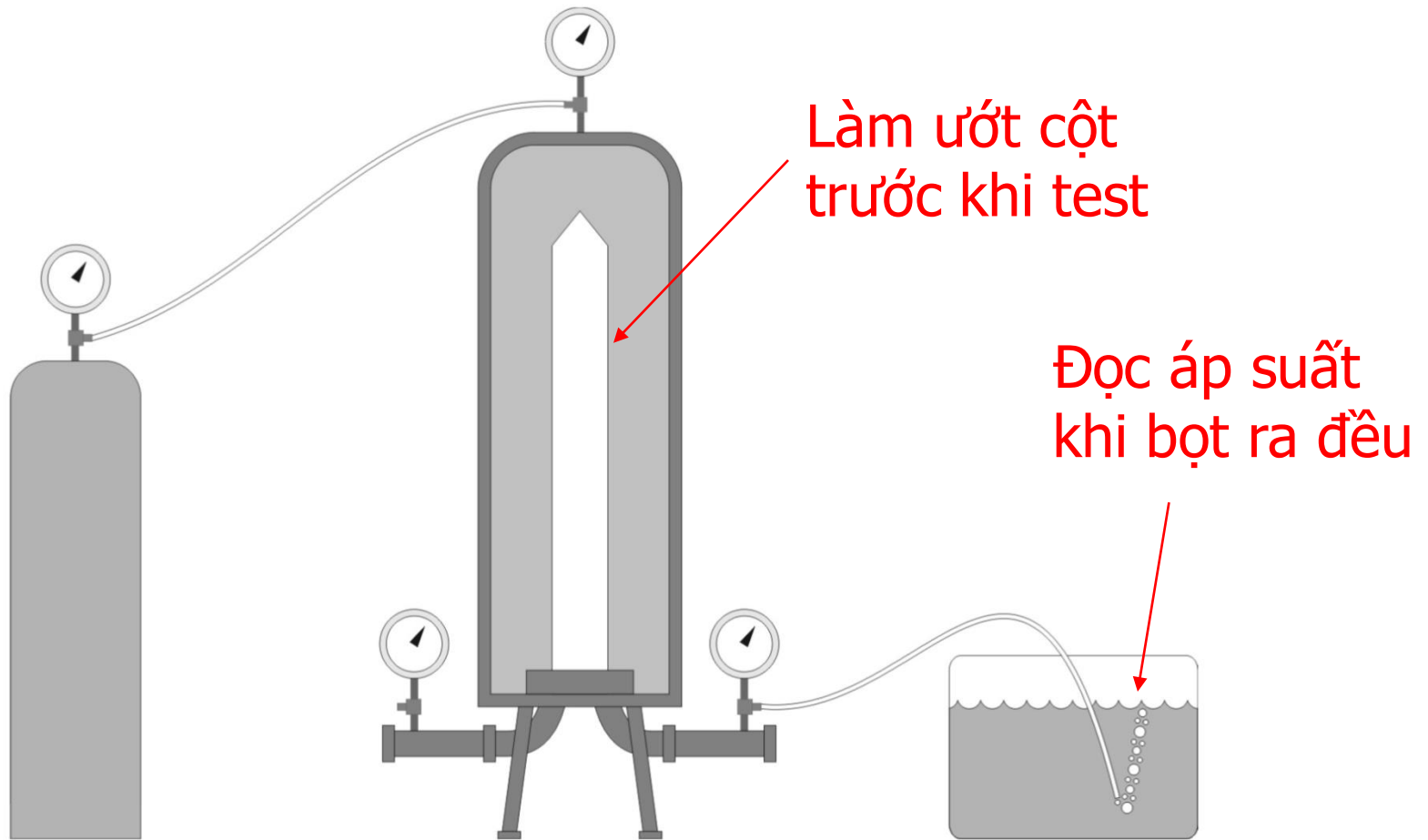


Figure 3 - Bubble Point (Manual Method)

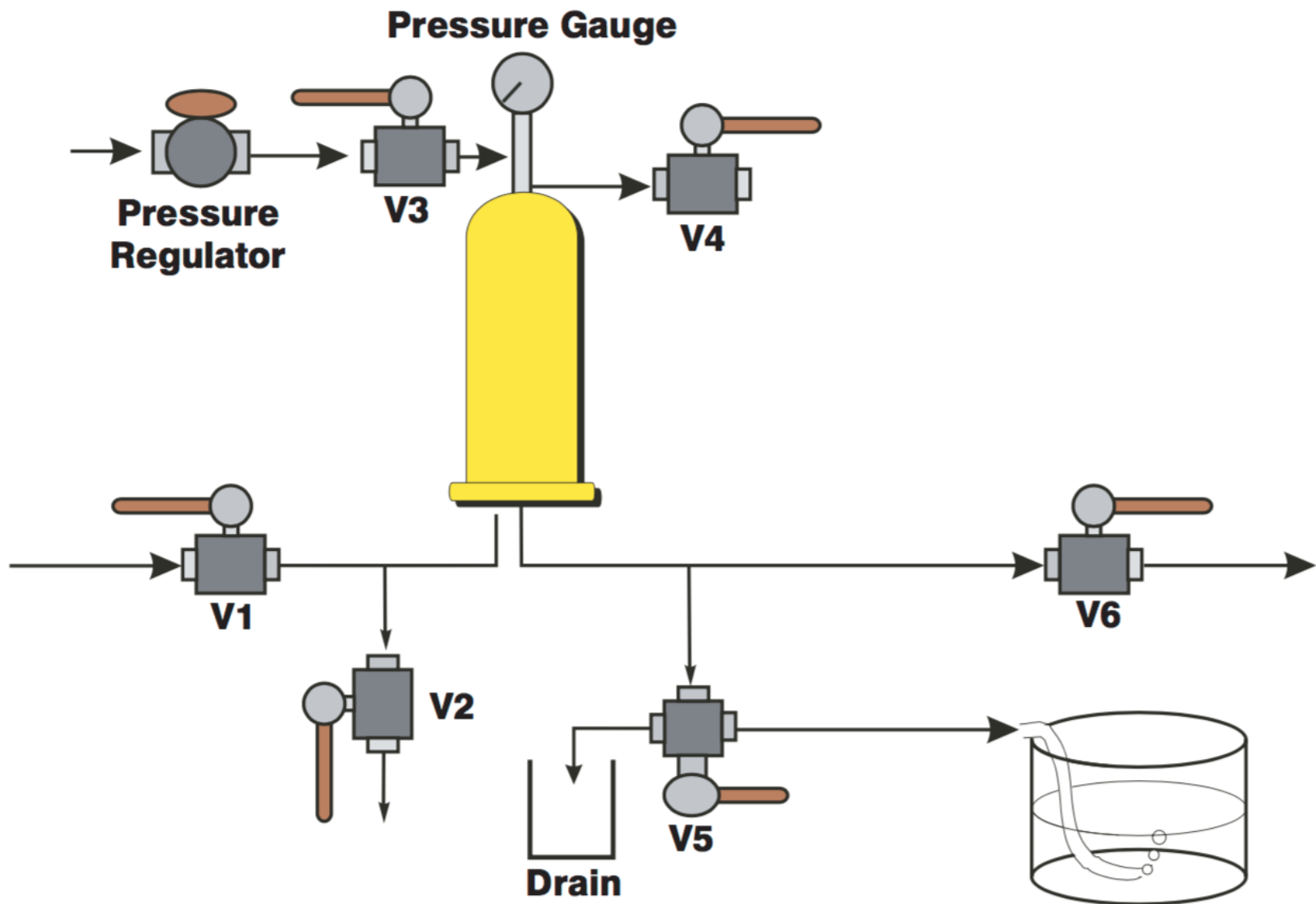
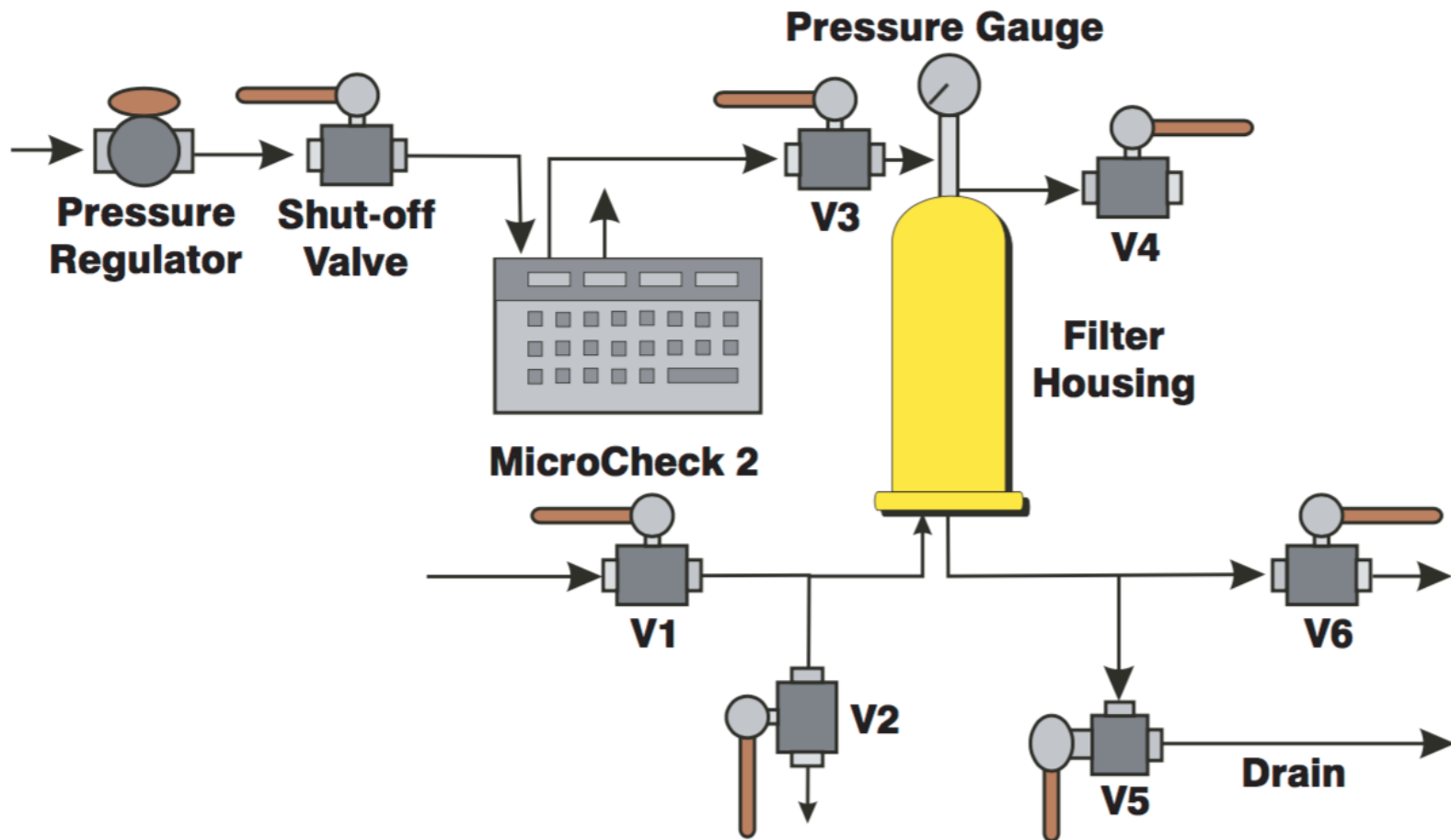
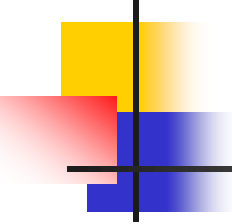


Figure 4 - Bubble Point Test (Automated Method)





Câu hỏi trước khi thử lại

- Bubble point test: fail (áp suất < TC)
 - Màng lọc đã được làm ướt hoàn toàn?
 - Đã lắp màng lọc đúng cỡ lỗ xốp?
 - Nhiệt độ nước làm ướt và nhiệt độ phòng?
 - Hệ thống bị hở (lắp sai, hỏng doăng...)?

Pressure hold test

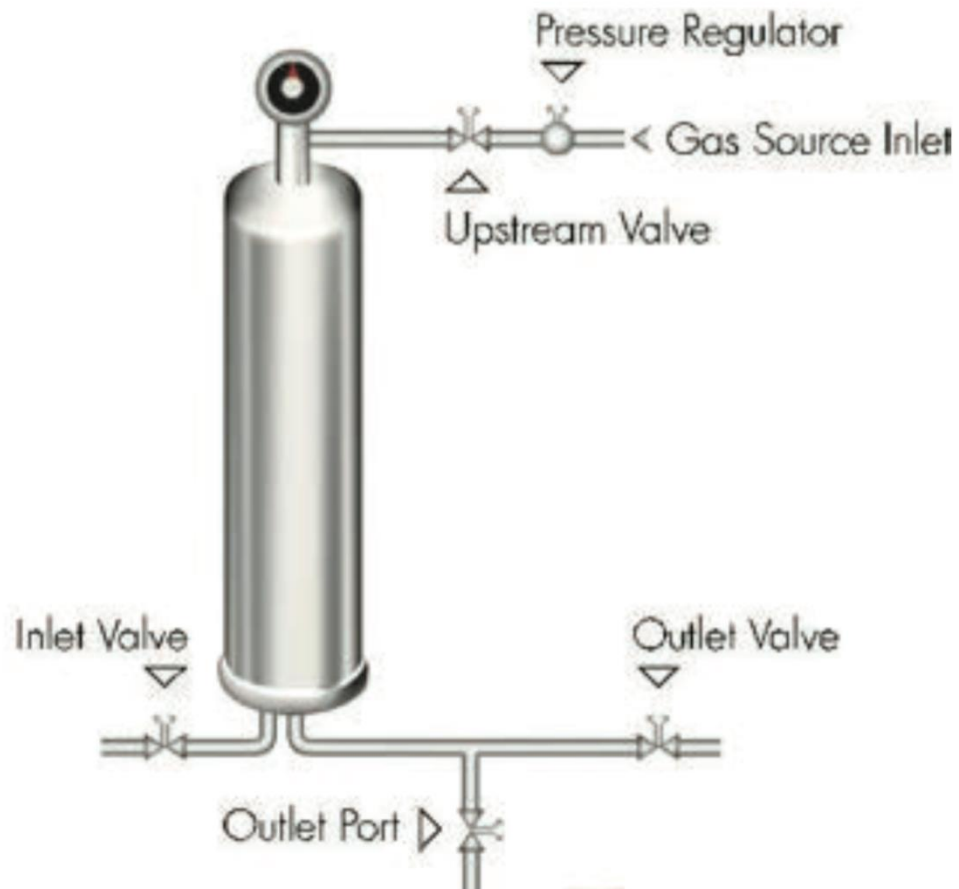


Figure 5 - Pressure Hold Test (Manual Method)

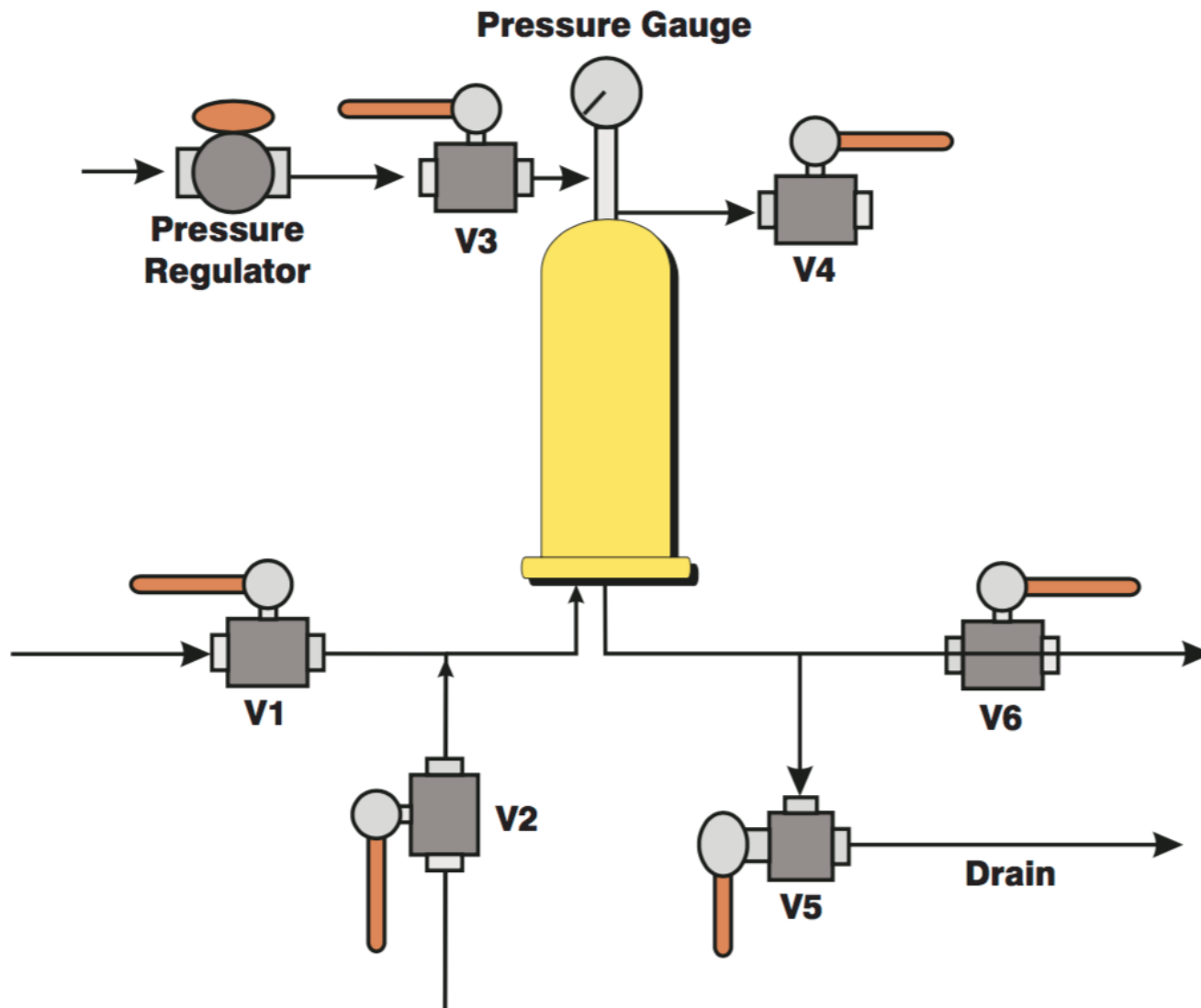
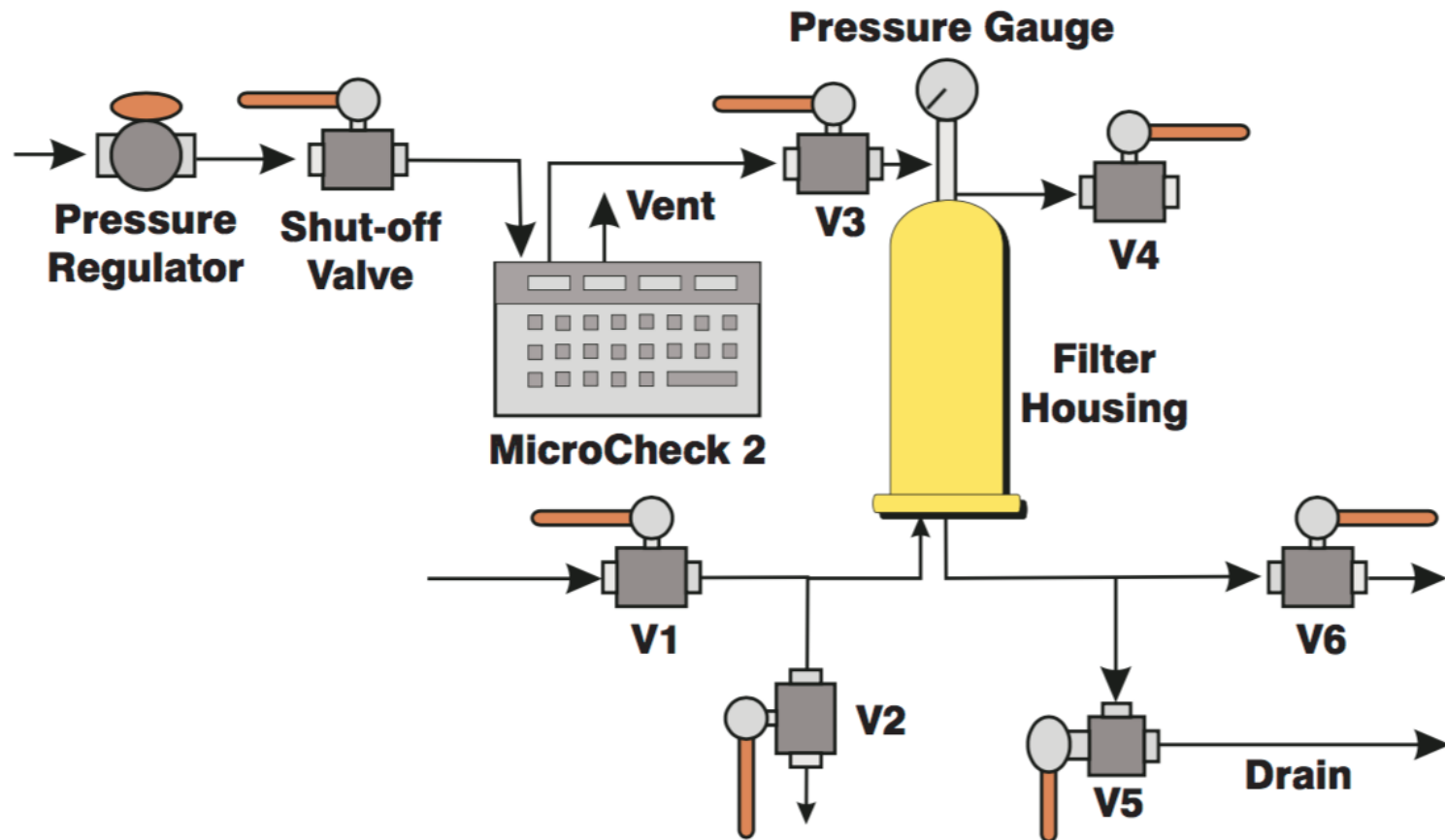
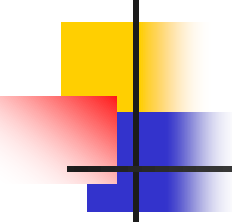


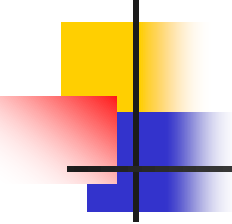
Figure 6 - Pressure Hold Test (Automated Method)





$$P = \frac{V_0 \times t \times P_0}{V_G + V_E + V_F}$$

- P: mức độ giảm áp suất tối đa sau thời gian thử t (mBar)
- V_0 : lưu lượng khí (ml/phút)
- t: thời gian thử (phút)
- P_0 : áp suất khí quyển (1000 mBar)
- V_G : thể tích khoang trước màng lọc (ml)
- V_E : thể tích ống dẫn từ van đến khoang trước màng lọc (ml)
- V_S : thể tích ống dẫn khí (ml)



Câu hỏi trước khi thử lại

- Pressure hold test: fail (mức độ giảm áp suất > TC)
 - Màng lọc đã được làm ướt hoàn toàn?
 - Đã lắp màng lọc đúng cỡ lỗ xốp?
 - Nhiệt độ nước làm ướt và nhiệt độ phòng?
 - Thời gian cân bằng đã đủ?
 - Hệ thống bị hở (lắp sai, hỏng doãng...)?

Figure 1 - Forward Flow Integrity Test (Manual Method)

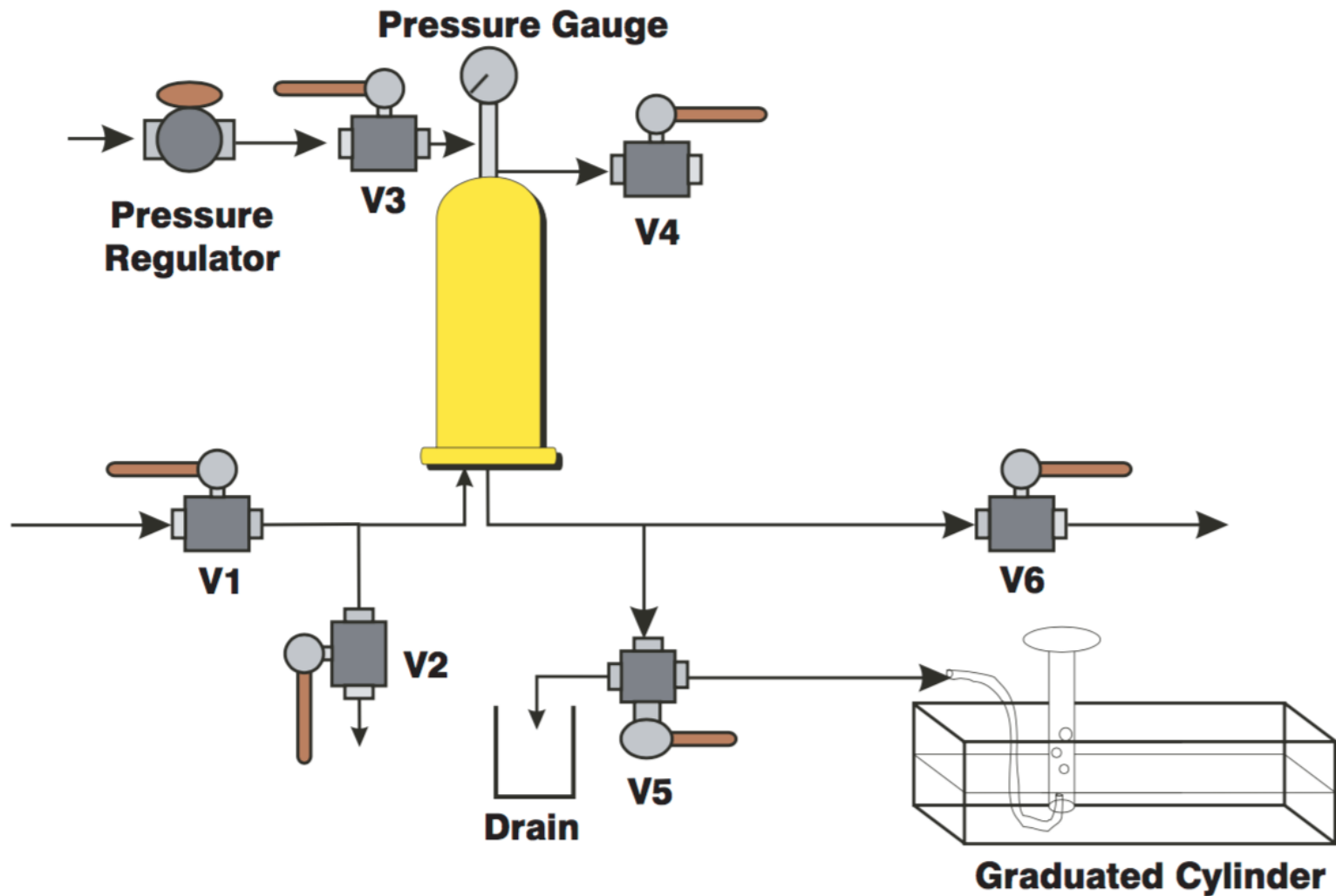
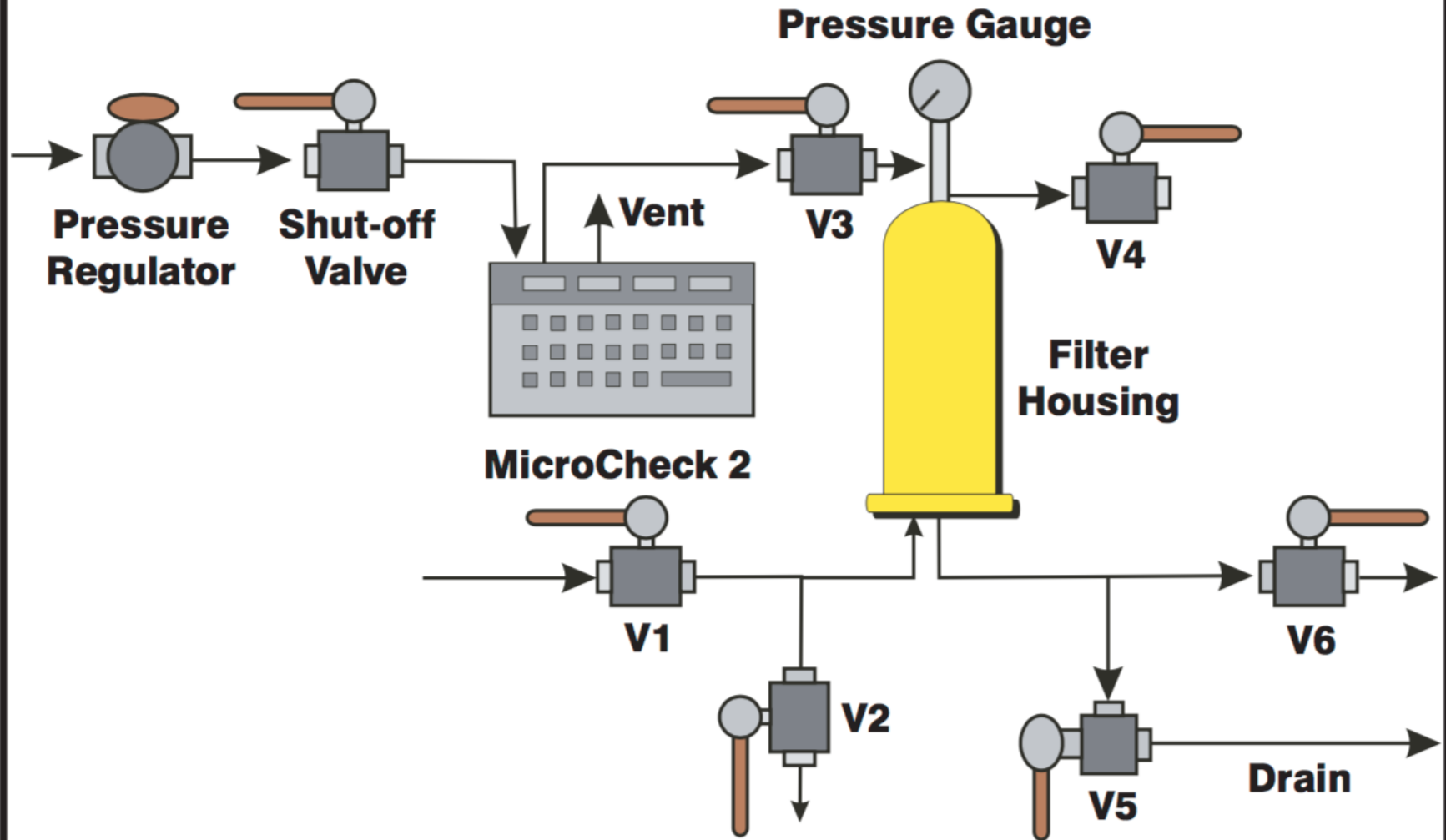
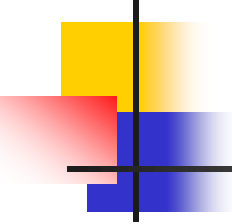


Figure 2 - Forward Flow Integrity Test (Automated Method)

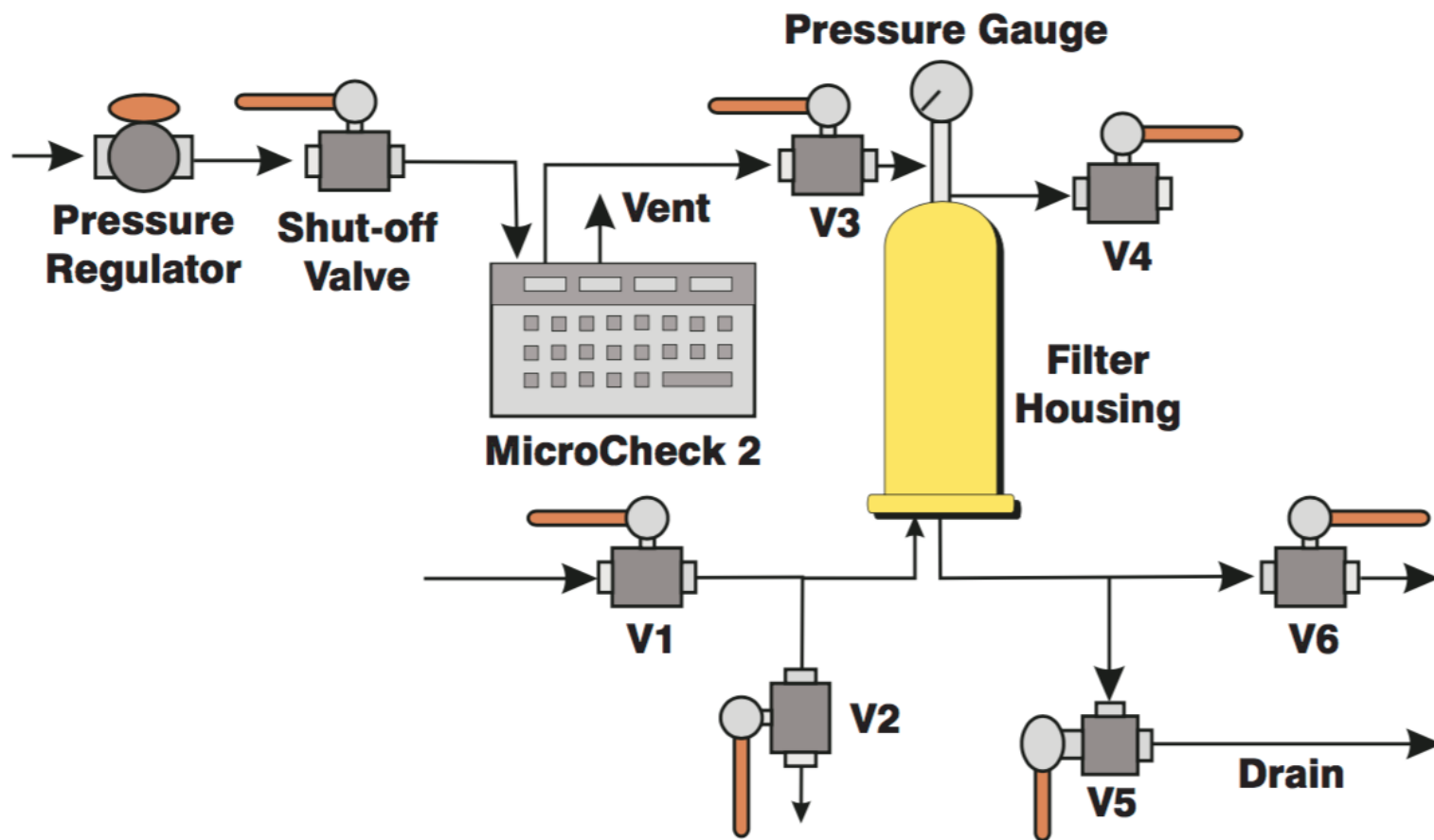


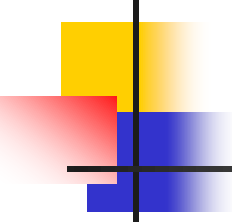


Câu hỏi trước khi thử lại

- Forward flow test: fail (tốc độ khuếch tán > TC)
 - Màng lọc đã được làm ướt hoàn toàn?
 - Đã lắp màng lọc đúng cỡ lỗ xốp?
 - Nhiệt độ dm làm ướt và nhiệt độ phòng?
 - Đủ thời gian cân bằng?
 - Thời gian thử đã đủ?
 - Hệ thống bị hở (lắp sai, hỏng doãng...)?

Figure 7 - Water Intrusion Test (Automated Method)





Câu hỏi trước khi thử lại

- Water intrusion test: fail ($> TC$)
 - Màng lọc khô, không dính dung môi, chất điện hoạt trước khi thử?
 - Đã lắp màng lọc đúng cỡ lỗ xốp?
 - Nhiệt độ nước và nhiệt độ phòng?
 - Nhiệt độ đã ổn định?
 - Nước không lẫn dung môi và chất điện hoạt?
 - Đủ thời gian cân bằng?
 - Hệ thống bị hở (lắp sai, hỏng doãng...)?

THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH LỌC

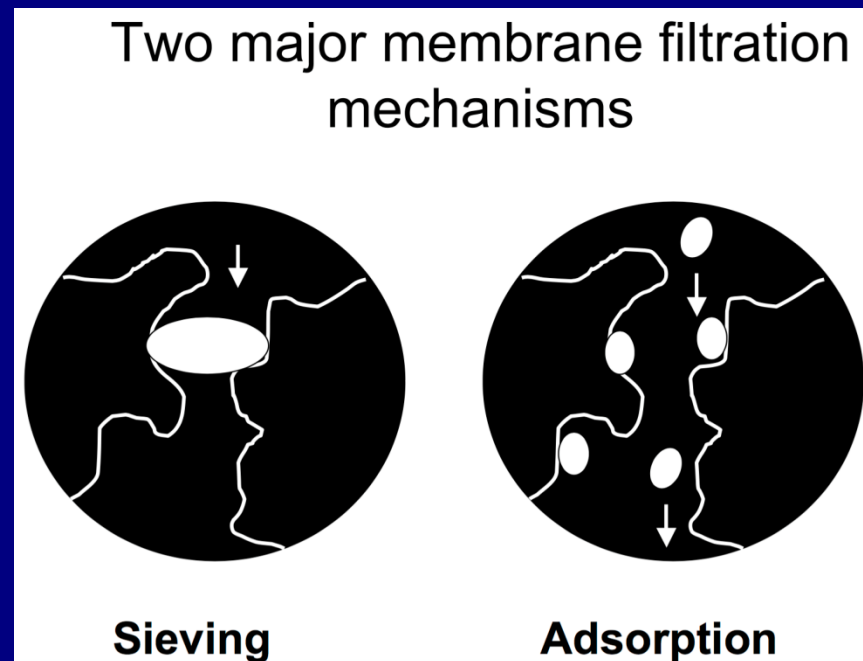
Sự thôi/hấp phụ chất:

-  Extractables (ở đk khắc nghiệt)
-  Leachables (ở đk bình thường)

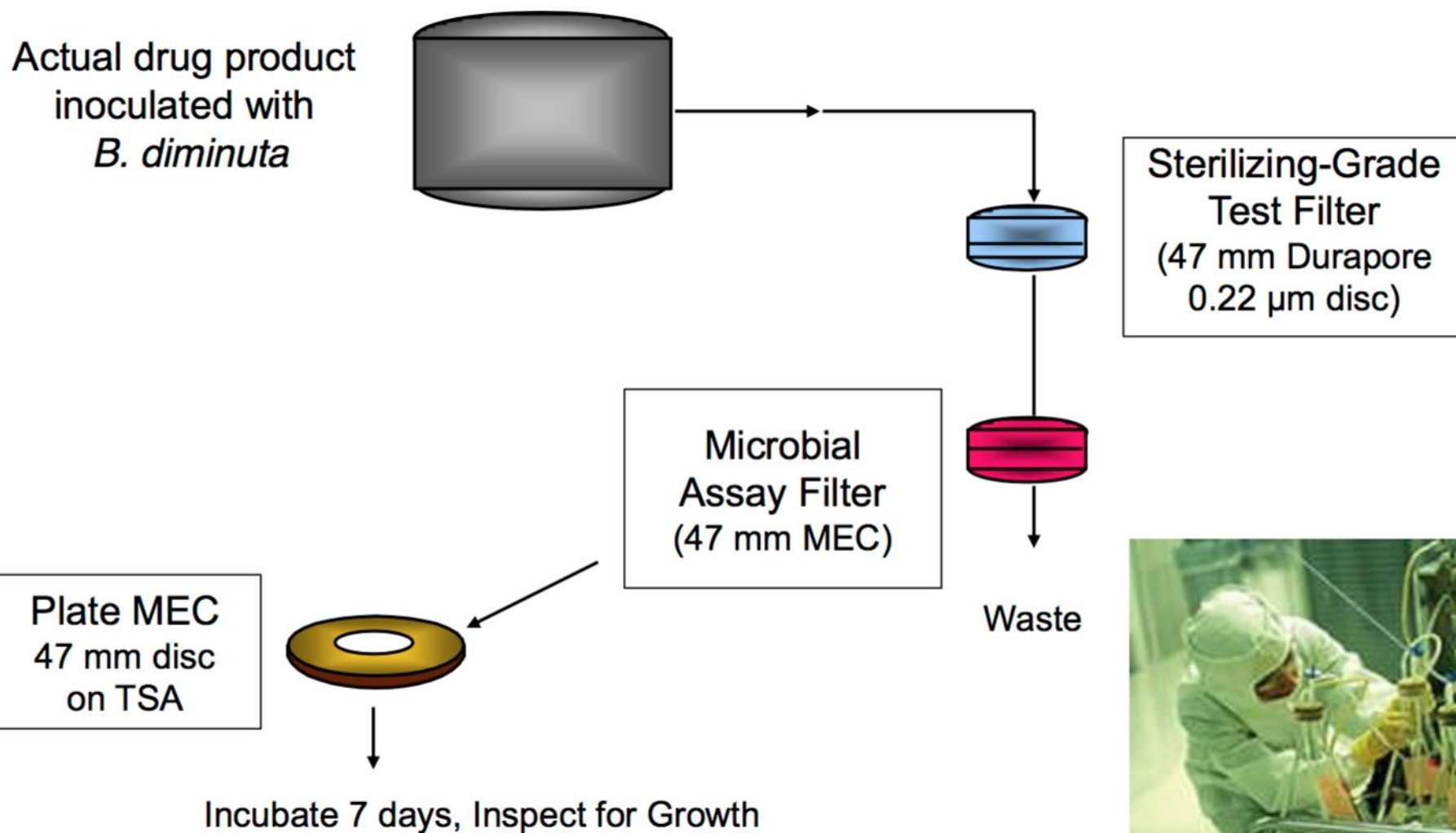
THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH LỌC

▣ Hiệu quả lọc loại khuẩn (màng 0,2 μm hoặc nhỏ hơn):

- Chứng VSV: *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146).
- Nồng độ: $\geq 10^7$ VSV/cm² diện tích lọc đặc hiệu.



B. diminuta retention test process schematic



THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐÓNG LỘ/ỔNG

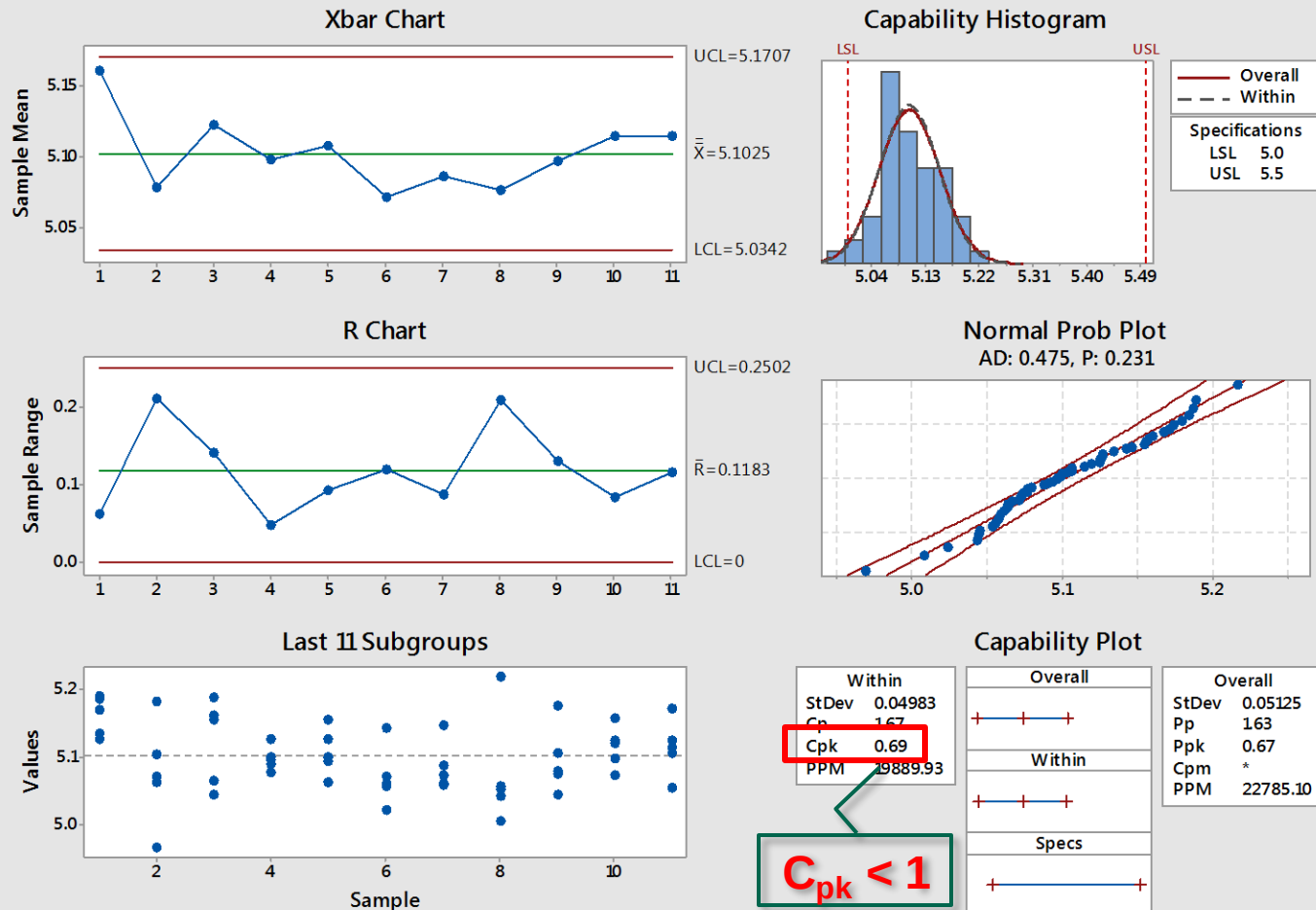
Bảng kết quả:

Lọ	Thời điểm (phút)										
	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
1	5.2	5.1	5.2	5.1	5.1	5.1	5.1	5.0	5.1	5.2	5.1
2	5.2	5.1	5.0	5.1	5.2	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
3	5.2	5.2	5.2	5.1	5.1	5.1	5.1	5.2	5.0	5.1	5.1
4	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.0	5.1	5.1	5.1
5	5.1	5.0	5.2	5.1	5.1	5.0	5.1	5.1	5.2	5.1	5.2
TB	5.2	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
SD	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
RSD (%)	0.6	1.5	1.2	0.3	0.7	0.9	0.7	1.6	1.0	0.6	0.8
Min	5.1	5.0	5.0	5.1	5.1	5.0	5.1	5.0	5.0	5.1	5.1
Max	5.2	5.2	5.2	5.1	5.2	5.1	5.1	5.2	5.2	5.2	5.2

THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐÓNG LỌ/ỐNG

Phân tích kết quả:

Process Capability Sixpack Report for V (ml)



THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH TIỆT KHUẨN

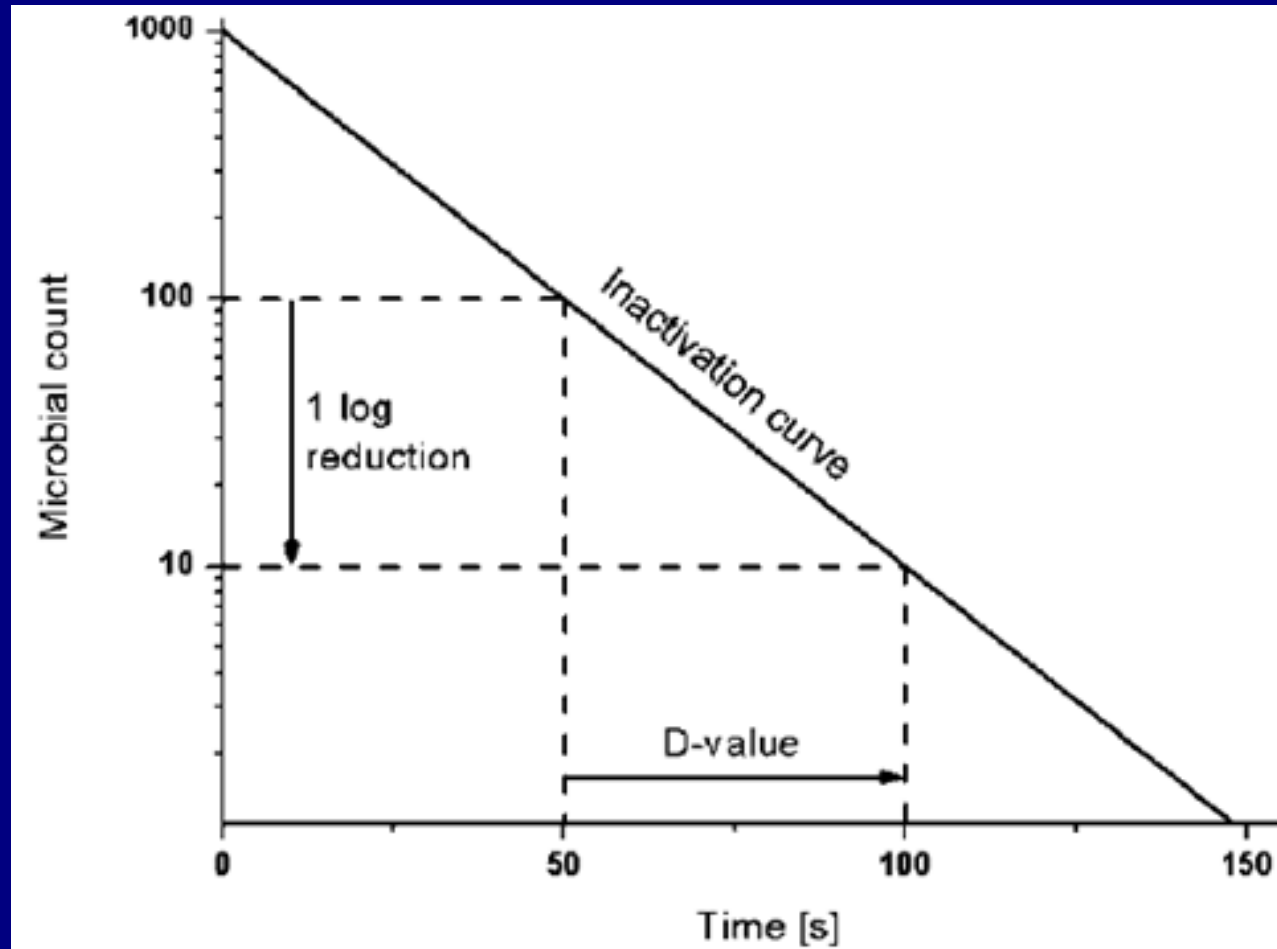
Mục đích:

- Tiệt khuẩn: loại VSV **sống** (kể cả bào tử).
- Với chất gây sốt: loại bỏ hoặc bất hoạt nội độc tố VSV.
- Xác suất sống sót (xác suất không vô khuẩn) $\leq 10^{-6}$.

TIỆT KHUẨN BẰNG NHIỆT

- **Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô (lý thuyết):**
170°C, 32 phút
- **Tiệt khuẩn bằng hơi nước (lý thuyết):**
121°C, 15 phút
- **Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô + loại chất gây sốt (lý thuyết):**
250°C, 30 phút (khi đó SAL $\ll 10^{-6}$)

- **D-value: thời gian tiệt khuẩn cần thiết để lượng VSV giảm 1 log (giảm 90% hay còn 1/10) tại một nhiệt độ xác định.**



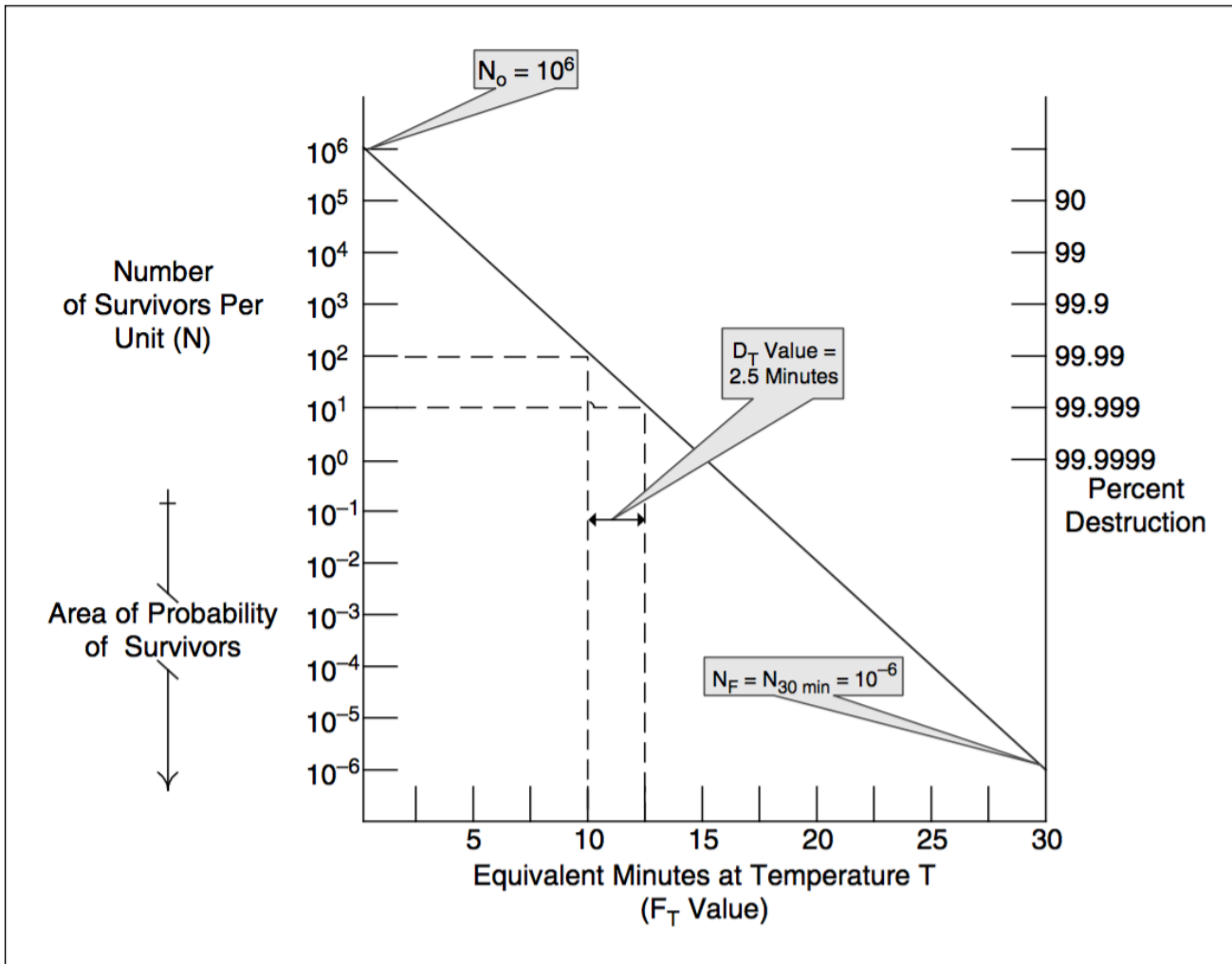
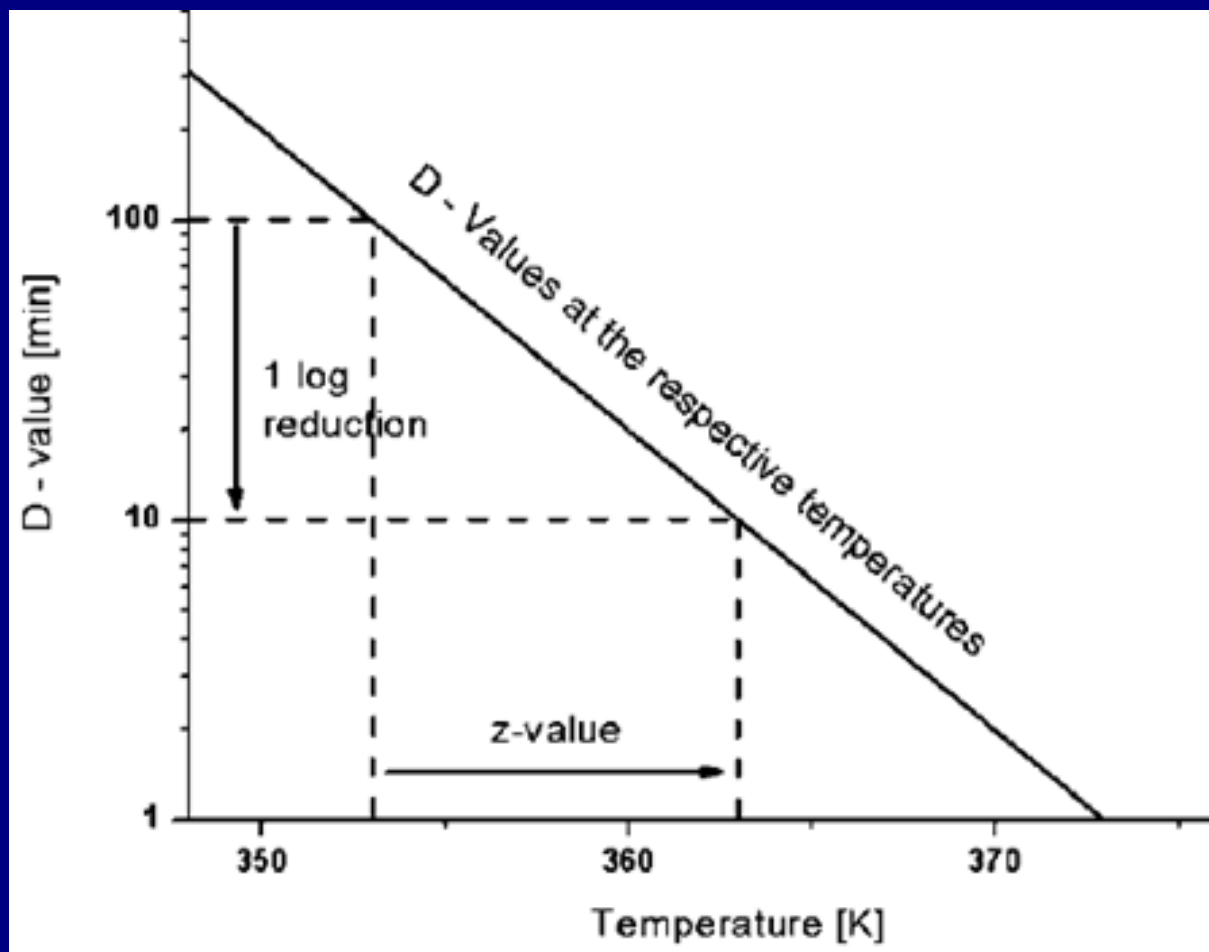


Figure 1 Microbial death (survivor) curve.

- **Z-value (Death rate constant):** khoảng nhiệt độ biến đổi làm D-value thay đổi 10 lần.



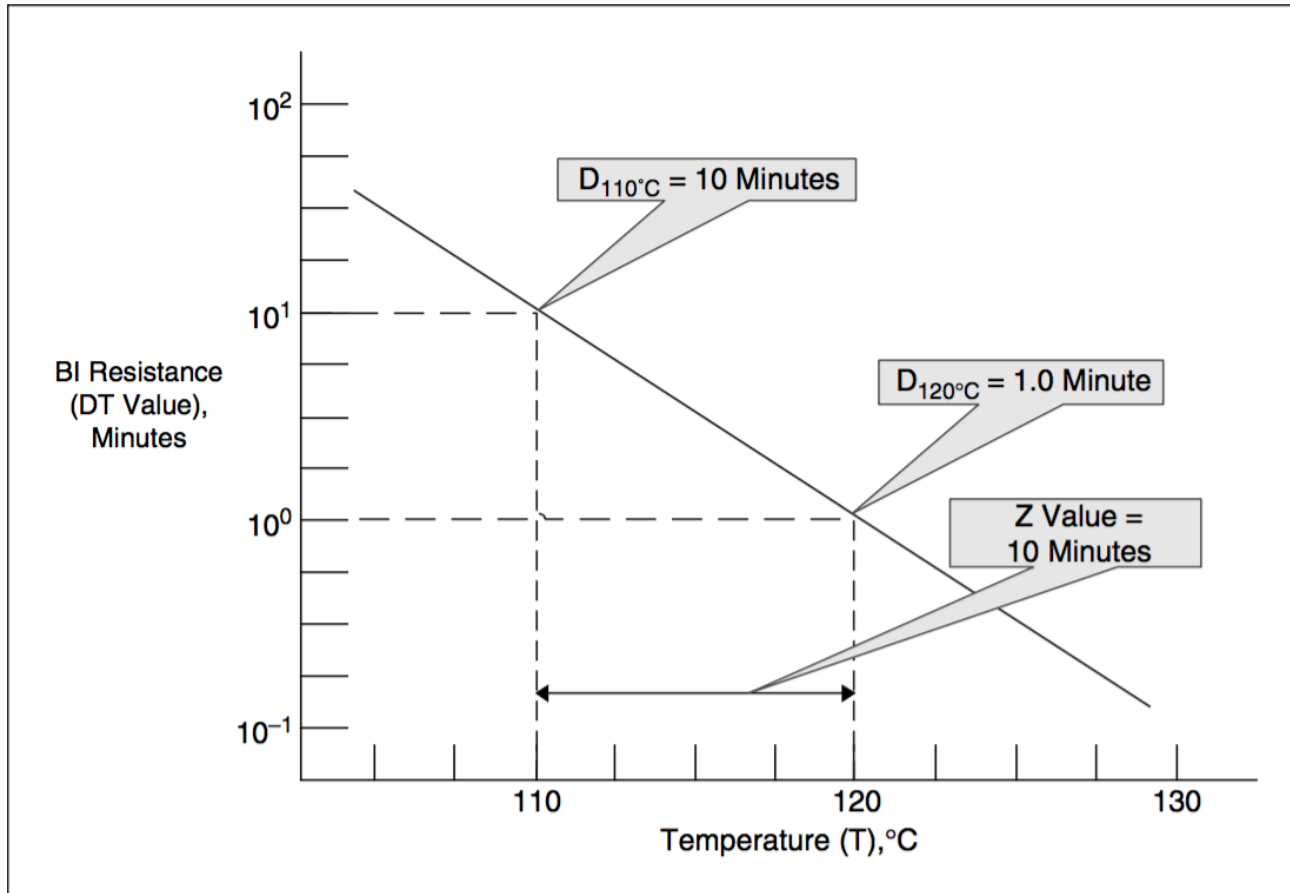


Figure 2 Thermal resistance curve.



Thông thường:

-  Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô: Z-value ~ 20°C
-  Tiệt khuẩn bằng hơi nước: Z-value ~ 10°C

Tỷ lệ chết (Lethality rate):

- F_H : với tiệt khuẩn bằng nhiệt khô.
- F_O : với tiệt khuẩn bằng hơi nước.
- Là thời gian tiệt khuẩn tương đương ở nhiệt độ cơ sở (T_b : base temperature).
- $T_b = 170^\circ\text{C}$ (với tiệt khuẩn bằng nhiệt khô).
- $T_b = 121^\circ\text{C}$ (với tiệt khuẩn bằng hơi nước).
- Δt : cycle time

Lethality rate: $10^{(T-T_b)/Z}$

$F_H = \Delta t \times \text{Lethality rate}$

Lethality in Dry Heat Sterilization

Time (min)	Temperature (°C)	Lethality Rate min. at 170 °C
5	105	0,0006
10	110	0,0010
15	120	0,0032
20	135	0,0178
25	150	0,1000
30	165	0,5623
35	170	1,0000
40	172	1,2589
45	174	1,5849
50	174	1,5849
55	174	1,5849
60	175	1,7782
65	165	0,5623
70	150	0,1000
75	140	0,0316
80	130	0,0100
85	110	0,0010
90	105	0,0006

– Σ of Lethal Rates :
10.1912

– $F_H = \Delta t \times \Sigma$ of Lethal Rates

– $\Delta t = 5$ min.

– $F_H = 5 \times 10.192$

– $F_H = 50.961$ min. at 170 °C .

Tiệt khuẩn dùng nhiệt khô

- **Mục đích: loại VSV + chất gây sốt.**
- **Ứng dụng: dụng cụ, bao bì, dung môi dầu...**
- **Thiết bị: theo lô (tủ sấy), liên tục (băng chuyền).**
- **Quy trình tiệt khuẩn:**
 - Sơ đồ bố trí vật cần tiệt khuẩn (vẽ) và **cảm biến nhiệt độ**.
 - Mô tả + thông số cài đặt (nhiệt độ, thời gian, áp suất, thông khí, tốc độ băng chuyền, HEPA filters...) và giá trị thực tế

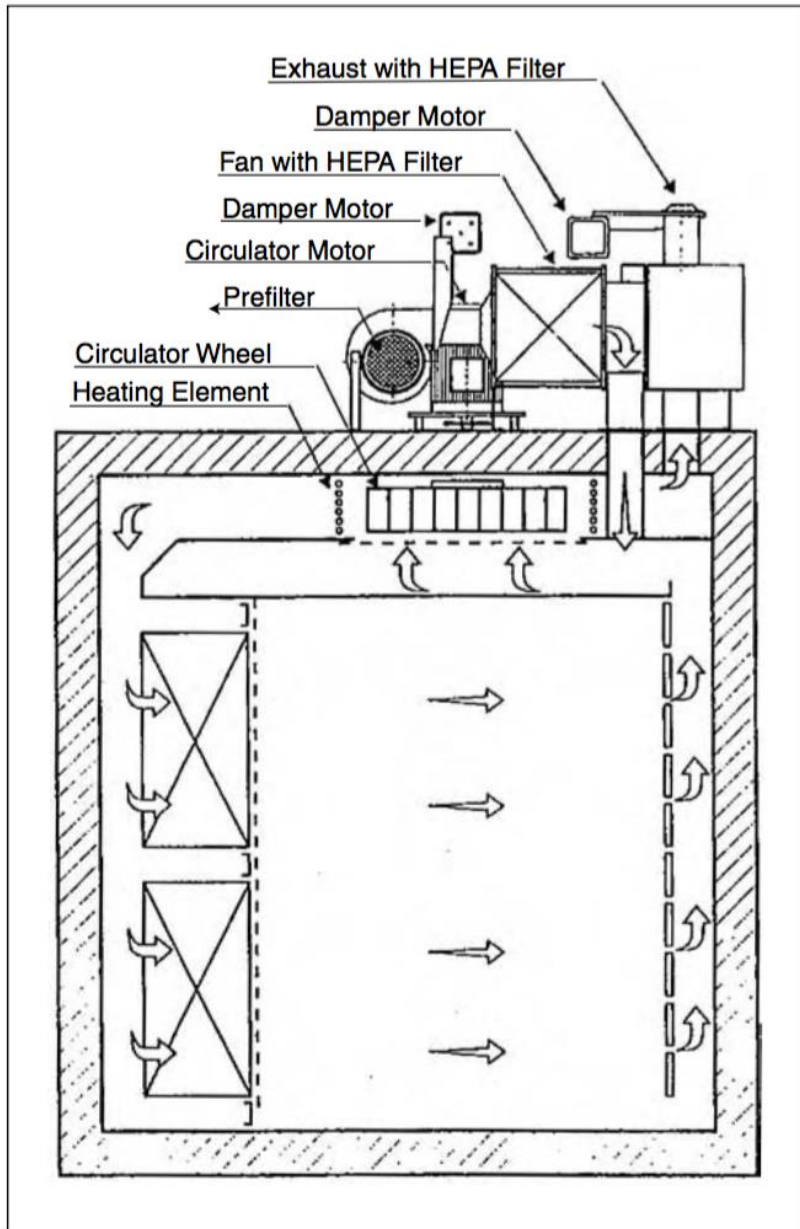


Figure 2 Schematic of a typical batch sterilizer.



Figure 1 A commercial dry heat batch sterilizer. (Lytzen Class 100 Dry Heat Sterilizer Model H1F/1650). *Source:* Courtesy of Bosch Process Technology, Minneapolis, MN.

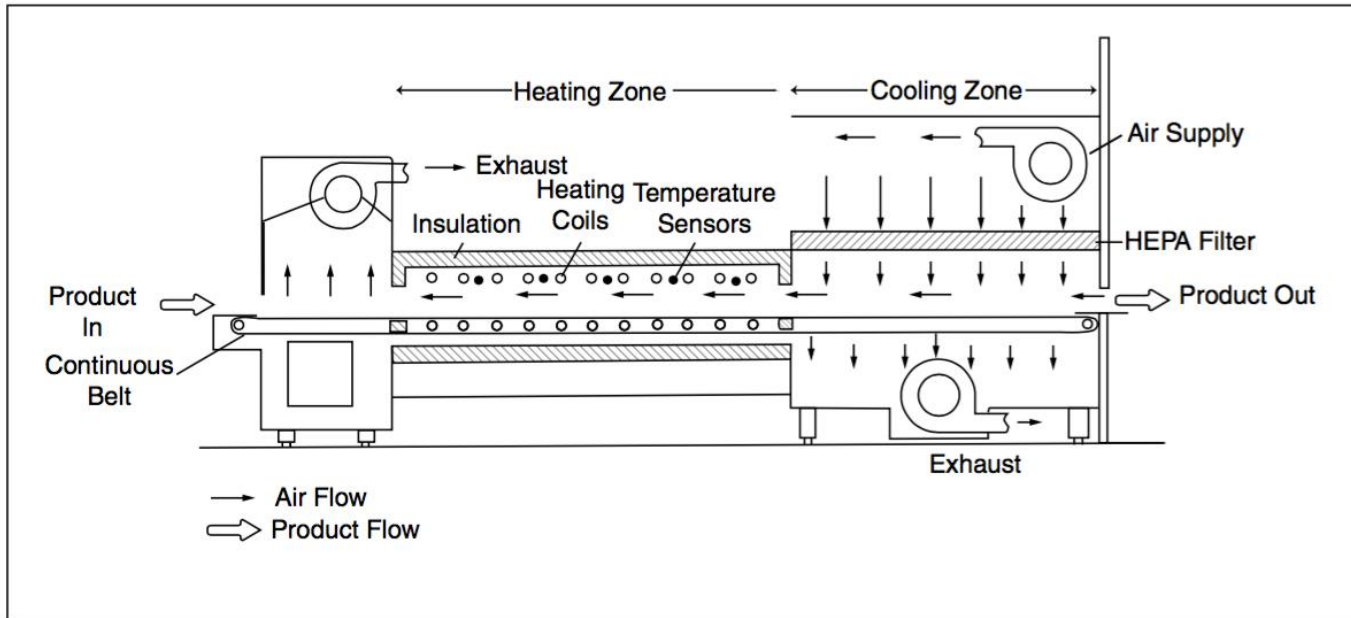


Figure 4 Schematic of a typical tunnel sterilizer.



Figure 3 A commercial depyrogenation tunnel with vial washer. (HQL 5000 Series Depyrogenation Tunnel with RRU Vial Washer). *Source:* Courtesy of Bosch Packaging Technology Inc., Minneapolis, MN.

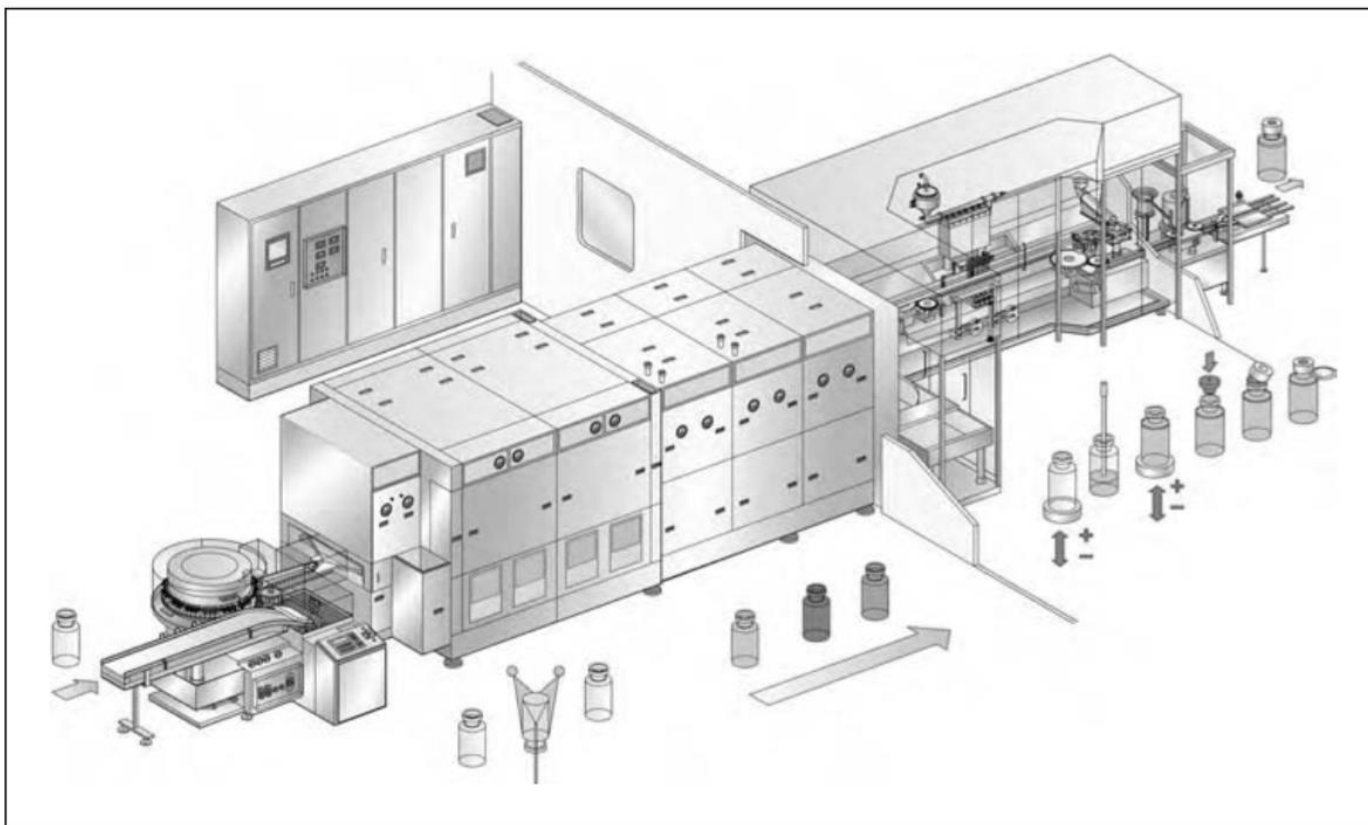


Figure 5 Schematic of a depyrogenation tunnel with washer and filler. (HQL 5000 Series Depyrogenation Tunnel with RRU Vial Washer, FLM Filler, and VRK Capper). *Source:* Courtesy of Bosch Packaging Technology Inc., Minneapolis, MN.

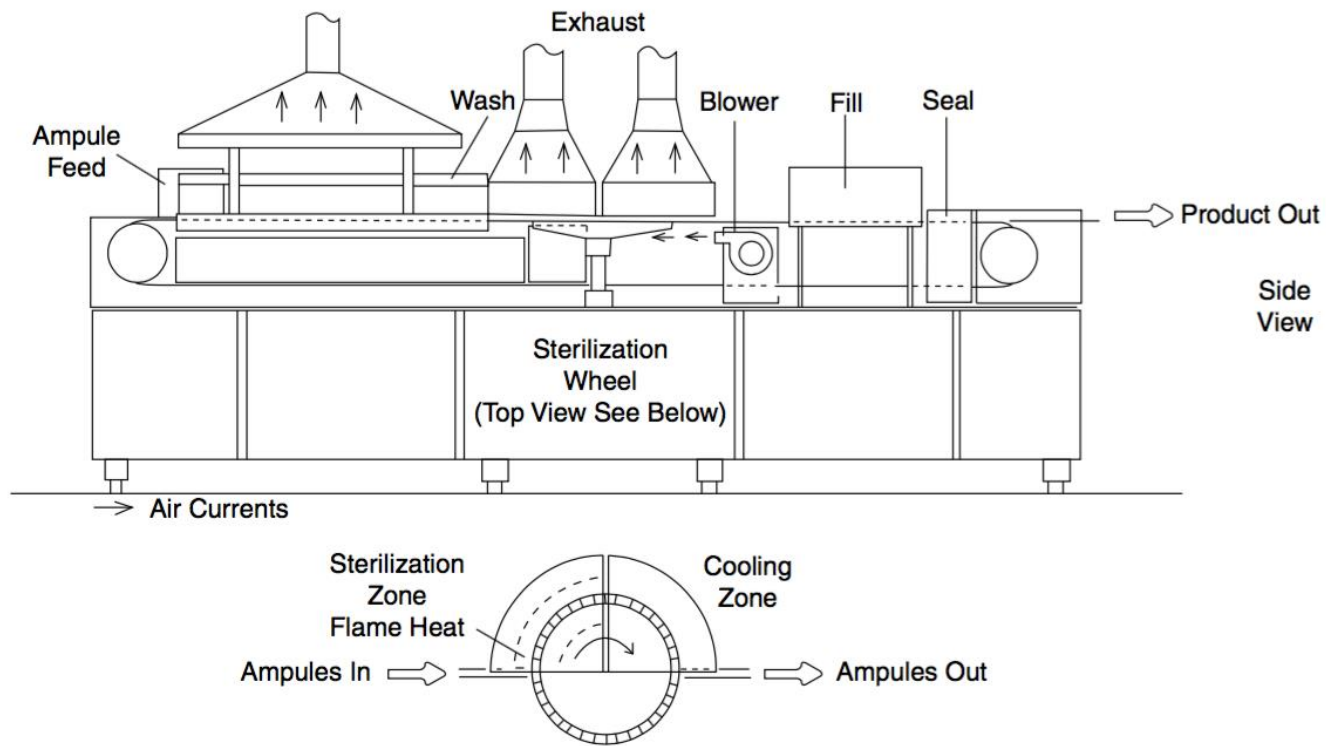


Figure 6 Schematic of a typical flame sterilizer.

Tiệt khuẩn dùng nhiệt khô

Thẩm định sự phân bố nhiệt (Heat distribution study):

- Ghi lại nhiệt độ min – max của cảm biến nhiệt độ (3 lần lặp lại)
- Sơ đồ bố trí cảm biến nhiệt độ.
- Tối thiểu 10 – 12 cảm biến nhiệt độ, **không cho vào giữa đồng vật cần tiệt khuẩn.**
- Dữ liệu ghi với khoảng cách 1 phút.
- Ít nhất 1 cảm biến nhiệt độ được đặt gần bộ kiểm soát nhiệt của thiết bị.
- Chú ý những “điểm lạnh” trong thiết bị.

Tiệt khuẩn dùng nhiệt khô

- Thẩm định sự truyền nhiệt (Heat penetration study):
 - Cảm biến nhiệt độ được **đặt vào giữa đồng vật cần tiệt khuẩn**.
 - Ít nhất 3 chỉ thị sinh học và cảm biến nhiệt độ được đặt quanh “điểm lạnh”.

Tiệt khuẩn dùng nhiệt khô

▣ Hiệu quả tiệt khuẩn trên VSV (Microbiological challenge study):

- Thông tin VSV
- CoA của chỉ thị (+ định tính, sự đề kháng, độ ổn định)
- Sự đề kháng của VSV
- Mức độ giảm *Bacillus subtilis*: $\geq 6 \log$
- Mức độ giảm nội độc tố: $\geq 3 \log$
- Tính F_H
- Kết quả ($SAL \leq 10^{-6}$)

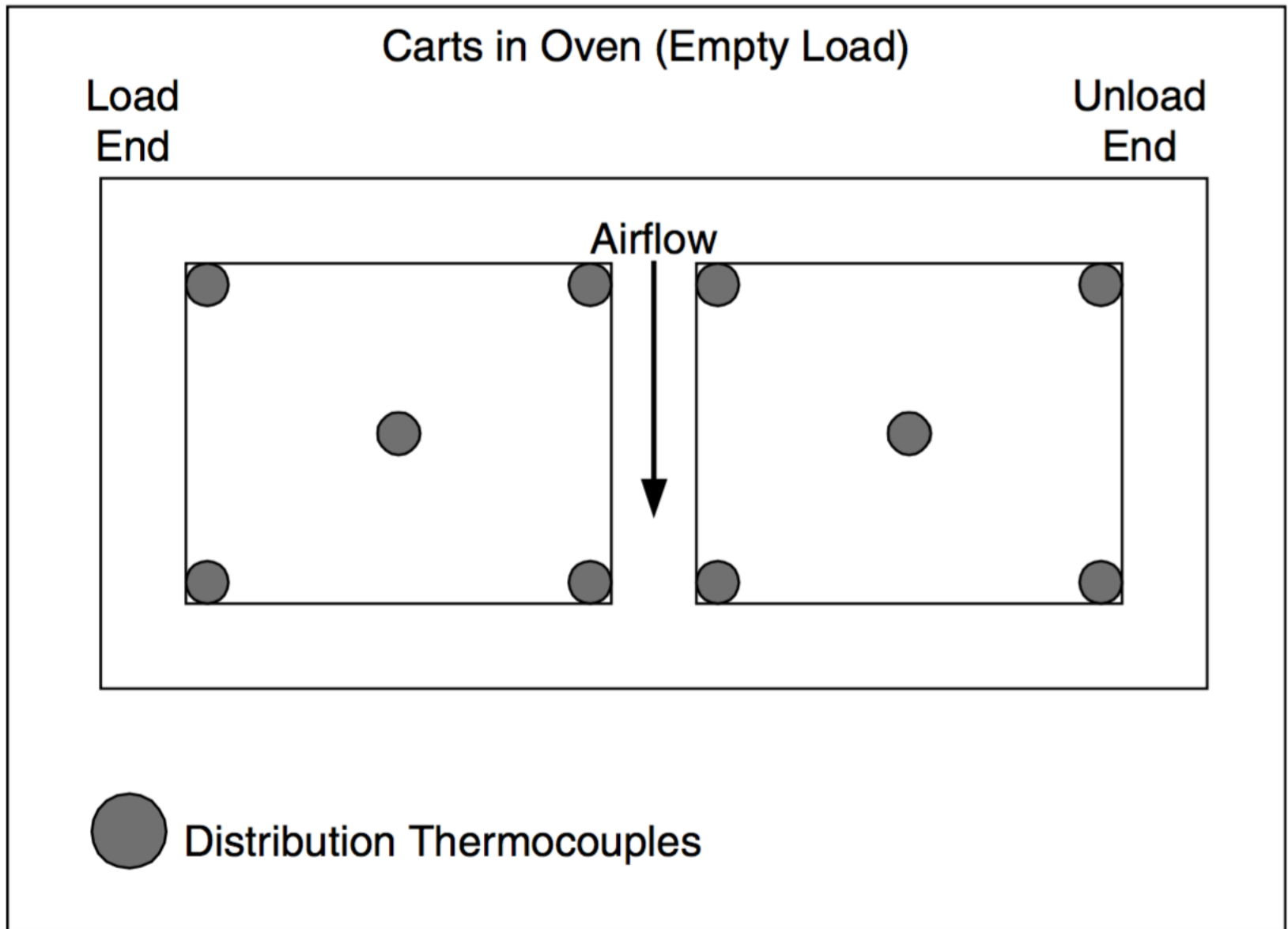


Figure 7 Drawing of empty oven with distribution thermocouples.

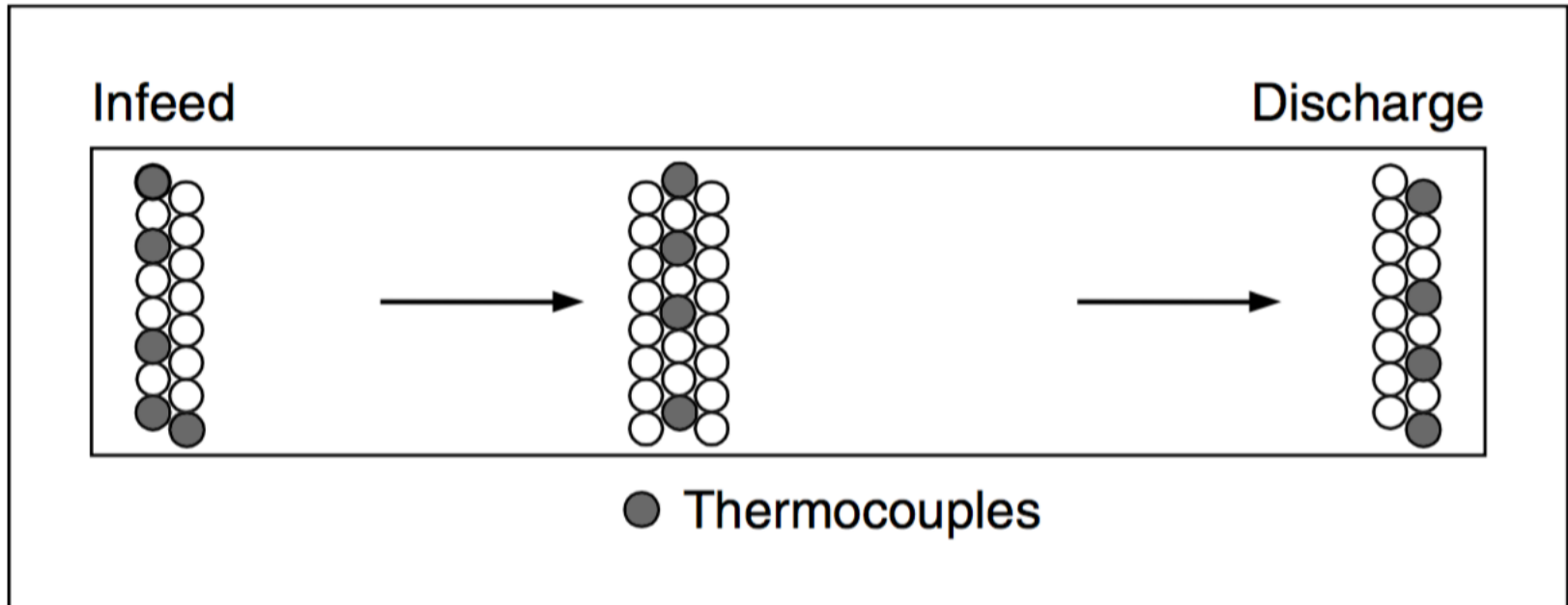


Figure 8 Drawing of empty tunnel with distribution thermocouples.

Thermocouples in Vials on Carts in Oven (Full Load)

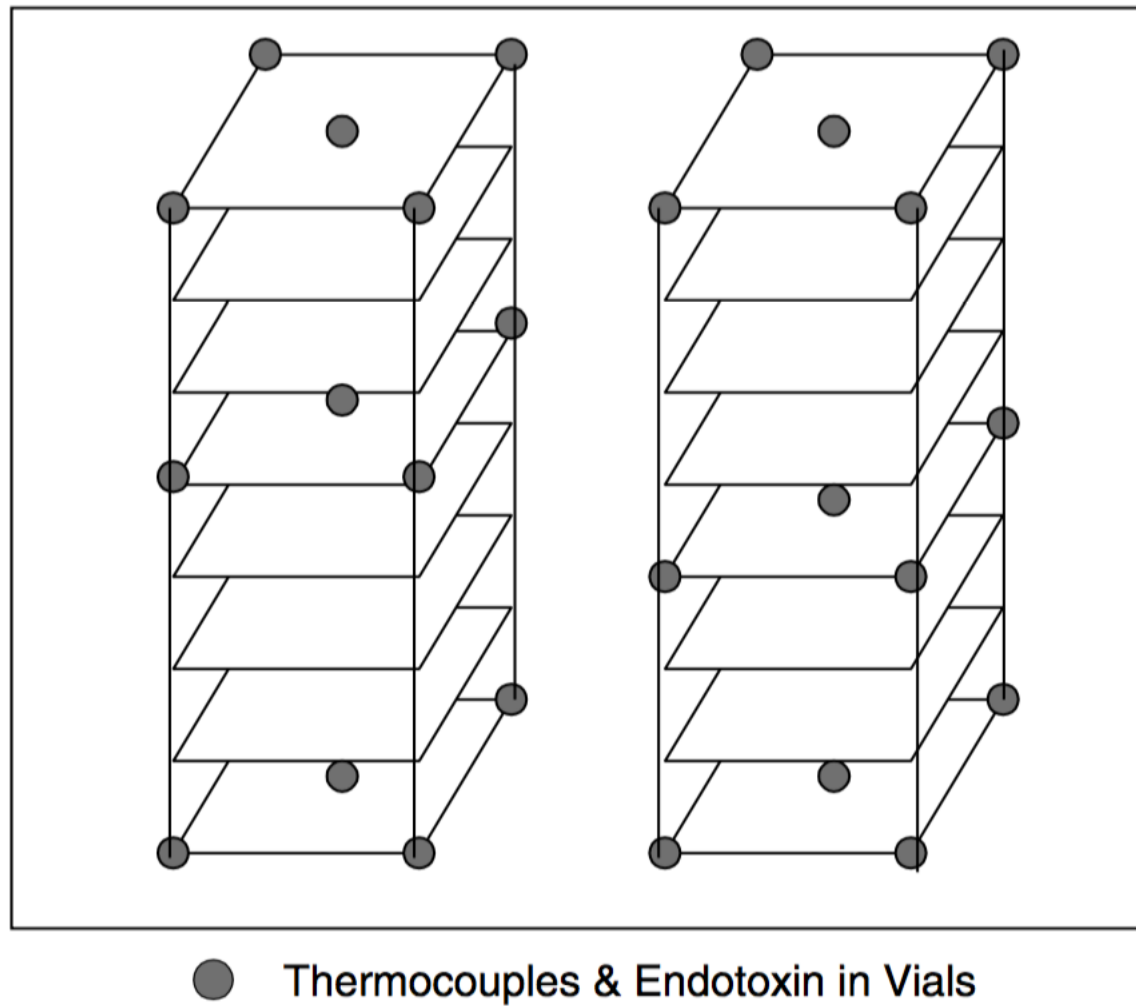
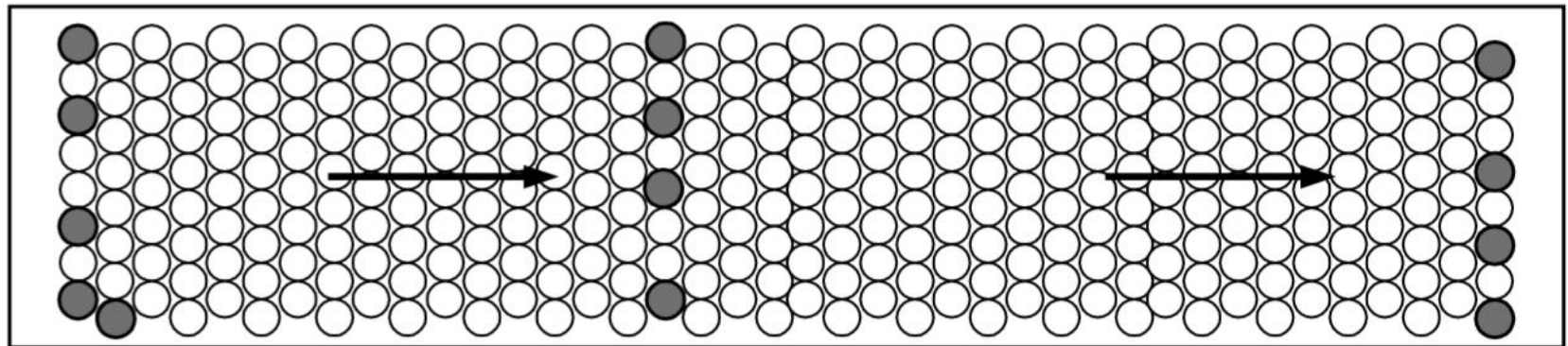


Figure 9 Drawing of loaded oven.

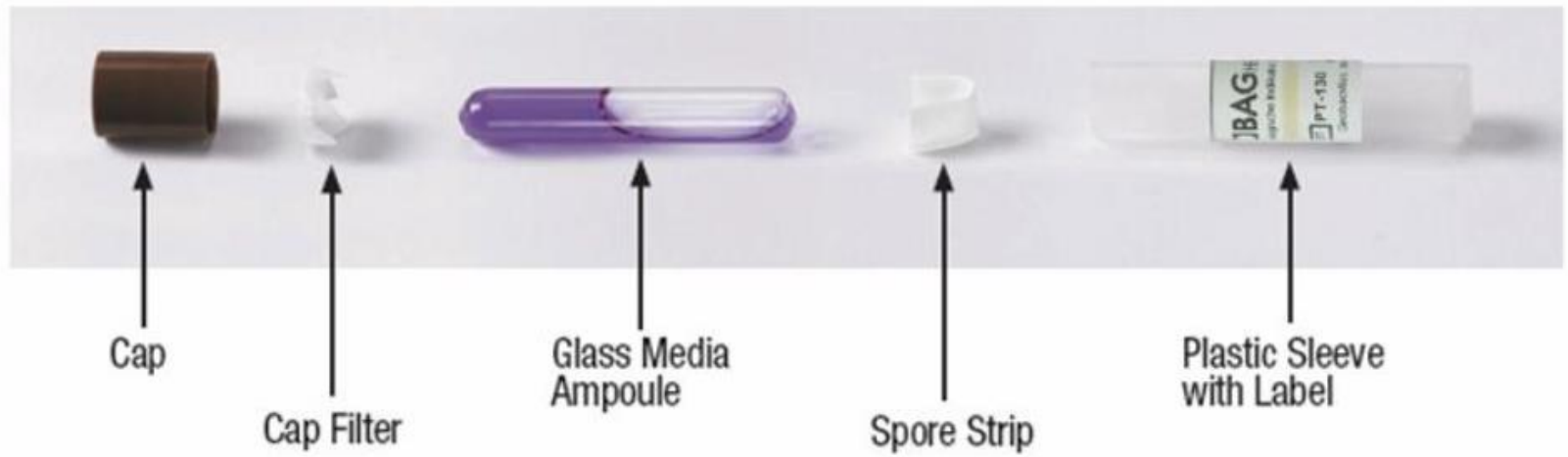
Infeed

Discharge



● Thermocouple & Endotoxin Vials

Figure 10 Drawing of loaded tunnel.







Endotoxin Challenge Vials™
Endotoxin Indicator for Depyrogenation

Buồng tiệt khuẩn dùng nhiệt khô

Phép thử	Giới hạn chấp nhận
Phân bố nhiệt độ (12 điểm, sau 60 phút)	250 – 270°C
Mức độ giảm <i>B. subtilis</i>	≥ 6 log
Mức độ giảm nội độc tố VK	≥ 3 log

Tiệt khuẩn dùng hơi nước

- **Mục đích: loại VSV.**
- **Ứng dụng: thuốc, dụng cụ, bao bì, dung môi dầu...**
- **Thiết bị: theo lô (nồi hấp), liên tục (băng chuyền) → Mô tả.**
- **Quy trình tiệt khuẩn:**
 - Sơ đồ bố trí vật cần tiệt khuẩn (vẽ) và **cảm biến nhiệt độ (thermocouples)**.
 - Mô tả + thông số cài đặt (nhiệt độ, thời gian, áp suất, thoát hơi, tốc độ băng chuyền...) và báo cáo giá trị thực tế (trước, trong, kết thúc tiệt khuẩn).
 - Phương pháp KS thông số QT.





Figure 1 Photo of sterilizer with a rotary mechanism. *Source:* Photo Provided by Fedegari Autoclavi SpA, Albuzzano, Italy.

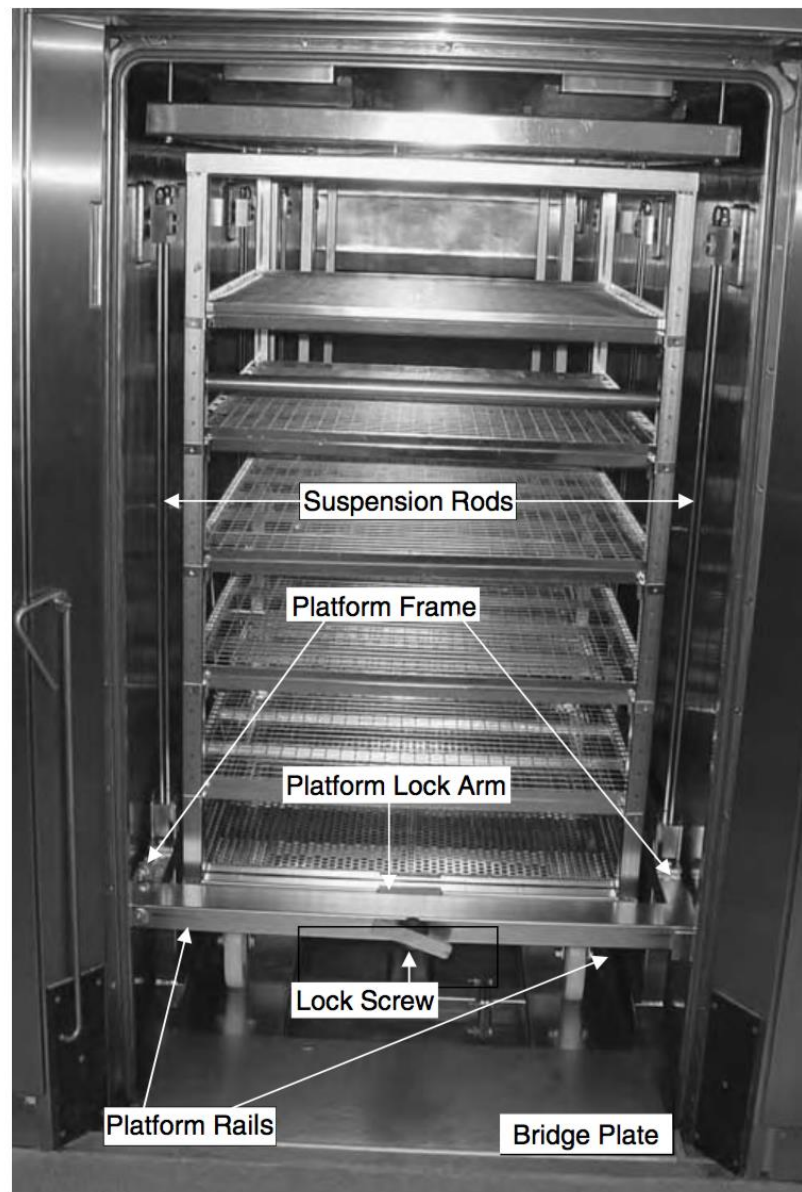


Figure 2 Photo of sterilizer with a shaking mechanism.

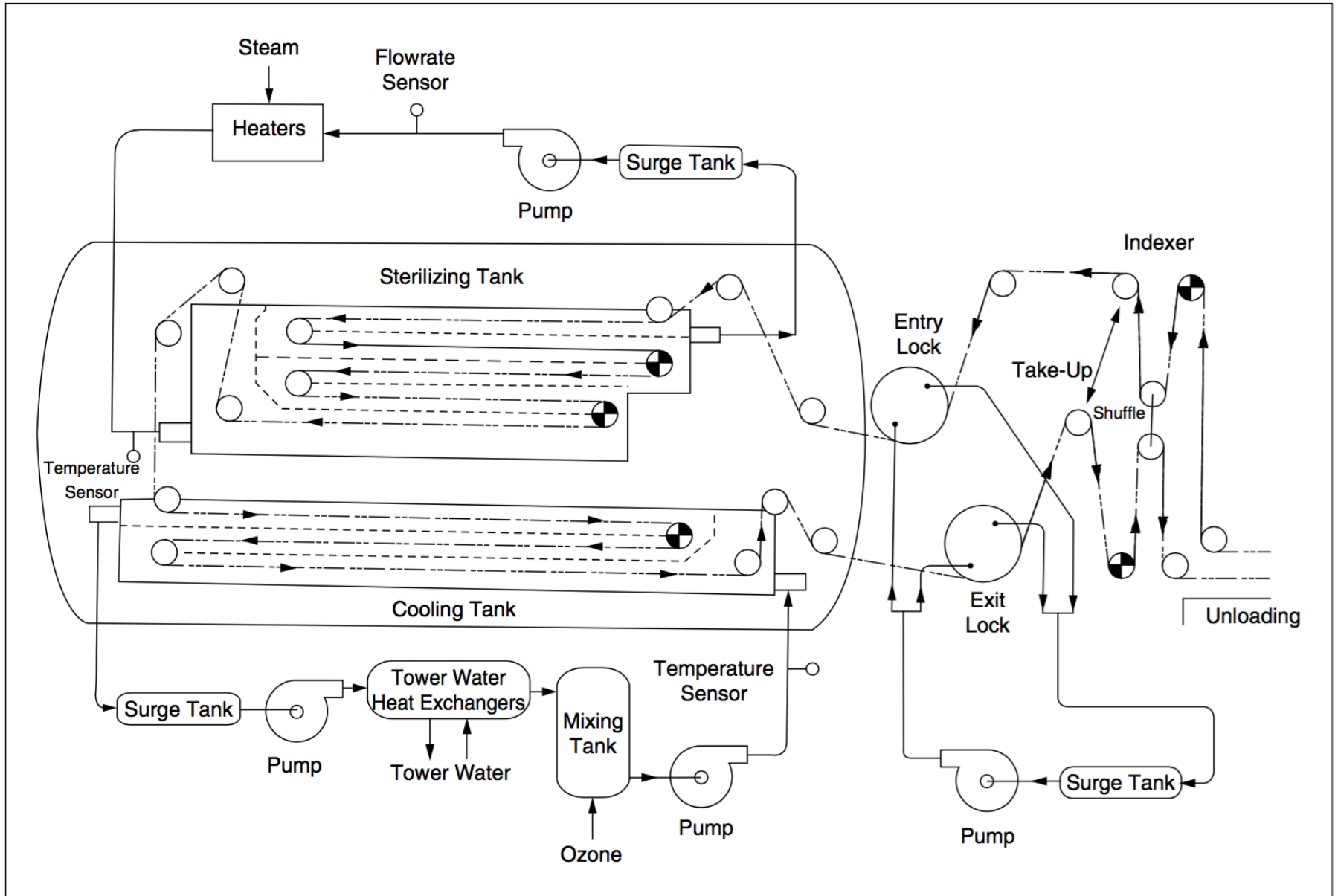


Figure 3 Schematic of a sterilizer for “continuous” processing of flexible containers.

Tiệt khuẩn dùng hơi nước

Thẩm định sự phân bố nhiệt (Heat distribution study):

- Ghi lại nhiệt độ min – max của cảm biến nhiệt độ (3 lần lặp lại liên tiếp)
- Sơ đồ bố trí cảm biến nhiệt độ (thermocouple).
- Tối thiểu 10 – 12 cảm biến nhiệt độ, **không cho vào giữa đồ vật cần tiệt khuẩn.**
- Dữ liệu ghi với khoảng cách 1 phút.
- Ít nhất 1 cảm biến nhiệt độ được đặt gần bộ kiểm soát nhiệt của thiết bị hoặc đường thoát hơi.
- Chú ý những “điểm lạnh” trong thiết bị.

Tiệt khuẩn dùng hơi nước

- Thẩm định sự truyền nhiệt (Heat penetration study):
 - Cảm biến nhiệt độ được **đặt vào giữa đồng vật cần tiệt khuẩn**.
 - Ít nhất 3 chỉ thị sinh học và cảm biến nhiệt độ được đặt quanh “điểm lạnh”.

Tiệt khuẩn dùng hơi nước

▣ Hiệu quả tiệt khuẩn trên VSV (Microbiological challenge study):

- Thông tin VSV
- CoA của chỉ thị (+ định tính, sự đề kháng, độ ổn định)
- Sự đề kháng của VSV
- Mức độ giảm *Bacillus subtilis*: $\geq 6 \log$
- Mức độ giảm nội độc tố: $\geq 3 \log$
- Tính F_0 (15 phút/121°C)
- Kết quả ($SAL \leq 10^{-6}$)

Tiệt khuẩn dùng hơi nước

- Ví dụ: một sản phẩm có chứa 100 bào tử VSV/1 đvđg được tiệt khuẩn; biết $D = 3,3$ phút và mong muốn $SAL = 10^{-6}$ (≤ 1 đv không vô khuẩn/1000000 đv):

$$F_0 = D_{121} \times (\log 10^2 - \log 10^{-6})$$

$$F_0 = 3,3 \times (2 - (-6)) = 26,4 \text{ (phút)}$$

Lethality in Steam Sterilization

Time (min)	Temperature (°C)	Lethality Rate min. at 121 °C
5	100	0,0080
6	103	0,0160
7	106	0,0320
8	109	0,0630
9	112	0,1260
10	115	0,2510
11	118	0,5010
12	121	1,0000
13	121	1,0000
14	121	1,0000
15	118	0,5010
16	115	0,2510
17	112	0,1260
18	109	0,0630
19	106	0,0320
20	103	0,0160
21	100	0,0080

Lựa chọn chỉ thị VSV

STT	Phương pháp tiệt khuẩn	Chỉ thị VSV
1.	Hơi nước (nồi hấp)	<i>B. steriothermophilus</i> spores <i>B. subtilis</i> var. <i>niger</i> spores <i>B. subtilis</i> , 5230 spores <i>B. coagulance</i> spores <i>Clostridium sporogenes</i> spores
2.	Nhiệt khô	<i>B. subtilis</i> var. <i>niger</i> spores <i>B. subtilis</i> , 5230 spores
3.	Ethylen oxyd	<i>B. subtilis</i> var. <i>niger</i> spores
4.	Bức xạ	<i>B. pumilus</i> spores <i>Micrococcus radiodurans</i> vegetative cells

AVERAGE VALUE OF D AND z FOR SOME TYPICAL MICROORGANISMS

Microorganism	D ₁₂₁ (minutes)	z (°C)
Clostridium botulinum	0.2	10
Geobacillus stearothermophilus	2.0	6
Bacillus subtilis	0.5	10
Bacillus megaterium	0.04	7
Clostridium sporogenes	0.8 - 1.4	13
Clostridium histolyticum	0.01	10

Tiệt khuẩn dùng hơi nước

- Air removal test (Bowie & Dick Type Test Pack for Pre-Vacuum Steam Sterilizers: 3,5 phút/134°C)
- Leak rate test (< 1 mm Hg/phút, 10 phút sau khi tiệt khuẩn)

A decorative graphic featuring a silver pen nib in the top-left corner, a horizontal white line intersecting a vertical white line, and two bright light flares. One flare is at the intersection of the lines on the left, and the other is in the bottom-right corner.

QTSX VÔ KHUẦN



ĐẶC ĐIỂM

- Thuốc & bao bì sơ cấp được tiệt khuẩn riêng.
- Không có giai đoạn tiệt khuẩn thành phẩm cuối cùng trong bao bì sơ cấp.
- Môi trường sx: yêu cầu & kiểm soát nghiêm ngặt.
- Nhiều biến số hơn QTSX có tiệt khuẩn cuối.
- Các bộ phận hợp thành thuốc thành phẩm được tiệt khuẩn theo các QT khác nhau (dd thuốc, thủy tinh, cao su...) → Mỗi QT được thẩm định riêng.
- Nhiều yếu tố nguy cơ.
- Thường chỉ sử dụng khi không thể tiệt khuẩn cuối.

CƠ SỞ VẬT CHẤT



Nhà xưởng

- Thiết kế, mức độ sạch...
- Isolators, critical area
- Màn lọc khí
- Thông số kiểm soát



NHÂN SỰ

-  **Training**
 -  **Qualification**
 -  **Monitoring**
- 



MÔ TẢ VĂN TẮT QTSX

- Thiết bị, vị trí đặt
- Sơ đồ QTSX
- Mô tả (+ thông số KT): chú ý pp tiết khuẩn và loại chất gây sốt.
- Giới hạn thời gian
- Giai đoạn trọng yếu
- CPPs, CQAs

NGHIÊN CỨU MÔ PHỎNG

Media fill (Broth fill) protocol

- Sử dụng môi trường sinh dưỡng VSV thay vào vị trí của thuốc.
 - Cho môi trường sinh dưỡng tiếp xúc với:
 - Thiết bị sx
 - Bao bì
 - Môi trường sx
- ➔ Mô phỏng quá trình tiếp xúc của thành phẩm thuốc.

NGHIÊN CỨU MÔ PHÒNG

Media fill (Broth fill) protocol

- **Số lượt tiến hành: ≥ 3 (nên ở 3 ngày khác nhau)**
- **Môi trường sinh dưỡng (thay thế cho thuốc):**
 - Cách chuẩn bị và tiêu chuẩn media.
 - Cho phép nhiều loại VSV phát triển.
 - VSV hiếu khí: Soybean Casein Digest Medium (SCD) also known as Tryptone Soya Broth (TSB).
 - VSV kỵ khí: Nitrogen environment fluid thioglycollate medium (FTM)
 - Phương pháp thử: tham khảo các DĐ.
 - Thời điểm lấy mẫu: đầu, giữa, cuối quy trình (< 100 cfu, vi khuẩn: 3 ngày, nấm mốc & men: 5 ngày)

NGHIÊN CỨU MÔ PHỎNG

Media fill (Broth fill) protocol

- **Số đơn vị đóng gói: 5000 – 10000 (nên > cỡ lô sx)**
- **Thể tích/khối lượng đóng:**
 - Không phải là thể tích/khối lượng thuốc.
 - Đủ để tiếp xúc với toàn bộ mặt trong bao bì và đủ phát hiện VSV phát triển.
 - Thể tích còn trống ~ 25% để có không khí cho VSV hiếu khí.
- **Tốc độ đóng (filling speed)**
- **Thời gian đóng (nếu quá dài: có thể thêm mẫu blank)**
- **Ca làm việc: như sx thực (nhân công, thiết bị...)**

NGHIÊN CỨU MÔ PHÒNG

Media fill (Broth fill) protocol

■ Hoạt động kiểm soát

■ Can thiệp (routine, non-routine (điều chỉnh kl/tt, ống vỡ...))

■ Phương pháp ủ:

- Bỏ ống/lọ vỡ, hỏng.

- Điều kiện (VD): 20 – 35°C/14 ngày (20 – 25°C/7 ngày, 30 – 35°C/7 ngày; đánh giá ở ngày thứ 3, 7, 10, 14.

- ½ số mẫu ở vị trí xuôi, ½ còn lại ở vị trí ngược.

■ Điều kiện chấp nhận: Không có VSV phát triển.

NGHIÊN CỨU MÔ PHỎNG

Media fill (Broth fill) protocol

Điều kiện chấp nhận (FDA):

Tổng số đơn vị	Số đơn vị bị nhiễm		
	0	1	2
< 5000	-	Tái thẩm định + kiểm tra	
5000-10000	-	Kiểm tra + làm lại (repeat media fill)	Tái thẩm định + kiểm tra
> 10000	-	Kiểm tra	Tái thẩm định + kiểm tra

**PHƯƠNG PHÁP
TIỆT KHUẨN ĐẶC BIỆT**

TIỆT KHUẨN BẰNG ETHYLEN OXYD

Thiết bị:

-  Buồng tiệt khuẩn
-  Thiết bị kiểm soát độ ẩm và khí

Thông số chu trình:

-  Nồng độ khí, thời gian, nhiệt độ, độ ẩm
-  Pp loại khí dư và xác định lượng khí tồn dư...
-  Phương pháp kiểm soát

Phương pháp phát hiện và kiểm soát VSV

Độ ổn định của đồ bao gói

TIỆT KHUẨN BẰNG BỨC XẠ

▣ Trang, thiết bị và quy trình:

- Trang, thiết bị
- Nguồn bức xạ, phương pháp chiếu, đo và kiểm soát liều bức xạ, bố trí vật cần tiệt khuẩn...

▣ Đóng gói sản phẩm

▣ Nghiên cứu đa liều: thấp – cao

▣ Phương pháp phát hiện và kiểm soát VSV

▣ Độ ổn định của đồ bao gói

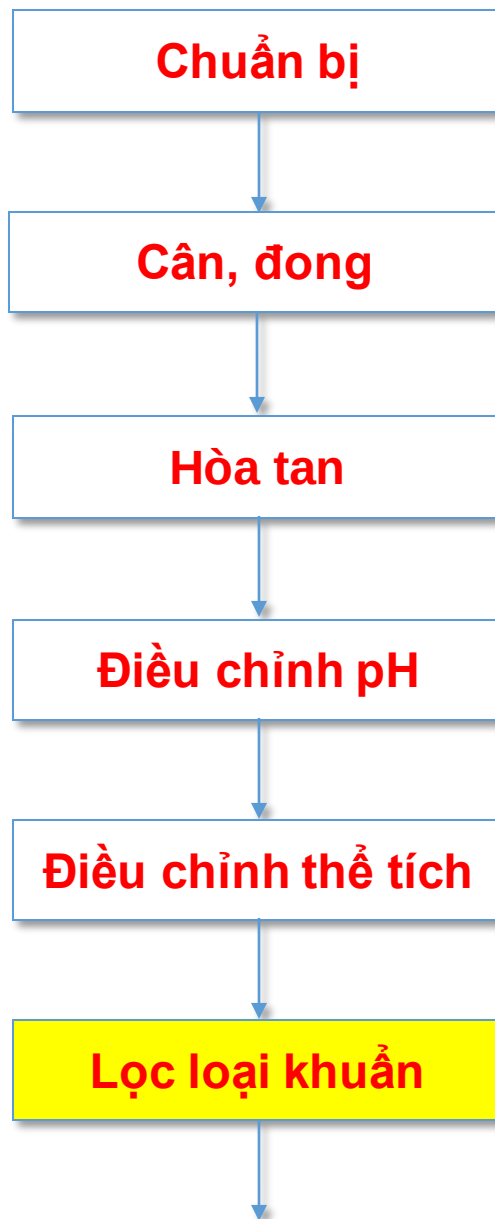
BUỒNG PHA CHẾ VÔ KHUẨN

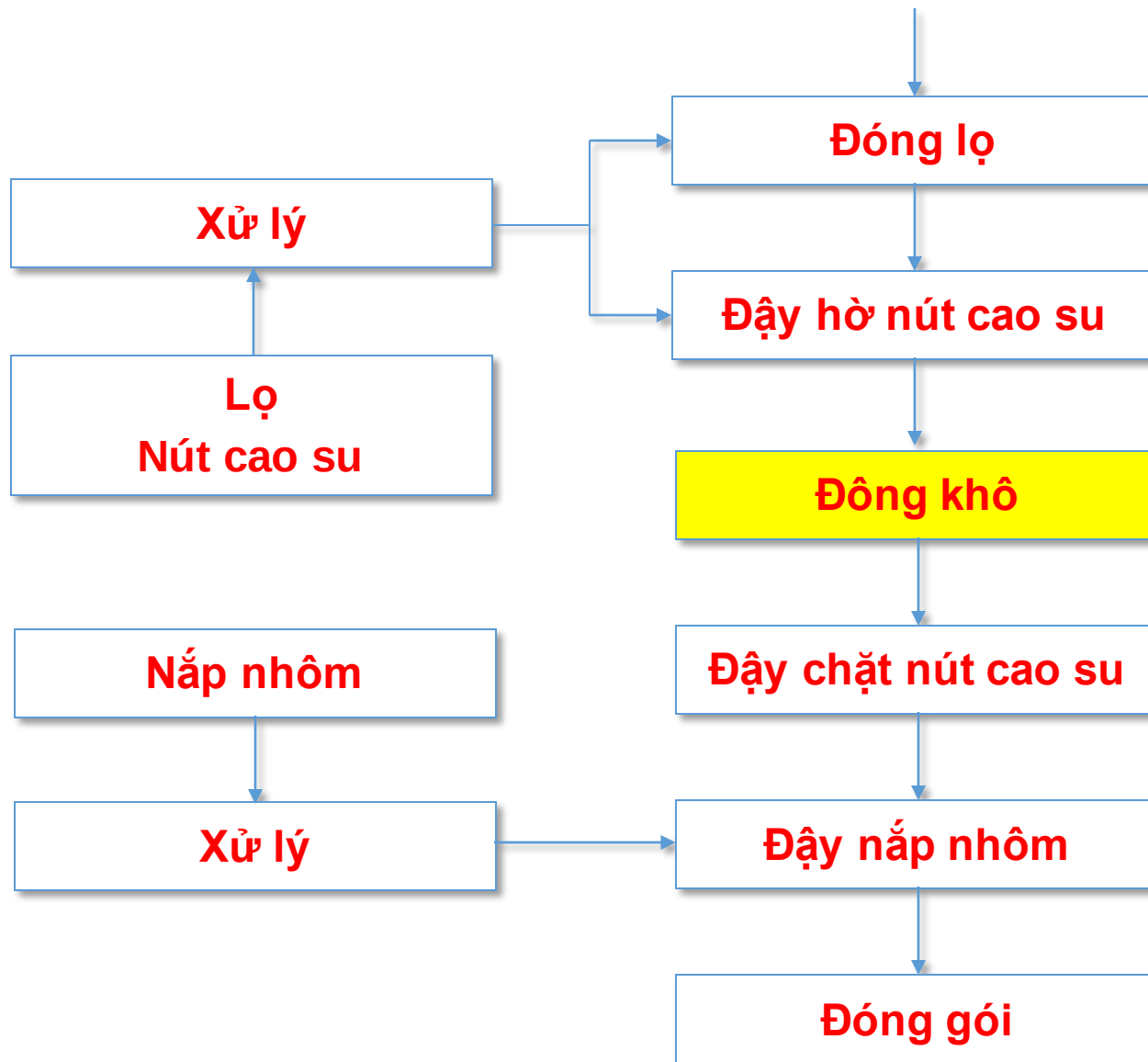
Phép thử	Giới hạn chấp nhận
Tốc độ dòng khí	$0,45 \pm 20\%$ m/s
Hướng dòng khí	Đồng nhất Không xoáy trộn
Rò rỉ màng lọc HEPA	DOP (Di-Octyl Phthalate) test: • $\leq 0,003\%$ (filter media) • 0 (mounting joints)
Tiểu phân lạ (không phải VSV)	$\geq 0,5 \mu\text{m}$: $\leq 3500/\text{m}^3$ $\geq 5,0 \mu\text{m}$: $\leq 1/\text{m}^3$
VSV	≤ 1 CFU/đĩa
Áp suất	10 – 20 mm cột nước

A decorative graphic featuring a pen nib in the top-left corner, a horizontal line intersecting a vertical line, and two bright light flares. The text is centered within a yellow rectangular box.

THUỐC TIÊM ĐÔNG KHÔ

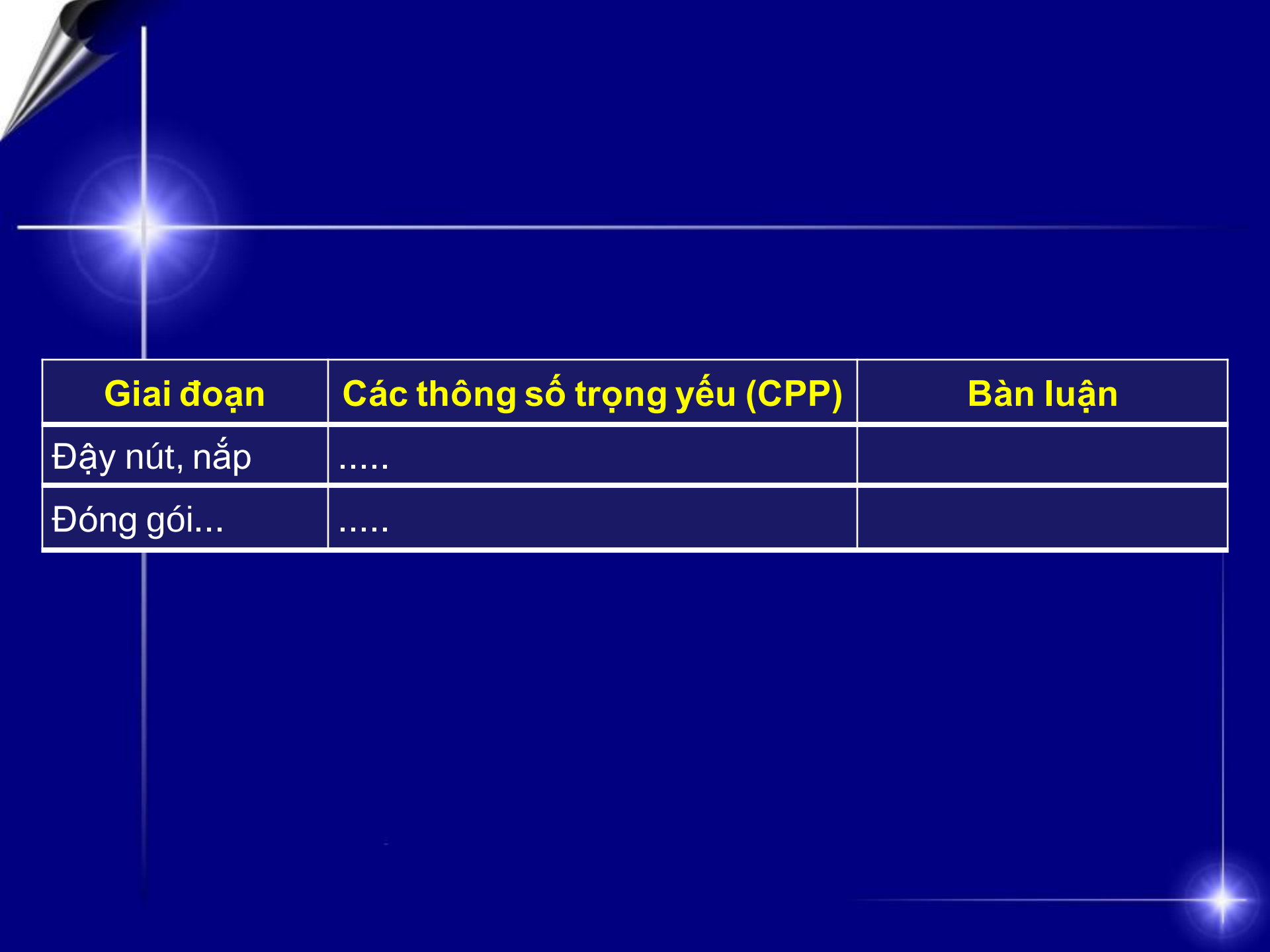
Các giai đoạn cơ bản và thông số KT trọng yếu:





Giai đoạn	Các thông số trọng yếu (CPP)	Bàn luận
Chuẩn bị	Phòng pha chế: nhiệt độ, độ ẩm, áp suất	
Xử lý bao bì	- Làm sạch - Tiệt khuẩn	
Cân, đóng	- Thiết bị - Sai lệch?	
Hòa tan	- Tốc độ khuấy - Thời gian khuấy - Nhiệt độ - Cỡ mẻ - Khí (N_2, CO_2...): áp suất, tốc độ, thời gian...	
Lọc	- Vật liệu lọc, cỡ lỗ lọc - Áp suất, tốc độ - Cỡ mẻ	
Đóng lọ Đậy hờ nắp	- Thể tích - Tốc độ - Nhiệt độ	

Giai đoạn		Các thông số trọng yếu (CPP)	Bàn luận
Đông khô	Đông lạnh	- Cỡ mẻ - Nhiệt độ (giá, buồng) - Tốc độ làm lạnh - Áp suất - Thời gian - Khoảng cách giữa các giá, lọ	
	Xử lý nhiệt	- Nhiệt độ (giá, buồng) - Thời gian	
	Sấy sơ cấp	- Nhiệt độ (giá, buồng) - Thời gian - Tốc độ sấy - Áp suất buồng ngưng	
	Sấy thứ cấp	- Nhiệt độ (giá, buồng) - Thời gian - Tốc độ sấy - Áp suất buồng ngưng	
	Lấy sản phẩm	- Tốc độ làm nguội - Nhiệt độ (giá, buồng) - Thời gian	



Giai đoạn	Các thông số trọng yếu (CPP)	Bàn luận
Đặt nút, nắp		
Đóng gói...		



Kế hoạch lấy mẫu và giới hạn chấp nhận

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận	Bàn luận
Chuẩn bị		Ghi chép: nhiệt độ, độ ẩm, áp suất... (bàn luận nếu sai lệch)	Đúng	
Cân đong		Ghi chép (bàn luận nếu sai lệch)	Đúng	
Xử lý bao bì	Hỗn hợp/ phân tầng (tùy pp xử lý)	- Hình thức - Tiểu phân - Độ vô khuẩn - Nội độc tố VK	Theo IPC	
Hòa tan	3 mẫu?	- Độ trong, màu - Độ đồng nhất? - ĐL - Tạp chất - pH - ASTT - Khác ($D: dm\uparrow, C_{\text{khí}}$)	Theo IPC	

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận	Bàn luận
Lọc	Màng lọc	- Tính toàn vẹn của màng (trước/sau lọc) - Hấp phụ, thôi chất - Hiệu quả lọc VSV	Theo IPC	
	3 mẫu	- Độ trong, màu - Độ đồng nhất? - ĐL - Tạp chất - pH - ASTT - Khác	Theo IPC	
Đóng lọ	10 mẫu?	- Hình thức - Thể tích	Theo IPC	
Đậy hờ nút	Phân tầng	Chiều cao	Theo IPC	

Giai đoạn	Kế hoạch lấy mẫu	Phép thử	Giới hạn chấp nhận	Bàn luận
Đông khô Đóng lọ Xiết nắp Đóng gói	Hỗn hợp	• Độ kín của lọ • Tính chất • Độ trong của dd pha lại • Thời gian hoà tan • Khối lượng • Đồng đều HL • Hàm lượng nước • ĐL • Tạp chất • pH • Độ vô khuẩn • Nội độc tố VK • Khác	Theo TC	
Đóng gói		• Hình thức • Số lượng • Nhãn • KN thành phẩm	Đúng Đạt	



❖ *Ngoài ra:*

- ❖ Thẩm định ảnh hưởng của thời gian lưu trữ
 - ❖ Nghiên cứu mô phỏng:
 - Đặt lọ mở trong buồng áp suất giảm.
 - Không làm đông lạnh lọ.
 - Giữ môi trường ở trạng thái hiếu khí.
- 

THẨM ĐỊNH TÍNH TOÀN VỆN CỦA BAO BÌ



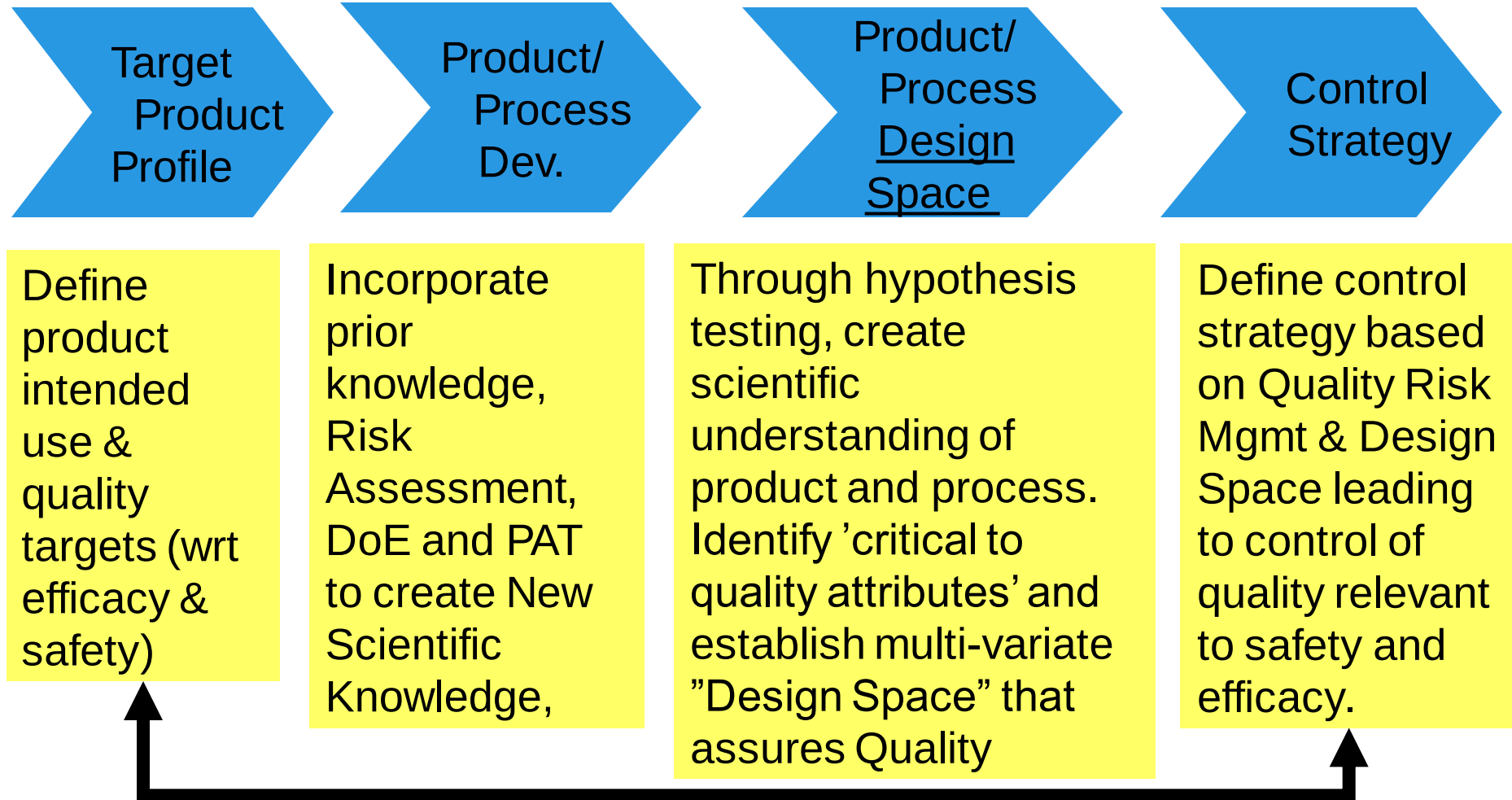


CHẤT LƯỢNG THEO THIẾT KẾ

(Quality by Design – QbD)

-  **ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development (Aug 2009)**
-  **ICH Q9 Quality Risk Management (Nov 2005)**
-  **ICH Q10 Pharmaceutical Quality System (June 2008)**
-  **ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) (May 2012)**

We have recognised Q8 encourages a new development paradigm – Quality by Design



Incremental steps



Pharmaceutical Development (Q8)

Past: Data transfer / Variable output

Present: Knowledge transfer / Science based / Consistent output

Quality Risk Management (Q9)

Past: Used, however poorly defined

Present: Opportunity to use structured process thinking

Pharmaceutical Quality Systems (Q10)

Past: GMP checklist

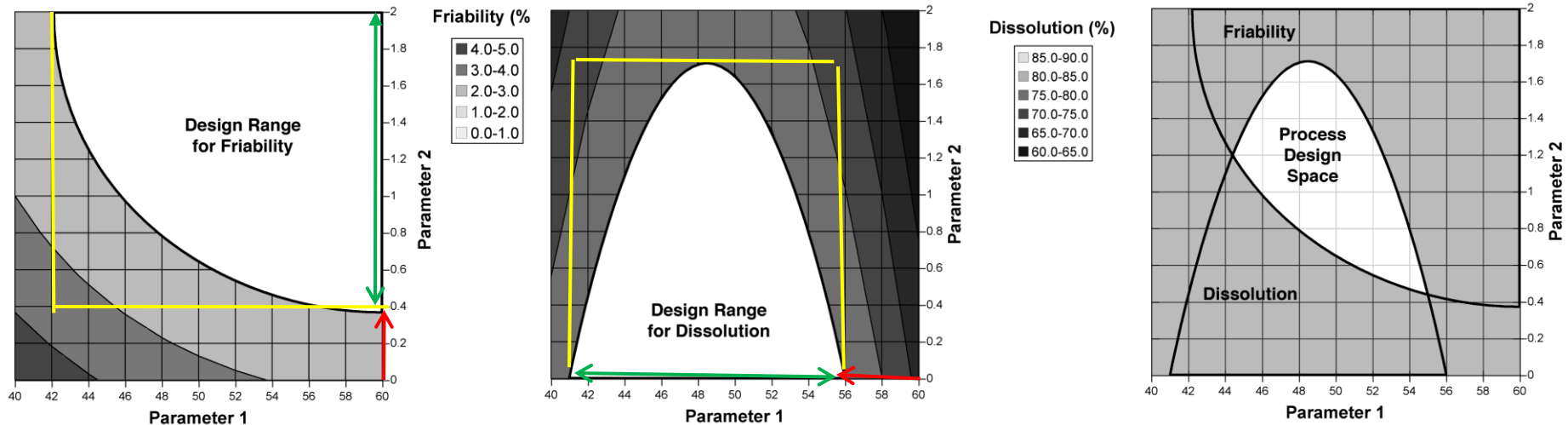
Future: Quality Systems across product life cycle

US-FDA's Quality-by-Design (QbD)

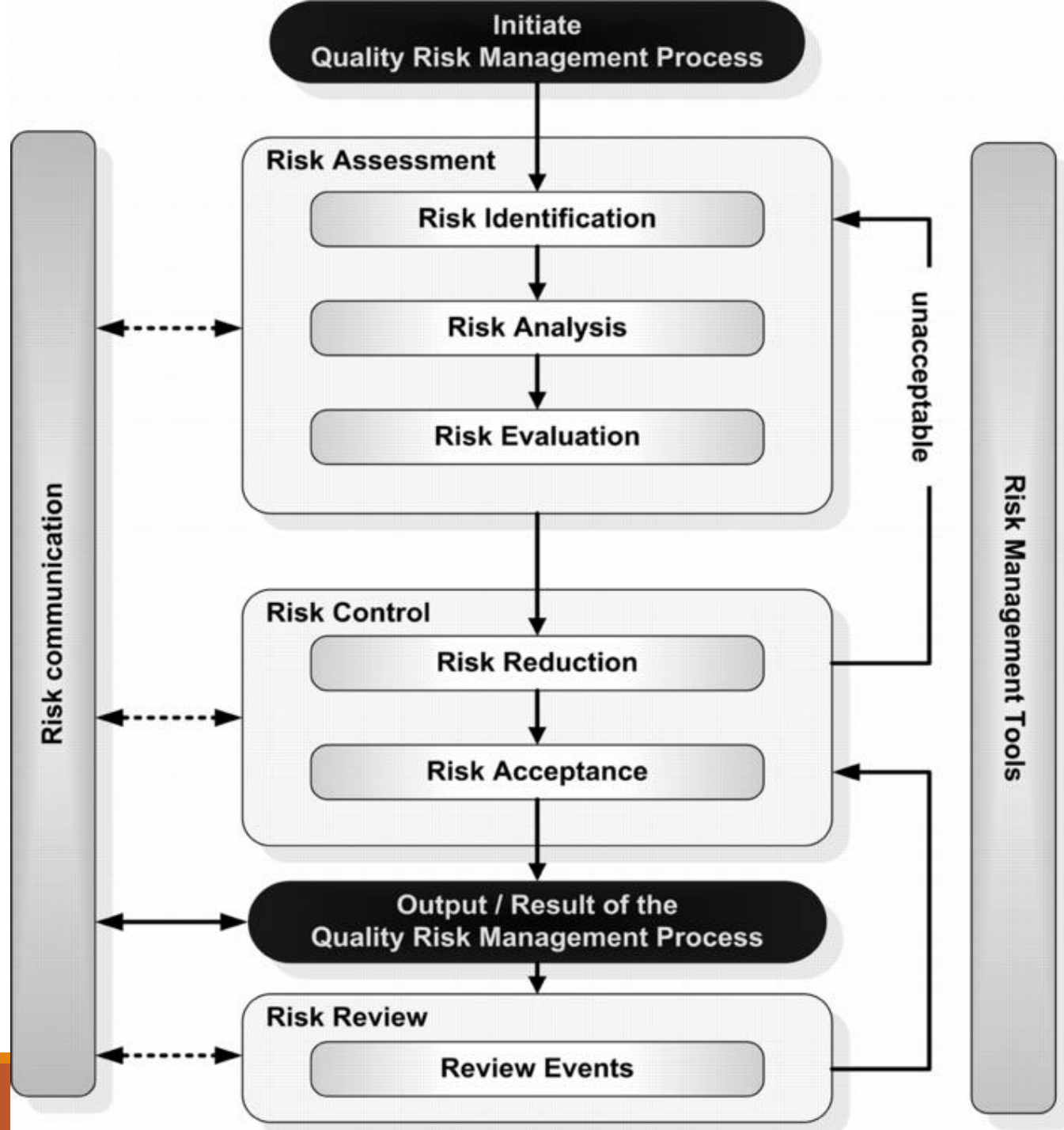
adapted from ICH guidance Q8 Pharmaceutical Development

- **Quality by Design** is a systematic approach to pharmaceutical development that leverages prior knowledge, statistical and mechanistic models, and quality risk management tools.
- **QbD**-based development includes:
 - Define the *quality target product profile (QTPP)*: desired product performance
 - Identify potential *critical quality attributes (CQAs)* of the drug product: measurable indicators of desired product performance
 - Design PRODUCT using **DOE**, prior knowledge and mechanistic understanding to model product composition to **CQAs**
 - Design PROCESS using **design space** models
 - quantifies relationship between material attributes and/or process parameters and **CQAs** with mathematical models.
 - Product and process understanding in combination with *quality risk management (QRM)* → appropriate control strategy

Design range and design space



Design space determined from the common region of successful operation ranges for multiple CQAs. The relations of two CQAs, i.e., friability and dissolution, to two interacting process parameters (e.g., impeller speed and spray rate) of a granulation operation are shown in Figures 1 and 2 (from left to right). Figure 3 shows the overlap of these regions and the maximum ranges of the potential design space.



So sánh QbM vs QbD

QbM (Quality by Measurement)	QbD (Quality by Design)
CL được đảm bảo qua kiểm soát, kiểm nghiệm	CL được tích hợp trong quá trình thiết kế CT và QT, dựa trên dữ liệu khoa học
Dữ liệu không có sự liên kết chặt chẽ, không cho thấy bức tranh chung sản phẩm	Dữ liệu chứa nhiều kiến thức và hiểu biết về CT và QTSX sản phẩm
TCCL dựa trên đánh giá các lô đã SX (batch history)	TCCL dựa trên hiệu quả của sản phẩm
QTSX ít thay đổi, không khuyến khích thay đổi	QTSX có thể thay đổi trong không gian thiết kế, cho phép SX liên tục
Chú ý vào độ tái lập (reproducibility)	Chú ý vào tính bền vững (robustness)

So sánh QbM vs QbD

Khía cạnh	Cách truyền thống	Theo QbD
Phát triển sản phẩm	Dựa vào kinh nghiệm 1 biến/1 lần	Có hệ thống, dựa trên hiểu biết về mối liên quan giữa đặc tính NL, thống số QT với CQAs Thiết kế TN đa biến Thiết lập không gian thiết kế Sử dụng công cụ PAT
QTSX	Không thay đổi Thẩm định dựa trên lô đầy đủ Chú ý vào tối ưu hóa và độ tái lập	Thay đổi trong không gian thiết kế Tiếp cận theo vòng đời sản phẩm (continuous process verification) Chú ý vào chiến lược kiểm soát (control strategy) và tính vững bền Sử dụng các pp thống kê

So sánh QbM vs QbD

Khía cạnh	Cách truyền thống	Theo QbD
KS quy trình	In-process test Phân tích ngoại tuyến (Offline analysis)	Công cụ PAT + feed forward & feedback controls Vận hành QT được giám sát liên tục → Cải tiến
TCCL thành phẩm	Phương tiện KN hàng đầu Dựa trên dữ liệu có sẵn của các lô	Là một phần của chiến lược kiểm soát chất lượng Dựa trên hiệu năng mong muốn của sản phẩm
Chiến lược KS chất lượng	Dựa trên việc KS CL của các sản phẩm trung gian và thành phẩm	Dựa trên KS nguy cơ Chất lượng được cải thiện
Quản lý vòng đời sf	Chủ động (giải quyết, xử lý vấn đề)	Dự phòng Liên tục cải tiến

Các giai đoạn của QbD

Stages:

-  Stage 1 – Process Design (PD)
-  Stage 2 – Process Qualification (PQ)
-  Stage 3 – Continued Process Verification (CPV)
→ Thay cho thẩm định QTSX

QbD trong hồ sơ ACTD

Giai đoạn	Tài liệu	Phần
1	Đặc tính dược chất tác động đến CQAs	P 2.2.1
	Đặc tính tá dược tác động đến CQAs	P 2.2.2
	Phát triển CT	P 2.3
	Phát triển QT (DoE, Design space)	P 2.4
2	Đề xuất Design space và kiểm soát các bước trọng yếu (lô TM)	P 3.2 & P. 3.3
	Chọn lọc QT	P 3.4
3	Chiến lược KS CL tổng quát	P 5.6

LỖI HAY GẶP TRONG THẨM ĐỊNH QTSX

- Báo cáo chưa đúng mẫu, thiếu thông tin.
- Thiếu/không xác định đúng bước/thông số/chỉ tiêu trọng yếu (ĐL bán thành phẩm...).
- Thiếu thông tin về lô SX, trang, thiết bị...
- Số liệu thẩm định không đầy đủ.
- Sử dụng NL ban đầu là bán thành phẩm → Thiếu thẩm định QTSX bán thành phẩm này.