Phụ lục XIII

HƯỚNG DẪN CỦA CƠ QUAN NĂNG LƯỢNG NGUYÊN TỬ QUỐC TẾ VÀ TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI VỀ CÁC THỰC HÀNH SẢN XUẤT TỐT ĐỐI VỚI CÁC SẢN PHẨM DƯỢC PHẨM PHÓNG XẠ

Mục lục

1. Phạm vi 2

2. Thuật ngữ 3

3. Hệ thống quản lý chất lượng 4

4. Đánh giá và thẩm định 6

5. Khiếu nại về sản phẩm 7

6. Thu hồi sản phẩm 7

7. Các hoạt động hợp đồng 7

8. Nhân sự và đào tạo 7

9. Cơ sở 8

10. Thiết bị 10

11. Nguyên liệu ban đầu 10

12. Tài liệu 11

13. Các thực hành tốt trong sản xuất 12

14. Các thực hành tốt trong đảm bảo chất lượng 12

15. Dán nhãn 13

Tài liệu tham khảo 14

Tài liệu tham khảo bổ sung 16

1. Phạm vi

Hướng dẫn này nhằm cung cấp các yêu cầu tối thiểu về thực hành tốt sản xuất (GMP) đối với các sản phẩm dược phẩm phóng xạ. Các nguyên tắc chính của GMP đã được mô tả chi tiết trong các hướng dẫn của WHO liên quan đến các sản phẩm dược phẩm cũng như trong các hướng dẫn dành cho các sản phẩm dược phẩm vô trùng.

Các quy trình cần thiết để sản xuất, bào chế và kiểm soát các sản phẩm dược phẩm phóng xạ phần lớn được xác định bởi bản chất của các sản phẩm này, phương pháp sản xuất và mục đích sử dụng của chúng. Các khuyến cáo trong hướng dẫn này áp dụng cho:

- Việc sản xuất, pha chế hoặc phối hợp dược phẩm phóng xạ tại các nhà thuốc phóng xạ trong bệnh viện, bao gồm các sản phẩm chẩn đoán và điều trị;
- Việc sản xuất hoặc pha chế dược phẩm phóng xạ tại các phòng dược phóng xạ tập trung;
- Việc sản xuất hoặc pha chế dược phẩm phóng xạ tại các trung tâm và viện nghiên cứu hạt nhân;
- Việc sản xuất dược phẩm phóng xạ bởi các nhà sản xuất công nghiệp;
- Việc sản xuất dược phẩm phóng xạ dựa trên máy cyclotron.

Phạm vi của hướng dẫn này không bao gồm:

- Việc phân phối dược phẩm phóng xạ (tức là việc lấy liều đơn cụ thể cho bệnh nhân từ lọ dược phẩm phóng xạ số lượng lớn);
- Việc pha chế dược phẩm phóng xạ được cơ quan quản lý phê duyệt (tức là việc sử dụng các bộ dụng cụ và máy phát được phê duyệt để sản xuất dược phẩm phóng xạ theo hướng dẫn của chủ sở hữu giấy phép lưu hành);
- Việc xử lý các sản phẩm dược phẩm phóng xạ sẵn sàng để sử dụng (ví dụ: tiếp nhận, bảo quản, kiểm định, v.v.);
- Sản xuất hoặc pha chế các hợp chất không phóng xạ, bao gồm các bộ dụng cụ không phóng xạ; hoặc
- Sản xuất các sản phẩm dược phẩm phóng xạ dùng trong nghiên cứu.

2. Thuật ngữ

Các định nghĩa được nêu dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ được sử dụng trong hướng dẫn này mà chưa được định nghĩa trong các cơ sở dữ liệu thuật ngữ và định nghĩa hiện có của WHO.

"Thấp nhất có thể đạt được một cách hợp lý"

ALARA là từ viết tắt của cụm từ "thấp nhất có thể đạt được một cách hợp lý" (as low as reasonably achievable), được sử dụng để định nghĩa nguyên tắc tối ưu hóa cơ bản của việc bảo vệ chống bức xạ. Nguyên tắc này được thực hiện dựa trên các nguyên tắc về thời gian, khoảng cách và che chắn, cũng như việc nhấn mạnh vào việc nâng cao nhận thức đầy đủ cho tất cả các bên liên quan.

Phân phối

Quá trình tạo ra liều đơn dành riêng cho bệnh nhân, bao gồm việc rút dược phẩm phóng xạ từ lọ dùng một lần hoặc lọ đa liều sang ống tiêm; pha loãng với chất pha loãng thích hợp nếu cần thiết; đo hàm lượng phóng xạ; và dán nhãn lên ống tiêm.

Thực hành tốt sản xuất (GMP) cho các sản phẩm dược phẩm phóng xạ

Thực hành sản xuất tốt (GMP) cho các sản phẩm dược phẩm phóng xạ là một tập hợp các quy trình, sử dụng quy trình có thể truy xuất nguồn gốc, nhằm đảm bảo các sản phẩm dược phẩm phóng xạ được sản xuất và kiểm soát một cách nhất quán theo các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng dự kiến, đồng thời được thiết kế để luôn tạo ra sản phẩm dược phẩm phóng xạ đạt yêu cầu. GMP nằm trong khuôn khổ của hệ thống quản lý chất lượng (QMS) tổng thể.

Sản xuất hoặc chế tạo

Trong phạm vi hướng dẫn này, các thuật ngữ này đề cập đến tất cả các hoạt động để tao thành sản phẩm dược phẩm phóng xạ thành phẩm, bao gồm việc mua nguyên liệu ban đầu, sản xuất, kiểm soát chất lượng, xuất xưởng và bảo quản dược phẩm phóng xạ.

Pha chế/chuẩn bị (preparation) hoặc hoàn nguyên kit (kit-reconstitution)

Trong phạm vi của hướng dẫn này, chuẩn bị/pha chế hoặc hoàn nguyên kit đề cập đến tất cả các quy trình được thực hiện theo hướng dẫn của chủ sở hữu giấy phép lưu hành, bao gồm việc thêm dung dịch đồng vị phóng xạ đã được cơ quan quản lý phê duyệt vào bộ kit lạnh đã được phê duyệt.

Bao bì sơ cấp

Bất kỳ vật liệu đóng gói nào tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm dược phẩm phóng xạ thành phẩm (tức là bao bì trực tiếp, chẳng hạn như lọ hoặc ống tiêm).

Kiểm soát chất lượng

Một tập hợp các thử nghiệm phân tích được thiết kế để chứng minh sự tuân thủ về chất lượng của nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian và sản phẩm dược phẩm phóng xạ thành phẩm với các thông số kỹ thuật đã định trước để chấp nhận chất lượng.

Hệ thống quản lý chất lượng

Một hệ thống phù hợp bao gồm cơ cấu tổ chức, quy trình, quy trình, nguồn lực và các hành động có hệ thống cần thiết để đảm bảo sự tin tưởng đầy đủ rằng sản phẩm hoặc dịch vụ dược phẩm phóng xạ sẽ đáp ứng các yêu cầu chất lượng đã đề ra.

Pha chế dược phẩm phóng xạ/bào chế dược phóng xạ

Thuật ngữ này đề cập đến việc sản xuất dược phẩm phóng xạ không có giấy phép lưu hành nhưng theo đơn đặt hàng dành cho một hoặc một số bệnh nhân cụ thể từ bác sĩ được chứng nhận/đủ điều kiện hành nghề y học hạt nhân. Ở các khu vực khác nhau trên thế giới, hoạt động này cũng có thể được gọi là "pha chế nội bộ", "sản xuất nội bộ" hoặc "pha chế tại bệnh viện".

Sản phẩm dược phẩm phóng xạ

Bất kỳ sản phẩm dược phẩm nào, khi sẵn sàng để sử dụng, chứa một hoặc nhiều hạt nhân phóng xạ (đồng vị phóng xạ) được đưa vào với mục đích y tế.

Bao bì thứ cấp

Hộp chứa được che chắn, bao bọc bên ngoài bao bì chính.

3. Hệ thống quản lý chất lượng

3.1. Cần có một hệ thống quản lý chất lượng (QMS) bao gồm cơ cấu tổ chức, mô tả công việc, quy trình, thủ tục, nguồn lực và các hành động cần thiết để đảm bảo sự tin cậy đầy đủ rằng sản phẩm hoặc dịch vụ dược phẩm phóng xạ sẽ đều đặn mang lại sản phẩm có chất lượng như mong muốn.

3.2. Các nguyên tắc quản lý rủi ro cần được áp dụng trong việc thiết lập, triển khai và quản lý Hệ thống Quản lý Chất lượng (QMS) và Thực hành tốt sản xuất (GMP).

3.3. Việc đánh giá rủi ro phải bao gồm việc xác định và đánh giá kỹ lưỡng tất cả các rủi ro có thể xảy ra liên quan đến quy trình sản xuất, đồng thời phải xác định các biện pháp kiểm soát nhằm giảm thiểu những rủi ro đó xuống mức chấp nhận được.

3.4. Việc đánh giá rủi ro và các biện pháp kiểm soát rủi ro phải tương xứng với mức độ phức tạp của rủi ro đã được xác định. Do dược phẩm phóng xạ khác biệt đáng kể so với các loại thuốc "truyền thống", cả về đặc tính lẫn quy trình sản xuất, các yêu cầu GMP áp dụng cho việc sản xuất dược phẩm "truyền thống" thường có thể khác với các yêu cầu áp dụng cho việc sản xuất các sản phẩm dược phẩm phóng xạ.

3.5. Các đặc tính riêng của dược phẩm phóng xạ thường bao gồm những điều sau:

- Chuỗi phân phối đơn giản, với việc giao sản phẩm thành phẩm trực tiếp từ nhà sản xuất đến khoa y học hạt nhân;
- Kích thước lô nhỏ;
- Thời hạn sử dụng hạn chế, từ vài phút đến vài ngày; và
- Một mẫu kiểm soát chất lượng (QC) đại diện cho toàn bộ lô hàng.

Ngoài ra:

- Các dược phẩm phóng xạ chẩn đoán thường có khả năng gây ra tác dụng dược lý hoặc độc tính thấp, do liều lượng được sử dụng rất nhỏ; và
- Các dược phẩm phóng xạ thường được sử dụng trước khi hoàn tất tất cả các thử nghiệm QC. Các thử nghiệm như kiểm tra vô trùng, xác định hàm lượng endotoxin và độ tinh khiết của đồng vị phóng xạ có thể cần được thực hiện sau khi sản phẩm được xuất xưởng. Do đó, việc áp dụng GMP là rất cần thiết để giảm thiểu các rủi ro tiềm ẩn đối với chất lượng mà các thử nghiệm QC trước khi xuất xưởng có thể không phát hiện được.

3.6. Việc đánh giá rủi ro cần bao quát bản chất đặc thù của các chất này, với các biện pháp kiểm soát được điều chỉnh phù hợp với quy trình sản xuất thực tế, bản chất của chính dược phẩm phóng xạ, mức độ rủi ro liên quan và chỉ định lâm sàng. Việc bào chế và kiểm soát các chất này phải tuân thủ các quy định an toàn bức xạ quốc gia hiện hành và dựa trên các nguyên tắc ALARA *(4, 5)* (xem Thuật ngữ)

4. Đánh giá và thẩm định

4.1. Cần tiến hành đánh giá thiết bị và dụng cụ cũng như thẩm định quy trình.

4.2. Các hoạt động đánh giá và thẩm định cần được lập kế hoạch, tổ chức và ghi chép lại.

4.3. Việc đánh giá cơ sở, tiện ích, thiết bị và dụng cụ phải chứng minh rằng chúng đã được thiết kế, lắp đặt, vận hành và đạt hiệu năng (tùy trường hợp áp dụng) theo các yêu cầu của GMP và phù hợp với mục đích sử dụng dự kiến.

4.4. Phạm vi của các hoạt động đánh giá và thẩm định phải tuân theo phương pháp tiếp cận dựa trên rủi ro, có tính đến mức độ phức tạp và các khía cạnh quan trọng của việc sản xuất dược phẩm phóng xạ dự kiến.

4.5. Cần thiết lập lịch trình bảo trì phòng ngừa theo kế hoạch. Các quy trình và hồ sơ cần được lập và lưu trữ đầy đủ.

4.6. Phải có lịch trình hiệu chuẩn và kiểm định định kỳ. Các quy trình và hồ sơ cần được lập và lưu trữ đầy đủ.

4.7. Việc thẩm định quy trình phải được thực hiện sau khi tất cả các hoạt động đánh giá và thẩm định khác đã được hoàn thành thành công.

4.8. Việc thẩm định quy trình phải được thực hiện trên một số lượng thích hợp các mẻ chế phẩm, hoặc các lô chế phẩm, của dược phẩm phóng xạ dự kiến, tuân theo cùng các quy trình, bao quát phạm vi kích thước mẻ dự kiến và với các thông số kỹ thuật về sản xuất và chất lượng tương tự như các mẻ sản xuất thường xuyên dự kiến. Số lượng mẻ và phạm vi kích thước mẻ phải được xác định trước như một phần của đánh giá rủi ro được thực hiện trước khi xác nhận quy trình.

4.9. Việc thẩm định quy trình vệ sinh cần đặc biệt tập trung vào các bề mặt tiếp xúc trực tiếp với người vận hành hoặc với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian và thành phẩm.

4.10. Các quy trình phân tích không thuộc dược điển phải được xác nhận. Các quy trình phân tích theo dược điển phải được xác minh về tính phù hợp trong điều kiện thực tế. Việc này phải được lập tài liệu và lưu trữ hồ sơ đầy đủ.

4.11. Có thể tuân theo các nguyên tắc chung về việc thẩm định quy trình phân tích (6, 7); tuy nhiên, cần xem xét bản chất đặc thù của phóng xạ và thực hiện các điều chỉnh cụ thể khi cần thiết (7).

4.12. Việc tái thẩm định một số quy trình nhất định (ví dụ: mô phỏng quy trình vô trùng) cần được thực hiện định kỳ, theo đúng quy trình bằng văn bản. Việc đánh giá lại thiết bị cần được xem xét khi thích hợp, ví dụ như trong trường hợp có những thay đổi đáng kể và/hoặc sai lệch.

4.13. Các hoạt động đánh giá và thẩm định cũng như kết quả thu được, bao gồm cả trách nhiệm của nhân viên, đều phải được ghi chép lại. Các hồ sơ tài liệu phải được lưu giữ.

4.14. Các quy trình và các thủ tục cũng cần được thẩm định, tùy theo từng trường hợp cụ thể.

5. Khiếu nại về sản phẩm

5.1. Phải có quy trình bằng văn bản để xử lý và điều tra các khiếu nại về sản phẩm.

5.2. Quy trình này phải mô tả các hành động cần thực hiện trong trường hợp có khiếu nại.

6. Thu hồi sản phẩm

6.1. Cần có quy trình bằng văn bản để thu hồi sản phẩm dược phẩm phóng xạ khi cần thiết.

6.2. Vì việc trả lại các sản phẩm phóng xạ thường không khả thi, mục đích chính của quy trình thu hồi các sản phẩm dược phẩm phóng xạ nên là ngăn chặn việc sử dụng chúng chứ không phải là việc trả lại thực tế. Nếu cần thiết, việc trả lại các sản phẩm phóng xạ phải được thực hiện theo các quy định vận chuyển quốc gia và, nếu có, các quy định vận chuyển quốc tế (8).

7. Các hoạt động hợp đồng

Các nhà thầu phải được đánh giá và thẩm định theo một quy trình bằng văn bản. Phải lưu giữ hồ sơ. Trách nhiệm của mỗi bên phải được mô tả rõ ràng trong một thỏa thuận bằng văn bản.

8. Nhân sự và đào tạo

8.1 Cơ sở sản xuất phải có đủ số lượng nhân viên để thực hiện các hoạt động dự kiến.

8.2 Trách nhiệm giao cho bất kỳ cá nhân nào cũng không được quá rộng đến mức gây ra rủi ro gia tăng đối với chất lượng sản phẩm.

8.3 Cơ sở sản xuất và nhân viên của cơ sở này phải chịu sự giám sát của một hoặc nhiều người chịu trách nhiệm, những người này phải có trình độ và kinh nghiệm phù hợp theo quy định của pháp luật quốc gia.

8.4 Nhân viên phải có trình độ chuyên môn, đào tạo và kinh nghiệm phù hợp với trách nhiệm và mô tả công việc của họ.

8.5 Nhân viên phải được đào tạo về GMP, các quy trình và các nội dung liên quan đến việc chuẩn bị và kiểm soát các sản phẩm dược phẩm phóng xạ.

8.6 Cần tuân thủ chương trình đào tạo bằng văn bản. Các chủ đề cũng nên bao gồm việc xử lý vật liệu phóng xạ và an toàn. Nhân viên cần tham gia các khóa học định kỳ và được đào tạo để cập nhật những tiến bộ mới nhất trong lĩnh vực của mình.

8.7 Việc đào tạo và đánh giá sau đào tạo phải được ghi chép lại. Các hồ sơ phải được lưu giữ.

8.8 Tất cả nhân viên xử lý vật liệu phóng xạ phải được theo dõi để phát hiện khả năng nhiễm tạp và phơi nhiễm phóng xạ.

8.9 Nhân viên làm việc trong khu vực sạch phải tuân thủ tốt các quy tắc vệ sinh cá nhân. Họ phải báo cáo bất kỳ tình trạng sức khỏe cá nhân nào có thể ảnh hưởng xấu đến sản phẩm.

9. Cơ sở

9.1. Cơ sở vật chất phải được bố trí, thiết kế, xây dựng, cải tạo và bảo trì sao cho phù hợp với các hoạt động sẽ được thực hiện. Các phòng thí nghiệm xử lý vật liệu phóng xạ phải được thiết kế phù hợp. Cần xem xét các yếu tố như bảo vệ chống bức xạ, tuân thủ nguyên tắc ALARA, mức độ sạch cao và các biện pháp kiểm soát phù hợp để giảm thiểu nguy cơ nhiễm bẩn vi sinh vật.

9.2. Hệ thống chiếu sáng, sưởi ấm, thông gió và điều hòa không khí (HVAC) phải được thiết kế để duy trì nhiệt độ và độ ẩm tương đối phù hợp khi cần thiết, nhằm đảm bảo hiệu suất thiết bị, bảo quản vật liệu, an toàn và sự thoải mái cho nhân viên.

9.3. Các cơ sở phải được bảo trì đúng cách. Cần thực hiện các biện pháp phòng ngừa đặc biệt để đảm bảo rằng các hoạt động sửa chữa và bảo trì cơ sở không

làm ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm. Phải có không gian đủ rộng để thực hiện các hoạt động, đảm bảo quy trình làm việc hiệu quả, giao tiếp hiệu quả và giám sát tổng thể. Các cơ sở cũng phải được thiết kế sao cho giảm thiểu nguy cơ xâm nhập của côn trùng, sâu bọ và động vật gây hại.

9.4. Các bề mặt bên trong (tường, sàn và trần) phải nhẵn, không thấm nước và không có vết nứt. Chúng không được bong tróc các hạt bụi và phải dễ lau chùi và khử trùng.

9.5. Nên tránh lắp đặt cống thoát nước ở mọi nơi có thể và không được có cống thoát nước trong phòng sạch. Trong trường hợp cần thiết phải lắp đặt cống thoát nước, chúng phải được thiết kế phù hợp.

9.6. Không nên đặt bồn rửa trong các khu vực sạch.

9.7. Các đường ống và van phải được đánh dấu, thiết kế và bố trí phù hợp để tạo điều kiện thuận lợi cho việc làm sạch và khử trùng. Các bộ lọc thông gió phải được kiểm soát phù hợp.

9.8. Các điểm tiếp cận khu vực kỹ thuật (ví dụ: phòng để tiếp cận phía sau các hot cells) phải được bố trí sao cho giảm thiểu tối đa việc nhân viên bảo trì và kỹ thuật đi vào các khu vực sản xuất (sạch).

9.9. Hệ thống HVAC và thiết kế dải áp suất cho các khu vực khác nhau cần được thiết kế và bảo trì phù hợp, nhằm giảm thiểu rủi ro ô nhiễm sản phẩm và bảo vệ nhân viên khỏi nguy cơ phơi nhiễm bức xạ. Sự chênh lệch áp suất cần được kiểm soát, giám sát và ghi chép. Cần áp dụng các biện pháp kiểm soát phù hợp để đảm bảo việc chứa đựng các khí và hơi phóng xạ.

9.10. Phải kiểm soát và giám sát hiệu quả việc phát thải khí phóng xạ, nhằm giảm thiểu rủi ro phơi nhiễm bức xạ không cần thiết đối với nhân viên và môi trường xung quanh. Phải lắp đặt hệ thống báo động.

9.11. Khí phóng xạ phải được loại bỏ thông qua các thiết bị xử lý không khí riêng biệt được trang bị các bộ lọc thích hợp trước khi được thải ra ngoài. Hiệu suất của các thiết bị này phải được kiểm tra thường xuyên. Không được phép tái tuần hoàn không khí bị ô nhiễm phóng xạ.

9.12. Tất cả các hoạt động như xử lý, lưu trữ và phân phối vật liệu và sản phẩm, cũng như xử lý chất thải, phải được thực hiện tuân thủ các quy định và hướng dẫn quốc gia.

9.13. Cần sử dụng một khu vực chuyên dụng với thiết bị phù hợp để sản xuất bất kỳ sản phẩm dược phẩm phóng xạ nào liên quan đến máu hoặc huyết tương của con người.

9.14. Các phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất.

10. Thiết bị

10.1. Thiết bị phải được đánh giá phù hợp với mục đích sử dụng dự kiến, bao gồm các yêu cầu kỹ thuật của người dùng, thẩm định thiết kế (DQ) (nếu có), thẩm định lắp đặt (IQ), thẩm định vận hành (OQ) và thẩm định hiệu năng (PQ). Thiết bị và dụng cụ, tùy theo từng trường hợp, phải được hiệu chuẩn và bảo trì. Cần xem xét việc giảm thiểu rủi ro nhiễm bẩn sản phẩm, giảm thiểu rủi ro phơi nhiễm bức xạ cho nhân viên và tối ưu hóa yếu tố công thái học, nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho việc vận hành, bảo trì và vệ sinh thiết bị. Các hồ sơ phải được lưu giữ (9).

10.2. Các hoạt động bảo trì, chứng nhận và hiệu chuẩn thiết bị phải được ghi chép và lưu giữ hồ sơ.

10.3. Các hệ thống máy tính, chẳng hạn như các hệ thống điều khiển thiết bị, phải được đưa vào quá trình thẩm định.

10.4. Máy hiệu chuẩn liều (còn gọi là máy đo hoạt độ) phải được chứng nhận bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn tham chiếu phù hợp. Nếu không có tiêu chuẩn tham chiếu được cơ quan quốc gia công nhận, có thể sử dụng các khuyến nghị của nhà sản xuất máy hiệu chuẩn liều hoặc các tài liệu đã công bố khi quyết định cài đặt phù hợp.

11. Nguyên liệu ban đầu

11.1. Nguyên liệu ban đầu cần có chất lượng phù hợp để sản xuất dược phẩm phóng xạ. Cần thiết lập các quy trình bằng văn bản về việc chấp nhận nguyên liệu đối với các nguyên liệu ban đầu sẽ được sử dụng trong sản xuất dược phẩm phóng xạ.

11.2. Cần thiết lập các thông số kỹ thuật cho nguyên liệu ban đầu. Các thông số kỹ thuật này nên bao gồm, ví dụ, định tính, độ tinh khiết hoặc chứng nhận nguồn

gốc (nếu có) và bất kỳ thông số hoặc đặc tính nào khác cần thiết để đảm bảo nguyên liệu phù hợp với mục đích sử dụng dự kiến.

11.3. Nguyên liệu ban đầu phải được chấp nhận thông qua việc thực hiện các thử nghiệm nội bộ. Trong trường hợp không thể thực hiện được việc này, thay vì thử nghiệm, việc xem xét chứng nhận phân tích do nhà sản xuất nguyên liệu đáng tin cậy cung cấp để xác nhận sự tuân thủ các thông số kỹ thuật có thể được chấp nhận.

11.4. Tình trạng của nguyên liệu phải rõ ràng. Điều này bao gồm: (i) nguyên liệu được chấp nhận; (ii) nguyên liệu bị cách ly; và (iii) nguyên liệu bị loại bỏ.

11.5. Vật liệu bị loại bỏ phải được lưu trữ an toàn tại một khu vực riêng biệt với các vật liệu khác.

11.6. Chất thải phải được xử lý theo các yêu cầu của quốc gia.

12. Tài liệu

12.1. Cần tuân thủ các thực hành tốt về hồ sơ tài liệu.

12.2. Các tài liệu phải đảm bảo khả năng truy xuất nguồn gốc của quá trình sản xuất dược phẩm phóng xạ (bao gồm các quy trình và sản phẩm).

12.3. Các hồ sơ xử lý của các lô sản xuất định kỳ phải cung cấp một bản ghi rõ ràng và đầy đủ về lịch sử sản xuất của từng lô sản phẩm dược phẩm phóng xạ, chứng minh rằng lô đó đã được sản xuất, đã được kiểm tra, đóng gói vào các thùng chứa và giao hàng theo các quy trình vận hành tiêu chuẩn (SOP) hiện hành.

12.4. Phải thiết lập một hệ thống SOP bằng văn bản được kiểm soát, nhằm đáp ứng các yêu cầu đối với các khía cạnh chính của quá trình sản xuất dược phẩm phóng xạ. Các SOP phải được phê duyệt, ký tên và ghi ngày tháng bởi (các) người chịu trách nhiệm thích hợp. Không được thay đổi bất kỳ tài liệu SOP nào đã được phê duyệt mà không có sự xem xét, đánh giá và phê duyệt thích hợp của (các) người chịu trách nhiệm. Các SOP phải được xem xét định kỳ để đảm bảo tính phù hợp.

12.5. Các tài liệu phải được lưu giữ trong một khoảng thời gian phù hợp với bản chất nội dung của tài liệu.

13. Các thực hành tốt trong sản xuất

13.1. Chỉ nhân viên được cho phép và đã qua đào tạo mới được phép vào các khu vực hạn chế.

13.2. Chỉ nên có số lượng nhân viên tối thiểu cần thiết có mặt trong các khu vực sạch.

13.3. Các quy trình phải được thiết kế để giảm thiểu rủi ro ô nhiễm, ô nhiễm chéo và nhầm lẫn. Có thể áp dụng các biện pháp sau đây để giảm thiểu những rủi ro này:

- Xử lý và đóng gói tại các khu vực riêng biệt;
- Tránh sản xuất các sản phẩm khác nhau cùng lúc, dù là trong cùng một khu vực chuyên dụng hay do cùng một nhân viên thực hiện;
- Thực hiện khử trùng và kiểm tra trực quan trước khi vào khu vực sản xuất; và
- Sử dụng "hệ thống khép kín" trong sản xuất, bất cứ khi nào có thể.

13.4. Các thao tác vô trùng quan trọng, chẳng hạn như lắp ráp lọ sản phẩm cuối cùng, chiết rót vào lọ hoặc kiểm tra độ vô trùng, nên được thực hiện trong điều kiện vô trùng tại khu vực sạch cấp A trong môi trường nền cấp B (10).

13.5. Cả nguyên liệu thô và sản phẩm dược phẩm phóng xạ thành phẩm đều phải được bảo quản trong các điều kiện kiểm soát thích hợp.

13.6. Độ ổn định và thời hạn sử dụng của sản phẩm thành phẩm phải được quy định trong một quy trình bằng văn bản theo quy định của cơ quan có thẩm quyền.

13.7. Ngày và thời hạn sử dụng của các sản phẩm dược phẩm phóng xạ phải dựa trên kết quả của một số lượng thích hợp các nghiên cứu về tính ổn định.

14. Các thực hành tốt trong đảm bảo chất lượng

14.1. Các tiêu chí chấp nhận sản phẩm dược phẩm phóng xạ thành phẩm, bao gồm các tiêu chí xuất xưởng, phải được thiết lập và ghi chép trong một SOP bằng văn bản.

14.2. Các quy trình lấy mẫu phải xem xét bản chất và đặc tính của vật liệu được lấy mẫu (ví dụ: kích thước lô nhỏ và/hoặc hàm lượng phóng xạ của nó), nhằm đảm bảo rằng các mẫu là đại diện cho lô dược phẩm phóng xạ.

14.3. Các quy trình kiểm soát chất lượng (QC) phải được mô tả trong các SOP bằng văn bản.

14.4. Các mẫu kiểm soát chất lượng (QC) phải được chuẩn bị, xử lý và bảo quản theo cách đảm bảo việc nhận dạng và phân loại các mẫu thử một cách đầy đủ, nhằm tránh nhầm lẫn và ô nhiễm chéo.

14.5. Sản phẩm dược phẩm phóng xạ thành phẩm không đáp ứng các tiêu chí chấp nhận phải bị loại bỏ và cách ly. Các sự cố như vậy phải được điều tra và kết quả điều tra cùng các biện pháp khắc phục đề xuất phải được ghi chép lại.

14.6. Việc xuất xưởng lô sản phẩm phải do một người chịu trách nhiệm thực hiện. Trong một số trường hợp nhất định (ví dụ: dược phẩm phóng xạ có thời gian bán rã phóng xạ và/hoặc thời hạn sử dụng cực ngắn), sản phẩm dược phẩm phóng xạ cuối cùng có thể cần được phê duyệt và giao hàng trước khi hoàn tất tất cả các thử nghiệm đặc tính hóa sản phẩm cuối cùng. Trong những trường hợp này, cần thiết lập và ghi chép một SOP mô tả rõ ràng quy trình phê duyệt cần thiết.

14.7. Việc phê duyệt xuất xưởng lô hàng do nhà sản xuất thực hiện phải do một người có trách nhiệm thực hiện, người này phải độc lập với người thực hiện sản xuất và kiểm soát chất lượng (QC).

15. Dán nhãn

15.1. Các sản phẩm dược phẩm phóng xạ thành phẩm phải có nhãn rõ ràng.

15.2. Khi có thể, một phần của bao bì chính nên được để hở để có thể kiểm tra nội dung bên trong.

15.3. Nội dung trên nhãn của các sản phẩm dược phẩm phóng xạ phải tuân thủ luật pháp quốc gia và các hiệp định quốc tế, nếu có.

15.4. Trong trường hợp không có yêu cầu từ cơ quan quản lý, các thông tin sau đây cần được ghi trên nhãn của bao bì chính:

- tên sản phẩm và số lô;
- tên nhà sản xuất;
- hoạt độ tính bằng đơn vị SI;
- đối với dược phẩm phóng xạ dạng lỏng, tổng hoạt độ hoặc nồng độ phóng xạ trên mỗi mililit tại thời điểm hiệu chuẩn, và thể tích chất lỏng;

- đối với viên nang, hoạt độ phóng xạ của từng viên nang tại thời điểm hiệu chuẩn, và số lượng viên nang trong lọ;
- (nếu có liên quan) ký hiệu quốc tế về hoạt độ phóng xạ;
- ngày và giờ hết hạn; và
- các cảnh báo, ví dụ: "Cảnh báo: chất phóng xạ".

Lưu ý: vì lý do bảo vệ chống bức xạ, không phải lúc nào cũng có thể dán nhãn hoặc ghi thông tin về hoạt độ trên nhãn chính. Trong trường hợp này, thông tin có thể được ghi trên nhãn bao bì phụ.

15.5. Nếu cơ quan quản lý không có yêu cầu cụ thể, các thông tin sau đây có thể được liệt kê trên nhãn bao bì thứ cấp, ngoài các thông tin đã được liệt kê trên bao bì chính:

- thành phần định tính;
- thông tin về tá dược;
- đường dùng;
- bất kỳ hướng dẫn bảo quản đặc biệt nào; và
- địa chỉ của nhà sản xuất.

Tài liệu tham khảo

1. Thực hành sản xuất tốt cho các sản phẩm dược phẩm: các nguyên tắc chính. Trong: Ủy ban Chuyên gia của WHO về Tiêu chuẩn Dược phẩm: Báo cáo lần thứ 32. Geneva: Tổ chức Y tế Thế giới; 2014: Phụ lục 2 (Loạt Báo cáo Kỹ thuật của WHO, Số 986;

   https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21467en/s21467en.pdf, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).

2. Đảm bảo chất lượng dược phẩm. Tổng hợp các hướng dẫn và tài liệu liên quan. Tập 2, ấn bản cập nhật lần thứ hai. Thực hành sản xuất tốt và thanh tra. Geneva: Tổ chức Y tế Thế giới; 2007;

   https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43532/9789241547086_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).

3. Thực hành sản xuất tốt của WHO đối với các sản phẩm dược phẩm vô trùng. Trong: Ủy ban Chuyên gia WHO về Tiêu chuẩn Kỹ thuật cho Các Dạng Bào chế

Dược phẩm: Báo cáo lần thứ 45. Geneva: Tổ chức Y tế Thế giới; 2011: Phụ lục 6 (Loạt Báo cáo Kỹ thuật của WHO, Số 961;

https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPSterilePharmaceuticalProductsTRS961Annex6.pdf, truy cập ngày 4 tháng 11 năm 2019).

4. Tiêu chuẩn an toàn của IAEA nhằm bảo vệ con người và môi trường. Bảo vệ bức xạ và an toàn nguồn bức xạ: Tiêu chuẩn an toàn cơ bản quốc tế. Được đồng tài trợ bởi EC, FAO, IAEA, ILO, OECD/NEA, PAHO, UNEP, WHO. Vienna: Cơ quan Năng lượng Nguyên tử Quốc tế; 2014 (Yêu cầu An toàn Chung Phần 3 Số GSR Phần 3;

   https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1578_web-57265295.pdf, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).

5. Các tiêu chuẩn an toàn của IAEA nhằm bảo vệ con người và môi trường. Bảo vệ và an toàn bức xạ trong các ứng dụng y tế của bức xạ ion hóa. Được tài trợ chung bởi IAEA, ILO, PAHO, WHO. Vienna: Cơ quan Năng lượng Nguyên tử Quốc tế; 2018 (Hướng dẫn An toàn Cụ thể Số SSG-46;

   https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/PUB1775_web.pdf, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).

6. Thực hành sản xuất tốt: hướng dẫn về xác nhận. Phụ lục 4. Xác nhận quy trình phân tích. Trong: Ủy ban Chuyên gia của WHO về Tiêu chuẩn Dược phẩm: báo cáo lần thứ 53. Geneva: Tổ chức Y tế Thế giới; 2019: Phụ lục 3 (Loạt Báo cáo Kỹ thuật của WHO, Số 1019;

   https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/WHO_TRS_1019_Annex3.pdf?ua=1, truy cập ngày 29 tháng 1 năm 2020).

7. Hướng dẫn ba bên hài hòa của ICH. Xác nhận các quy trình phân tích: nội dung và phương pháp. Q2(R1). Amsterdam: Cơ quan Dược phẩm Châu Âu; 2005 (CPMP/ICH/381/95;

   https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).

8. Tiêu chuẩn an toàn của IAEA nhằm bảo vệ con người và môi trường. Quy định về vận chuyển an toàn vật liệu phóng xạ, ấn bản năm 2018. Vienna: Cơ quan

Năng lượng Nguyên tử Quốc tế; 2018 (Yêu cầu An toàn Cụ thể Số SSR-6 (Rev. 1);

(https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/ PDF/PUB1798_web.pdf, truy cập ngày 8 tháng 1 năm 2020).

9. Thực hành sản xuất tốt: hướng dẫn về xác nhận. Trong: Ủy ban Chuyên gia của WHO về Tiêu chuẩn Dược phẩm: báo cáo lần thứ 53. Geneva: Tổ chức Y tế Thế giới; 2019: Phụ lục 3 (Loạt Báo cáo Kỹ thuật của WHO, Số 1019

   https://www.who.int/ medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/WHO_TRS_1019_Annex3.pdf?ua=1, truy cập ngày 29 tháng 1 năm 2020).

10. ISO 14644:2019(en). Phòng sạch và các môi trường được kiểm soát liên quan – Phần 3: Phương pháp thử nghiệm

    (https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-3:ed-2:v1:en, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).

Tài liệu tham khảo bổ sung

- Hướng dẫn soạn thảo các chuyên luận về chế phẩm dược phẩm phóng xạ. Strasbourg: Cục Chất lượng Dược phẩm Châu Âu (EDQM); 2018

  (https://www.edqm.eu/sites/default/files/guide_-_guide_for_the_elaboration_of_monographs_on_radio-pharmaceutical_preparations_-_october_2018.pdf, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).

- Xác nhận các quy trình phân tích. Strasbourg: Cục Chất lượng Dược phẩm Châu Âu (EDQM); 2014 (PA/PH/OMCL (13) 82 2R;

  https://www.edqm.eu/medias/fichiers/validation_of_analytical_procedures_paphomcl_13_82_2r.pdf, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).

- Kiểm soát chất lượng trong sản xuất dược phẩm phóng xạ. Vienna: Cơ quan Năng lượng Nguyên tử Quốc tế; 2018 (IAEA-TECDOC-1856; -107918–3);

  https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE-1856web.pdf, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).

- Dược phẩm phóng xạ Yttrium-90 và Rhenium-188 dùng trong liệu pháp phóng xạ. Vienna: Cơ quan Năng lượng Nguyên tử Quốc tế; 2015 (STI/PUB/1662;

https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1662web-89688003.pdf, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).

- Các thực hành tốt khi đưa dược phẩm phóng xạ vào sử dụng lâm sàng. Vienna: Cơ quan Năng lượng Nguyên tử Quốc tế; 2015 (IAEA-TECDOC-1782;

  https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/ TE-1782_web.pdf, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).

- Các đồng vị phóng xạ được sản xuất bằng máy cyclotron: hướng dẫn về thiết kế cơ sở và sản xuất [18F] fluorodeoxyglucose (FDG). Vienna: Cơ quan Năng lượng Nguyên tử Quốc tế; 2012 (STI/PUB/1515;

  https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1515_Web.pdf, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).

- Dược phẩm phóng xạ technetium-99m: tình hình hiện tại và xu hướng. Vienna: Cơ quan Năng lượng Nguyên tử Quốc tế; 2010 (STI/PUB/1405;

  https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1405_ web.pdf, truy cập ngày 4 tháng 12 năm 2019).