BỘ Y TẾ	CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM Độc lập - Tự do - Hạnh phúc
Số: 28 /2025/TT-BYT	*Hà Nội, ngày 01 tháng 7 năm 2025*

THÔNG TƯ
Quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc

Căn cứ Luật Dược năm 2016 và Luật sửa đổi, bổ sung một số điều của Luật Dược năm 2024;

Căn cứ Nghị định số 42/2025/NĐ-CP ngày 27 tháng 02 năm 2025 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Căn cứ Nghị định số 163/2025/NĐ-CP ngày 29 tháng 06 năm 2025 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật dược;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý Dược, Cục trưởng Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền;

Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Thông tư quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

Chương I
QUY ĐỊNH CHUNG

Điều 1. Phạm vi điều chỉnh

Thông tư này quy định việc công bố áp dụng, ban hành nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc và đánh giá, đánh giá duy trì việc đáp ứng Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

Điều 2. Giải thích từ ngữ

Trong Thông tư này, các từ ngữ dưới đây được hiểu như sau:

1. Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (sau đây gọi tắt là Thực hành tốt sản xuất) là bộ nguyên tắc, tiêu chuẩn về sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc nhằm bảo đảm thuốc, nguyên liệu làm thuốc luôn được sản xuất và kiểm tra một cách nhất quán theo các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng và yêu cầu của giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

2. Cơ sở sản xuất (bao gồm cơ sở sản xuất thuốc hóa dược, thuốc dược liệu, vắc xin, sinh phẩm, thuốc cổ truyền, vị thuốc cổ truyền, nguyên liệu làm thuốc, dược liệu) là cơ sở có hoạt động dược thuộc diện cấp hoặc không thuộc diện cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược có phạm vi thực hiện một, một số hoặc toàn bộ các công đoạn của quá trình sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

3. Tồn tại là sai lệch so với nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất (GMP) hoặc với quy định pháp luật hiện hành về quản lý dược.

4. GMP là chữ viết tắt của cụm từ tiếng Anh "Good Manufacturing Practices", được dịch sang tiếng Việt là "Thực hành tốt sản xuất".

5. *WHO* là chữ viết tắt của cụm từ tiếng Anh "World Health Organization", được dịch sang tiếng Việt là "Tổ chức Y tế thế giới".

6. WHO-GMP là chữ viết tắt của "Thực hành tốt sản xuất của Tổ chức Y tế thế giới".

7. PIC/S là chữ viết tắt của cụm từ tiếng Anh "Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme", được dịch sang tiếng Việt là "Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm".

8. PIC/S-GMP là chữ viết tắt của "Thực hành tốt sản xuất của Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm".

9. EU là chữ viết tắt của từ tiếng Anh "European Union", được dịch sang tiếng Việt là "Liên minh châu Âu".

10. EU-GMP là chữ viết tắt của "Thực hành tốt sản xuất của Liên minh châu Âu".

11. US là chữ viết tắt của từ tiếng Anh "United States", được dịch sang tiếng Việt là "Hoa Kỳ".

12. SRA là chữ viết tắt của từ tiếng Anh "Stringent Regulatory Authorities", được dịch sang tiếng Việt là "Cơ quan quản lý dược nghiêm ngặt" theo định nghĩa của WHO.

13. Tương đương EU-GMP là nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP do cơ quan quản lý dược các nước SRA ban hành.

Chương II

CÔNG BỐ ÁP DỤNG, BAN HÀNH THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

Điều 3. Tài liệu về nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất

1. Công bố áp dụng các nguyên tắc, tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất sau đây:

a) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất của WHO quy định tại Phụ lục I ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 4 Điều này;

b) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc sinh học là dẫn xuất của máu và huyết tương người của WHO quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 4 Điều này;

c) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất của Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm quy định tại Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 4 Điều này;

d) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất của Liên minh châu Âu quy định tại Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 4 Điều này.

2. Ban hành các nguyên tắc, tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất sau đây:

a) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc dược liệu quy định tại Phụ lục V ban hành kèm theo Thông tư này;

b) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc cổ truyền quy định tại Phụ lục VI ban hành kèm theo Thông tư này;

c) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất vị thuốc cổ truyền quy định tại Phụ lục VII ban hành kèm theo Thông tư này.

3. Áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP khác:

a) Đối với cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc không phải là tá dược:

Ngoài các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại khoản 1, khoản 2 Điều này, nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP khác được áp dụng gồm:

- Các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP tương đương với nguyên tắc, tiêu chuẩn EU-GMP do cơ quan quản lý dược các nước SRA ban hành được phép áp dụng. Cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc triển khai áp dụng có trách nhiệm cung cấp bản tiếng Anh được cơ quan quản lý dược SRA ban hành gửi Cục Quản lý Dược để đăng tải trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược;

- Các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP đã được Bộ Y tế đánh giá và công nhận sự phù hợp với các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP đã được Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành hoặc công bố áp dụng theo quy định tại điểm c khoản 1 Điều 97 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP ngày 29 tháng 06 năm 2025 quy định chi tiết một số điều và biện pháp để tổ chức, hướng dẫn thi hành Luật Dược *(Sau đây viết tắt là Nghị định số 163/2025/NĐ-CP)* được sử dụng trong đánh giá đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc nước ngoài khi đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại Việt Nam.

b) Đối với cơ sở sản xuất nguyên liệu làm thuốc là tá dược:

Ngoài các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại khoản 1 Điều này, cơ sở sản xuất tá dược được áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP khác của Hội đồng Tá dược Quốc tế (International Pharmaceutical Excipients Council - IPEC), Hệ thống chứng nhận tá dược quốc tế (The Certification Scheme for Pharmaceutical Excipients - EXCiPACT), Viện Tiêu chuẩn quốc gia Hoa Kỳ (American National Standards Institute - ANSI), Dược điển Hoa Kỳ (United States Pharmacopeia -

USP) hoặc nguyên tắc, tiêu chuẩn khác đối với sản xuất tá dược đã được cơ quan quản lý của nước hoặc tổ chức quốc tế khác có liên quan đến tá dược dùng để sản xuất thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm áp dụng.

4. Tài liệu cập nhật nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP:

a) Trường hợp WHO có sửa đổi, bổ sung nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP (sau đây gọi là tài liệu cập nhật) quy định tại điểm a và điểm b khoản 1 Điều này, trong thời hạn 03 tháng, kể từ ngày các tài liệu cập nhật được công bố trên Cổng thông tin điện tử của WHO, Cục Quản lý Dược hoặc Cục Quản lý Y Dược cổ truyền theo lĩnh vực quản lý nhà nước được giao, công bố nội dung của các tài liệu cập nhật trên để các đối tượng có liên quan tra cứu, cập nhật và áp dụng; tổ chức dịch và công bố bản dịch tiếng Việt (để tham khảo) trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược, Cục Quản lý Y Dược cổ truyền;

b) Trường hợp Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm (PIC/S), Liên minh châu Âu có tài liệu cập nhật quy định tại điểm c và điểm d khoản 1 Điều này, chưa được đăng tải trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược thì cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc triển khai áp dụng có trách nhiệm cung cấp bản tiếng Anh gửi Cục Quản lý Dược. Trong thời hạn 10 ngày kể từ ngày nhận, Cục Quản lý Dược đăng tải bản tiếng Anh trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược để các đối tượng có liên quan tra cứu, cập nhật và áp dụng.

Điều 4. Áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất

1. Cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (trừ thuốc, nguyên liệu làm thuốc sinh học là dẫn xuất từ máu và huyết tương người) triển khai áp dụng GMP quy định tại Phụ lục I hoặc Phụ lục III hoặc Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật theo quy định tại khoản 4 Điều 3 của Thông tư này.

2. Cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc sinh học là dẫn xuất của máu và huyết tương người triển khai áp dụng GMP quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật theo quy định tại khoản 4 Điều 3 của Thông tư này.

3. Cơ sở sản xuất thuốc dược liệu, nguyên liệu từ dược liệu triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại Phụ lục V ban hành kèm theo Thông tư này.

4. Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền chỉ sản xuất thuốc cổ truyền có dạng bào chế cao, đơn, hoàn, bột, rượu thuốc, cồn thuốc triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại Phần I - Phụ lục VI ban hành kèm theo Thông tư này.

5. Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền dưới dạng bào chế hiện đại (thuốc viên nang, viên nén, thuốc cốm, thuốc nước và các dạng bào chế hiện đại khác) không thuộc trường hợp quy định tại khoản 4 Điều này triển khai áp dụng GMP quy định tại Phần II - Phụ lục VI ban hành kèm theo Thông tư này.

6. Cơ sở sản xuất vị thuốc cổ truyền triển khai áp dụng GMP quy định tại Phụ lục VII ban hành kèm theo Thông tư này.

7. Cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc được triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP khác, tương đương với nguyên tắc tiêu chuẩn EU-GMP, do Cơ quan quản lý dược các nước SRA ban hành và tài liệu cập nhật quy định tại khoản 4 Điều 3 của Thông tư này.

8. Cơ sở sản xuất thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền, vị thuốc cổ truyền được triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại Phụ lục I hoặc Phụ lục III hoặc Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật theo quy định tại khoản 4 Điều 3 của Thông tư này.

9. Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền, vị thuốc cổ truyền được phép triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại Phần II Phụ lục VI hoặc Phụ lục I hoặc Phụ lục III hoặc Phụ lục IV hoặc phụ lục V ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật theo quy định tại khoản 4 Điều 3 của Thông tư này.

10. Việc áp dụng tiêu chuẩn nguyên tắc GMP đối với các thuốc có nguy cơ cao thực hiện theo quy định cụ thể như sau:

a) Thuốc và nguyên liệu làm thuốc chứa kháng sinh nhóm betalactam (Penicillins, Cephalosporins, Penems và tương tự), thuốc độc tế bào, thuốc chứa hormone sinh dục thuộc nhóm có tác dụng tránh thai, vắc xin, sinh phẩm chứa vi sinh vật sống và các thuốc cụ thể có yêu cầu sản xuất riêng biệt theo quy định tại nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP (WHO-GMP, PIC/S-GMP, EU-GMP và tương đương EU-GMP), ngoài yêu cầu được sản xuất tại cơ sở sản xuất triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP tương ứng quy định tại Điều này, phải bảo đảm được sản xuất tại dây chuyền riêng biệt (nhà xưởng, thiết bị sản xuất riêng biệt) và có biện pháp phòng tránh phát tán, gây nhiễm môi trường và sản phẩm thuốc khác sản xuất tại cùng khu vực;

b) Đối với thuốc chống ung thư, thuốc hormone sinh dục và thuốc có hoạt tính mạnh không thuộc nhóm các thuốc quy định tại điểm a khoản này, việc xác định tính cần thiết và mức độ riêng biệt về nhà xưởng (facilities) và/hoặc thiết bị sản xuất được xác định trên cơ sở đánh giá nguy cơ và hướng dẫn của Cơ quan quản lý Dược Châu Âu (EMA) hoặc của WHO;

c) Các thuốc, nguyên liệu làm thuốc quy định tại điểm a, b khoản này được sản xuất tại cơ sở sản xuất tại nước ngoài quy định tại điểm b khoản 1 Điều 94 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP, đồng thời được cơ quan quản lý các nước này cấp phép lưu hành hoặc Giấy chứng nhận sản phẩm dược (CPP) thì được công nhận thuộc phạm vi chứng nhận GMP mà không yêu cầu phải sản xuất trên dây chuyền riêng biệt và được công bố thuộc phạm vi hoạt động sản xuất đã được đánh giá của cơ sở sản xuất theo quy định Điều 17 của Thông tư này.

11. Cơ sở sản xuất thuốc hóa dược bao gồm cả thuốc hóa dược kê đơn và thuốc hóa dược không kê đơn có dây chuyền sản xuất thuốc có dạng bào chế thuốc

viên nang mềm, thuốc uống dạng lỏng, thuốc dùng ngoài (thuốc kem, thuốc gel, thuốc mỡ và thuốc dùng ngoài dạng lỏng) được sản xuất thuốc hóa dược kê đơn, thuốc hóa dược không kê đơn và thuốc dược liệu từ dịch chiết dược liệu, cao, cốm, bột dược liệu, tinh dầu đã được tiêu chuẩn hóa trên dây chuyền sản xuất có dạng bào chế tương ứng. Cơ sở phải triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại Phụ lục I hoặc Phụ lục III hoặc Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật theo quy định tại khoản 4 Điều 3 của Thông tư này.

12. Cơ sở chỉ sản xuất thuốc hóa dược không kê đơn được sản xuất thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền, thực phẩm bảo vệ sức khỏe có dạng bào chế tương ứng với dạng bào chế được chứng nhận. Cơ sở phải triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại Phụ lục I hoặc Phụ lục III hoặc Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật theo quy định tại khoản 4 Điều 3 của Thông tư này.

13. Cơ sở sản xuất thuốc dược liệu được sản xuất thuốc dược liệu có bổ sung thêm thành phần tinh khiết chiết xuất từ tinh dầu, tinh dầu, vitamin và khoáng chất và phải triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại Phụ lục V ban hành kèm theo Thông tư này.

14. Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền được sản xuất thuốc cổ truyền có bổ sung thêm thành phần tinh khiết chiết xuất từ tinh dầu, tinh dầu, vitamin và khoáng chất và phải triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại Phụ lục VI ban hành kèm theo Thông tư này.

15. Cơ sở sản xuất thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền được sản xuất thực phẩm bảo vệ sức khỏe có dạng bào chế tương ứng với dạng bào chế đã được chứng nhận và phải triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP tương ứng quy định tại các khoản 1, khoản 8, khoản 9 Điều này.

16. Cơ sở sản xuất dược liệu, bán thành phẩm dược liệu dưới dạng cao, cốm, bột, dịch chiết, tinh dầu, nhựa, gôm, thạch được sản xuất nguyên liệu, bán thành phẩm thực phẩm bảo vệ sức khỏe có dạng bào chế tương ứng với dạng bào chế đã được chứng nhận và phải triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP tương ứng quy định tại các khoản 8, khoản 9 Điều này.

17. Cơ sở sản xuất có dây chuyền riêng chỉ sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc sinh học chứa vi sinh vật (probiotics) được sản xuất nguyên liệu, thực phẩm bảo vệ sức khỏe có chứa cùng loại vi sinh vật (probiotic) và có dạng bào chế tương ứng có với dạng bào chế đã được chứng nhận và phải triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP tương ứng quy định tại khoản 1 Điều này.

18. Cơ sở sản xuất thực hiện một hoặc một số công đoạn của quá trình sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc triển khai áp dụng và đáp ứng GMP theo các nội dung yêu cầu tương ứng phù hợp với công đoạn sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc quy định tại các khoản 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 và 10 Điều này.

19. Cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc triển khai áp dụng tài liệu GMP cập nhật quy định tại khoản 4 Điều 3 của Thông tư này trong thời hạn:

a) 12 tháng đối với trường hợp có yêu cầu thay đổi về nhà xưởng, thiết bị sản xuất, tính từ thời điểm tài liệu cập nhật được công bố trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược;

b) 06 tháng đối với các cập nhật không thuộc điểm a khoản này, tính từ thời điểm tài liệu cập nhật được công bố trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược.

20. Cơ sở sản xuất nguyên liệu làm thuốc là tá dược triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP và tuân thủ quy định tại Phần IV Phụ lục I ban hành kèm theo Thông tư này hoặc nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP khác quy định tại khoản 3 Điều 3 của Thông tư này và tài liệu cập nhật theo quy định tại khoản 4 Điều 3 của Thông tư này. Trường hợp WHO, các tổ chức IPEC, EXCiPACT, ANSI, USP hoặc tổ chức quốc tế khác có liên quan đến tá dược dùng để sản xuất thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm đã công bố có sửa đổi, bổ sung nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP đối với nguyên liệu làm thuốc là tá dược (sau đây viết tắt là tài liệu cập nhật) trên Trang thông tin điện tử của các cơ quan này, cơ sở sản xuất nguyên liệu làm thuốc là tá dược triển khai áp dụng tài liệu GMP cập nhật trong thời hạn sau đây:

a) 12 tháng đối với trường hợp có yêu cầu thay đổi về nhà xưởng, thiết bị sản xuất, tính từ thời điểm tài liệu cập nhật được công bố;

b) 06 tháng đối với các cập nhật không thuộc trường hợp quy định tại điểm a khoản này, tính từ thời điểm tài liệu cập nhật được công bố.

Chương III

ĐÁNH GIÁ VIỆC ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT ĐỂ CẤP GIẤY CHỨNG NHẬN ĐỦ ĐIỀU KIỆN KINH DOANH DƯỢC ĐỐI VỚI CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

Điều 5. Hồ sơ làm căn cứ để đánh giá đáp ứng Thực hành tốt sản xuất

1. Hồ sơ làm căn cứ để đánh giá đáp ứng GMP đối với cơ sở kinh doanh dược là Hồ sơ mà cơ sở kinh doanh dược nộp khi đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược theo quy định tại khoản 1 Điều 38 Luật Dược, cụ thể:

a) Tài liệu quy định tại khoản 1 và điểm a khoản 2 Điều 20 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP;

b) Tài liệu quy định tại điểm a khoản này và tài liệu quy định điểm a khoản 1 Điều 37 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP đối với cơ sở sản xuất thuốc phải kiểm soát đặc biệt;

c) Tài liệu kỹ thuật về cơ sở sản xuất quy định tại điểm a khoản 2 Điều 20 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP được trình bày theo hướng dẫn về hồ sơ tổng thể

của cơ sở sản xuất quy định tại Phụ lục VIII ban hành kèm theo Thông tư này hoặc hồ sơ tổng thể được cập nhật trong trường hợp bổ sung phạm vi hoạt động.

2. Trường hợp cơ sở sản xuất đề nghị cấp Giấy chứng nhận GMP cùng với Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, cơ sở sản xuất phải ghi rõ nội dung này trong Đơn đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược.

3. Trường hợp cơ sở sản xuất đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược với phạm vi sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc có bán, giao thuốc, nguyên liệu làm thuốc do cơ sở sản xuất cho cơ sở bán buôn, bán lẻ, cơ sở khám bệnh, chữa bệnh thì phải có thêm tài liệu chuyên môn kỹ thuật và nhân sự theo nguyên tắc Thực hành tốt phân phối thuốc, nguyên liệu làm thuốc theo quy định tại điểm c khoản 2 Điều 20 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP, Cơ quan tiếp nhận thực hiện đánh giá đồng thời việc đáp ứng Thực hành tốt phân phối thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GDP) khi đánh giá việc đáp ứng GMP của cơ sở theo các quy định của pháp luật có liên quan về Thực hành tốt phân phối thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

Trường hợp cơ sở sản xuất giao thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại kho của cơ sở sản xuất thì không phải nộp tài liệu chuyên môn kỹ thuật và nhân sự theo nguyên tắc Thực hành tốt phân phối thuốc, nguyên liệu làm thuốc nêu trên.

Điều 6. Trình tự đánh giá việc đáp ứng Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc

1. Tiếp nhận hồ sơ:

Cơ sở sản xuất nộp trực tiếp hoặc qua dịch vụ bưu chính hoặc trực tuyến 01 (một) bộ hồ sơ theo quy định tại Điều 5 của Thông tư này kèm phí thẩm định theo quy định của Bộ trưởng Bộ Tài chính về phí thẩm định tiêu chuẩn và điều kiện sản xuất đến Cơ quan tiếp nhận của Bộ Y tế như sau:

a) Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền đối với cơ sở sản xuất đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược với phạm vi chỉ sản xuất dược liệu, thuốc cổ truyền, vị thuốc cổ truyền tại thời điểm nộp hồ sơ đề nghị;

b) Cục Quản lý Dược đối với cơ sở sản xuất đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược với phạm vi chỉ sản xuất nguyên liệu làm thuốc (không bao gồm dược liệu), thuốc hóa dược, thuốc dược liệu, vắc xin, sinh phẩm tại thời điểm nộp hồ sơ đề nghị;

c) Cục Quản lý Dược đối với cơ sở sản xuất đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược với phạm vi đồng thời sản xuất một trong các thuốc, nguyên liệu làm thuốc quy định tại điểm a khoản này và một trong các thuốc, nguyên liệu làm thuốc được quy định tại điểm b khoản này tại thời điểm nộp hồ sơ đề nghị.

2. Trình tự tiếp nhận và xử lý hồ sơ:

a) Khi nhận đủ hồ sơ theo quy định tại khoản 1 Điều 5 của Thông tư này, Cơ quan tiếp nhận hồ sơ trả cho cơ sở đề nghị Phiếu tiếp nhận hồ sơ theo Mẫu số 01 tại Phụ lục I ban hành kèm theo Nghị định số 163/2025/NĐ-CP;

b) Trong thời hạn 05 ngày làm việc, kể từ ngày nhận được hồ sơ hợp lệ, Cơ quan tiếp nhận thành lập Đoàn đánh giá và gửi cho cơ sở sản xuất quyết định thành lập Đoàn đánh giá, trong đó có dự kiến thời gian đánh giá thực tế tại cơ sở sản xuất;

c) Trong thời hạn 07 ngày làm việc, kể từ ngày có quyết định thành lập và 03 ngày làm việc đối với cơ sở sản xuất có sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc được ưu tiên về thủ tục hành chính quy định tại khoản 5 Điều 7 Luật Dược, Đoàn đánh giá tiến hành đánh giá thực tế tại cơ sở sản xuất.

Điều 7. Quy trình đánh giá việc đáp ứng và phân loại đáp ứng Thực hành tốt sản xuất

1. Tài liệu sử dụng trong đánh giá việc đáp ứng GMP: Tài liệu nguyên tắc, tiêu chuẩn WHO-GMP hoặc tài liệu nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP được quy định tại các điểm a và b khoản 1 và khoản 2 Điều 3 của Thông tư này tương ứng với hoạt động sản xuất của cơ sở sản xuất.

2. Quy trình đánh giá thực tế tại cơ sở sản xuất:

a) Bước 1. Đoàn đánh giá công bố Quyết định thành lập Đoàn đánh giá, mục đích, nội dung và chương trình đánh giá dự kiến tại cơ sở sản xuất;

b) Bước 2. Cơ sở sản xuất trình bày tóm tắt về tổ chức, nhân sự và hoạt động triển khai, áp dụng GMP hoặc nội dung cụ thể theo nội dung của đợt đánh giá;

c) Bước 3. Đoàn đánh giá tiến hành đánh giá thực tế tại cơ sở sản xuất việc triển khai áp dụng GMP tại cơ sở sản xuất theo từng nội dung cụ thể. Trường hợp cơ sở thực hiện một hoặc một số công đoạn của quá trình sản xuất thì nội dung đánh giá chỉ bao gồm các yêu cầu tương ứng với một hoặc một số công đoạn sản xuất mà cơ sở thực hiện. Chương trình đánh giá có thể được điều chỉnh theo tình hình triển khai thực tế hoặc các tồn tại của cơ sở sản xuất được phát hiện trong quá trình đánh giá;

d) Bước 4. Đoàn đánh giá họp với cơ sở sản xuất để thông báo về tồn tại phát hiện trong quá trình đánh giá (nếu có); đánh giá mức độ của từng tồn tại; thảo luận với cơ sở sản xuất trong trường hợp cơ sở sản xuất không thống nhất với đánh giá của Đoàn đánh giá đối với từng tồn tại hoặc về mức độ đáp ứng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP của cơ sở sản xuất.

đ) Bước 5. Lập và ký biên bản đánh giá:

Sau khi họp thống nhất với cơ sở, Đoàn đánh giá lập biên bản đánh giá theo Mẫu số 03 quy định tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này. Biên bản đánh giá phải thể hiện thành phần Đoàn đánh giá, thành phần của cơ sở sản xuất, địa điểm, thời gian, phạm vi đánh giá, hình thức đánh giá, vấn đề chưa thống nhất giữa Đoàn đánh giá và cơ sở sản xuất (nếu có). Lãnh đạo cơ sở sản xuất và Trưởng Đoàn đánh giá ký xác nhận vào biên bản đánh giá. Biên bản được làm thành 02 bản, trong đó, 01 bản lưu tại cơ sở sản xuất, 01 bản lưu tại Cơ quan tiếp nhận.

e) Bước 6. Hoàn thiện Báo cáo đánh giá GMP:

Trong vòng 5 ngày làm việc kể từ ngày ký biên bản đánh giá, Đoàn đánh giá có trách nhiệm lập báo cáo đánh giá GMP theo Mẫu số 04 quy định tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này và gửi tới cơ sở sản xuất. Báo cáo đánh giá GMP phải liệt kê và phân tích, phân loại mức độ tồn tại mà cơ sở sản xuất cần khắc phục, sửa chữa; tham chiếu điều khoản quy định tương ứng của văn bản pháp luật và nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP, đánh giá mức độ tuân thủ GMP của cơ sở sản xuất. Việc phân loại mức độ tồn tại và đánh giá mức độ tuân thủ GMP của cơ sở sản xuất (cụ thể theo từng dây chuyền sản xuất) quy định tại Phụ lục IX ban hành kèm theo Thông tư này. Báo cáo đánh giá GMP được làm thành 02 bản, trong đó, 01 bản gửi đến cơ sở sản xuất, 01 bản lưu tại Cơ quan tiếp nhận.

3. Mức độ tuân thủ GMP:

Mức độ tuân thủ GMP của cơ sở sản xuất quy định tại Phụ lục IX ban hành kèm theo Thông tư này, gồm các mức độ sau đây:

a) Cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 1;

b) Cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 2;

c) Cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 3;

d) Cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 4.

Điều 8. Xử lý kết quả đánh giá đáp ứng Thực hành tốt sản xuất

1. Trường hợp báo cáo đánh giá GMP kết luận cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 1 theo quy định tại điểm a khoản 3 Điều 7 của Thông tư này:

a) Trong thời hạn 07 ngày làm việc, kể từ ngày hoàn thiện báo cáo đánh giá GMP, Cơ quan tiếp nhận trình Bộ trưởng Bộ Y tế cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược theo Mẫu số 13 tại Phụ lục I ban hành kèm theo Nghị định số 163/2025/NĐ-CP và thực hiện cấp Giấy chứng nhận GMP theo Mẫu số 05 tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này nếu cơ sở sản xuất đề nghị;

b) Phạm vi hoạt động sản xuất được ghi trên Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược của cơ sở sản xuất được xác định theo từng dây chuyền sản xuất đã được đánh giá đáp ứng GMP.

2. Trường hợp báo cáo đánh giá GMP kết luận cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 2 theo quy định tại điểm b khoản 3 Điều 7 của Thông tư này:

a) Trong thời hạn 05 ngày làm việc, kể từ ngày hoàn thiện báo cáo đánh giá GMP, Cơ quan tiếp nhận có văn bản thông báo yêu cầu cơ sở sản xuất tiến hành khắc phục, sửa chữa các tồn tại được phát hiện theo Mẫu số 16 tại Phụ lục I ban hành kèm theo Nghị định số 163/2025/NĐ-CP kèm báo cáo đánh giá GMP gửi cho cơ sở sản xuất;

b) Sau khi hoàn thành việc khắc phục, sửa chữa các tồn tại, cơ sở sản xuất phải có văn bản báo cáo việc khắc phục, sửa chữa bao gồm kế hoạch và bằng chứng chứng minh (hồ sơ tài liệu, hình ảnh, video, giấy chứng nhận hoặc các tài liệu chứng minh khác);

c) Trong thời hạn 20 ngày, kể từ ngày nhận được văn bản báo cáo của cơ sở về việc đã hoàn thành việc khắc phục, sửa chữa tồn tại, Cơ quan tiếp nhận đánh giá kết quả khắc phục, sửa chữa của cơ sở sản xuất theo các tài liệu quy định tại khoản 1 Điều 7 của Thông tư này, lập báo cáo đánh giá việc khắc phục sửa chữa tồn tại của cơ sở sản xuất và kết luận về tình trạng đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất:

- Cơ quan tiếp nhận trình Bộ trưởng Bộ Y tế cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược và thực hiện cấp Giấy chứng nhận GMP (trong trường hợp cơ sở đề nghị cấp) theo Mẫu số 05 quy định tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này trong trường hợp việc khắc phục của cơ sở sản xuất đã đáp ứng yêu cầu và được kết luận cơ sở đáp ứng GMP;

- Cơ quan tiếp nhận có văn bản thông báo cho cơ sở và nêu rõ lý do trong trường hợp kết luận cơ sở chưa đáp ứng GMP;

d) Trong thời hạn 06 tháng, kể từ ngày Cơ quan tiếp nhận gửi Báo cáo đánh giá GMP có nội dung yêu cầu khắc phục, sửa chữa các tồn tại, cơ sở sản xuất phải nộp văn bản báo cáo việc khắc phục, sửa chữa theo quy định tại điểm b, khoản 2 Điều này. Sau thời hạn trên, cơ sở sản xuất không nộp văn bản báo cáo việc khắc phục, sửa chữa hoặc sau 12 tháng kể từ ngày nộp hồ sơ đề nghị lần đầu mà Cơ quan tiếp nhận kết luận cơ sở sản xuất chưa đáp ứng GMP thì hồ sơ đề nghị đã nộp không còn giá trị.

3. Trường hợp báo cáo đánh giá GMP kết luận cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 3 theo quy định tại điểm c khoản 3 Điều 7 của Thông tư này:

a) Trình tự, thời gian xử lý kết quả đánh giá đáp ứng GMP theo quy định tại khoản 2 Điều này;

b) Trong thời hạn 20 ngày, kể từ ngày nhận được văn bản báo cáo khắc phục, sửa chữa tồn tại của cơ sở sản xuất, Cơ quan tiếp nhận tiến hành đánh giá thực tế việc khắc phục, sửa chữa tại cơ sở sản xuất và kết luận tình trạng đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất theo quy định tại khoản 2 Điều 7 của Thông tư này.

4. Trường hợp báo cáo đánh giá GMP kết luận cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 4 theo quy định tại điểm d khoản 3 Điều 7 của Thông tư này:

Trong thời hạn 05 ngày làm việc, kể từ ngày hoàn hiện báo cáo đánh giá GMP, Cơ quan tiếp nhận ban hành văn bản thông báo về việc không đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất theo Mẫu số 16 tại Phụ lục I ban hành kèm theo Nghị định số 163/2025/NĐ-CP kèm báo cáo đánh giá GMP gửi cho cơ sở sản xuất và không cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược.

5. Trường hợp cơ sở sản xuất có ý kiến không thống nhất với tồn tại theo đánh giá của Đoàn đánh giá GMP, trong thời hạn 30 ngày, kể từ ngày hoàn thiện báo cáo đánh giá GMP hoặc báo cáo đánh giá hành động khắc phục, cơ sở sản xuất có văn bản kiến nghị gửi Cơ quan tiếp nhận kèm theo bằng chứng (hồ sơ tài liệu, hình ảnh, video, giấy chứng nhận) chứng minh liên quan đến tồn tại đó.

Trong thời hạn 10 ngày, kể từ ngày nhận được văn bản kiến nghị của cơ sở sản xuất, Cơ quan tiếp nhận tổ chức rà soát báo cáo đánh giá GMP, nội dung kiến nghị của cơ sở sản xuất, nếu cần thiết, lấy ý kiến tư vấn chuyên gia trong lĩnh vực có liên quan và có văn bản trả lời cơ sở sản xuất. Văn bản trả lời phải nêu rõ nội dung chấp thuận, không chấp thuận đối với nội dung kiến nghị của cơ sở sản xuất, lý do không chấp thuận. Thời gian này không tính vào thời hạn đánh giá.

6. Trong thời gian 05 ngày làm việc, kể từ ngày cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, Cơ quan tiếp nhận công bố trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận các thông tin sau đây:

a) Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất;

b) Họ tên người chịu trách nhiệm chuyên môn về dược, người phụ trách về bảo đảm chất lượng kèm theo số Chứng chỉ hành nghề dược;

c) Số Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược;

d) Phạm vi kinh doanh dược (phạm vi hoạt động sản xuất);

đ) Số Giấy chứng nhận GMP (nếu có);

e) Thời hạn hết hiệu lực của việc đánh giá đáp ứng GMP.

Chương IV

ĐÁNH GIÁ VIỆC DUY TRÌ ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

Điều 9. Đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng Thực hành tốt sản xuất

1. Thời gian định kỳ đánh giá việc duy trì đáp ứng GMP tại cơ sở sản xuất là 03 năm, kể từ ngày ký biên bản đánh giá lần đánh giá liền trước (không bao gồm các lần đánh giá đột xuất, thanh tra, kiểm tra của Bộ Y tế, Sở Y tế).

2. Tháng 11 hằng năm, Cơ quan tiếp nhận rà soát và ban hành kế hoạch đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GMP của các cơ sở sản xuất trong năm kế tiếp. Kế hoạch đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GMP được công bố trên Trang thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận. Đối với trường hợp cơ sở sản xuất quy định tại khoản 3 Điều 6 của Thông tư này, Cục Quản lý Dược công bố và thực hiện kế hoạch đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GMP và đánh duy trì đáp ứng GDP nếu cơ sở đề nghị.

3. Tối thiểu 30 ngày trước thời điểm đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GMP theo kế hoạch đã được Cơ quan tiếp nhận công bố, cơ sở sản xuất phải gửi

về Cơ quan tiếp nhận báo cáo về hoạt động sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc và việc duy trì đáp ứng tiêu chuẩn GMP (sau đây viết tắt là báo cáo hoạt động - duy trì đáp ứng GMP) của cơ sở theo Mẫu số 2 quy định tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này, kèm theo tài liệu kỹ thuật cập nhật về điều kiện cơ sở vật chất, kỹ thuật và nhân sự của cơ sở sản xuất (nếu có thay đổi).

Ví dụ: Thời điểm dự kiến đánh giá định kỳ tại cơ sở sản xuất A là ngày 18 tháng 8 năm 2018 thì cơ sở sản xuất A phải nộp báo cáo hoạt động và việc duy trì đáp ứng GMP về Cơ quan tiếp nhận trước ngày 18 tháng 7 năm 2018.

4. Trường hợp cơ sở sản xuất không nộp báo cáo hoạt động - duy trì đáp ứng GMP theo thời hạn được quy định tại khoản 3 Điều này, trong thời gian 15 ngày kể từ ngày đến hạn nộp báo cáo, Cơ quan tiếp nhận có văn bản yêu cầu cơ sở sản xuất thực hiện việc báo cáo hoạt động - duy trì đáp ứng GMP theo quy định.

5. Trong thời hạn 45 ngày, kể từ ngày Cơ quan tiếp nhận có văn bản yêu cầu, cơ sở sản xuất phải nộp báo cáo hoạt động - duy trì đáp ứng GMP kèm theo giải trình về lý do chậm nộp báo cáo. Nếu sau thời hạn này, cơ sở sản xuất không nộp báo cáo hoạt động - duy trì đáp ứng GMP, Cơ quan tiếp nhận tiến hành đánh giá đột xuất, thanh tra, kiểm tra việc duy trì đáp ứng GMP của cơ sở theo quy định tại Điều 12 của Thông tư này.

6. Sau khi nộp báo cáo hoạt động - duy trì đáp ứng GMP theo quy định, cơ sở sản xuất được tiếp tục thực hiện các hoạt động của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc theo quy định tại Luật dược, văn bản hướng dẫn liên quan và phù hợp với phạm vi hoạt động ghi tại Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược đã được cấp, trừ trường hợp có văn bản xử lý của cơ quan quản lý về việc không tuân thủ GMP. Cơ sở phải bảo đảm duy trì việc đáp ứng GMP trong quá trình hoạt động. Trường hợp cơ sở có văn bản đề nghị, Cơ quan tiếp nhận có văn bản xác nhận về tình trạng nộp báo cáo hoạt động - duy trì đáp ứng GMP của cơ sở.

7. Trình tự đánh giá, quy trình đánh giá, phân loại kết quả đánh giá đáp ứng GMP thực hiện theo quy định tại Điều 6 và Điều 7 của Thông tư này.

8. Trường hợp xảy ra tình trạng dịch bệnh, thiên tai, thảm họa, chiến tranh mà Cơ quan tiếp nhận bị hạn chế đi lại, không thể thực hiện được việc đánh giá duy trì đáp ứng GMP theo quy định, Cơ quan tiếp nhận thực hiện:

a) Cấp Giấy chứng nhận GMP theo đề nghị của cơ sở sản xuất để phục vụ cho nhu cầu xuất khẩu thuốc, nguyên liệu làm thuốc của cơ sở;

b) Thực hiện việc đánh giá từ xa đối với các cơ sở sản xuất thuốc vô trùng, thuốc sinh học hoặc trường hợp đánh giá lần gần nhất đáp ứng mức độ 3 và 4;

c) Sau khi khắc phục được tình trạng thiên tai, dịch bệnh, thảm họa, Cơ quan tiếp nhận thực hiện việc đánh giá duy trì đáp ứng GMP theo quy định tại Điều 6 và Điều 7 của Thông tư này.

Điều 10. Xử lý kết quả đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng Thực hành tốt sản xuất

1. Trường hợp báo cáo đánh giá GMP kết luận cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 1 theo quy định tại điểm a khoản 3 Điều 7 của Thông tư này:

a) Trong thời hạn 10 ngày, kể từ ngày hoàn thiện báo cáo đánh giá GMP, Cơ quan tiếp nhận cập nhật thông tin về việc duy trì đáp ứng GMP của cơ sở trên Cổng Thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang Thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận theo quy định tại khoản 6 Điều 8 của Thông tư này và thực hiện việc cấp Giấy chứng nhận GMP theo Mẫu số 05 tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này đối với cơ sở đề nghị cấp Giấy chứng nhận GMP;

b) Trường hợp cơ sở sản xuất ngừng một hoặc một số hoạt động sản xuất thuộc phạm vi chứng nhận được ghi trên Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, Cơ quan tiếp nhận cập nhật thông tin về việc duy trì đáp ứng GMP đối với các hoạt động sản xuất được đánh giá duy trì đáp ứng GMP và có văn bản thông báo yêu cầu cơ sở sản xuất thực hiện thủ tục điều chỉnh Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược theo quy định tại điểm b khoản 3 Điều 36 Luật Dược.

2. Trường hợp báo cáo đánh giá GMP kết luận cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 2 theo quy định tại điểm b khoản 3 Điều 7 của Thông tư này:

a) Trong thời hạn 05 ngày làm việc, kể từ ngày hoàn thiện báo cáo đánh giá GMP, Cơ quan tiếp nhận có văn bản thông báo yêu cầu cơ sở sản xuất tiến hành khắc phục, sửa chữa các tồn tại được phát hiện theo Mẫu số 16 tại Phụ lục I ban hành kèm theo Nghị định số 163/2025/NĐ-CP kèm báo cáo đánh giá GMP gửi cho cơ sở sản xuất để tiến hành khắc phục, sửa chữa tồn tại và gửi báo cáo khắc phục về Cơ quan tiếp nhận;

b) Trong thời hạn 45 ngày, kể từ ngày Cơ quan tiếp nhận gửi báo cáo đánh giá GMP, cơ sở sản xuất phải có văn bản báo cáo khắc phục bao gồm kế hoạch và bằng chứng chứng minh (hồ sơ tài liệu, hình ảnh, video, giấy chứng nhận hoặc các tài liệu chứng minh khác) việc khắc phục, sửa chữa tồn tại được ghi trong báo cáo đánh giá GMP;

c) Trong thời hạn 20 ngày, kể từ ngày nhận được văn bản báo cáo khắc phục, Cơ quan tiếp nhận đánh giá kết quả khắc phục của cơ sở sản xuất và kết luận về tình trạng đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất:

- Trường hợp việc khắc phục của cơ sở sản xuất đã đáp ứng yêu cầu: Cơ quan tiếp nhận cập nhật thông tin về việc duy trì đáp ứng GMP của cơ sở trên Cổng Thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang Thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận theo quy định tại khoản 6 Điều 8 của Thông tư này và thực hiện việc cấp Giấy chứng nhận GMP theo Mẫu số 05 tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này đối với cơ sở đề nghị cấp Giấy chứng nhận GMP;

- Trường hợp việc khắc phục của cơ sở sản xuất chưa đáp ứng yêu cầu: Cơ quan tiếp nhận có văn bản thông báo nội dung cần tiếp tục khắc phục, sửa chữa và nộp báo cáo bổ sung. Thời gian gia hạn để tiếp tục khắc phục, sửa chữa và báo cáo là 45 ngày, kể từ ngày có văn bản yêu cầu.

d) Trong thời hạn 135 ngày, kể từ ngày hoàn thiện báo cáo đánh giá GMP mà cơ sở sản xuất không có báo cáo khắc phục hoặc sau khi khắc phục theo quy định tại điểm c khoản này mà kết quả khắc phục vẫn tiếp tục không đạt yêu cầu, Cơ quan tiếp nhận ban hành văn bản thông báo về việc không đáp ứng GMP và tùy theo tính chất, mức độ vi phạm, Cơ quan tiếp nhận thực hiện một hoặc các biện pháp theo quy định tại điểm a và điểm b khoản 4 Điều này.

3. Trường hợp báo cáo đánh giá GMP kết luận cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 3 theo quy định tại điểm c khoản 3 Điều 7 của Thông tư này:

Trình tự, thời gian xử lý kết quả đánh giá đáp ứng GMP theo quy định tại khoản 2 Điều này.

Trong thời hạn 20 ngày, kể từ ngày nhận được văn bản báo cáo khắc phục, Cơ quan tiếp nhận tiến hành đánh giá thực tế việc khắc phục tại cơ sở sản xuất trước khi kết luận tình trạng đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất theo quy định tại điểm c khoản 2 Điều này.

4. Trường hợp báo cáo đánh giá GMP kết luận cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 4 theo quy định tại điểm d khoản 3 Điều 7 của Thông tư này:

Trong thời hạn 05 ngày làm việc, kể từ ngày ký biên bản đánh giá, trên cơ sở đánh giá nguy cơ về tồn tại được phát hiện đối với chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc, an toàn của người sử dụng thuốc, Cơ quan tiếp nhận ban hành văn bản thông báo về việc không đáp ứng GMP kèm theo báo cáo đánh giá GMP. Tùy theo tính chất, mức độ vi phạm, Cơ quan tiếp nhận thực hiện một hoặc các biện pháp sau đây:

a) Có văn bản tạm ngừng hoạt động của cơ sở sản xuất; Xử phạt vi phạm hành chính hoặc chuyển cơ quan có thẩm quyền để xử phạt vi phạm hành chính theo quy định của pháp luật về xử lý vi phạm hành chính;

b) Trình Bộ trưởng Bộ Y tế ra quyết định thu hồi Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược đã cấp theo quy định tại khoản 2 Điều 40 của Luật dược trong trường hợp hết thời hạn bị đình chỉ hoạt động mà cơ sở chưa thực hiện khắc phục, sửa chữa tồn tại;

c) Trường hợp cơ sở sản xuất không đáp ứng một hoặc một số hoạt động sản xuất thuộc phạm vi kinh doanh được ghi trên Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược đã cấp, Cơ quan tiếp nhận:

- Có văn bản tạm ngừng hoạt động của cơ sở sản xuất đối với phạm vi vi phạm; Xử phạt vi phạm hành chính hoặc chuyển cơ quan có thẩm quyền để xử phạt vi phạm hành chính theo quy định của pháp luật về xử lý vi phạm hành chính;

- Trình Bộ trưởng Bộ Y tế ra quyết định thu hồi Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược đã cấp để loại bỏ phạm vi kinh doanh không đáp ứng theo quy định tại Điều 40 của Luật dược trong trường hợp hết thời hạn bị đình chỉ hoạt động mà cơ sở chưa thực hiện khắc phục, sửa chữa tồn tại liên quan đến phạm vi vi phạm, đồng thời cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược phù hợp với phạm vi kinh doanh mà cơ sở sản xuất đáp ứng GMP;

d) Thu hồi Giấy chứng nhận GMP (nếu có) và thực hiện cấp Giấy chứng nhận GMP phù hợp với phạm vi mà cơ sở sản xuất đáp ứng nếu cơ sở có yêu cầu.

5. Trong thời hạn 05 ngày làm việc, kể từ ngày kết luận cơ sở sản xuất đáp ứng việc duy trì GMP hoặc từ ngày ban hành Quyết định thu hồi Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược đã cấp do cơ sở sản xuất không duy trì đáp ứng GMP, Cơ quan tiếp nhận cập nhật tình trạng đáp ứng GMP trên Trang thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận theo nội dung quy định tại khoản 6 Điều 8 của Thông tư này đối với cơ sở sản xuất đáp ứng GMP hoặc thông tin về việc thu hồi Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, Giấy chứng nhận GMP (nếu có) đã cấp đối với cơ sở sản xuất không duy trì đáp ứng GMP.

6. Trường hợp mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc do Đoàn đánh giá lấy trong quá trình đánh giá, bị kết luận vi phạm chất lượng, Cơ quan tiếp nhận tiến hành xử lý thuốc, nguyên liệu làm thuốc vi phạm theo quy định hiện hành.

Điều 11. Kiểm soát thay đổi

1. Cơ sở sản xuất vắc xin trước khi tiến hành thay đổi thuộc một trong các trường hợp được quy định tại điểm a, b khoản này phải có văn bản thông báo kèm theo đánh giá về nguy cơ, ảnh hưởng của các thay đổi dự kiến thực hiện đến chất lượng, an toàn của sản phẩm:

a) Trường hợp quy định tại các điểm d, đ, e, và g khoản 2 Điều này;

b) Sản xuất, sản xuất thử vắc xin hoặc sản phẩm thuốc khác trên dây chuyền sản xuất vắc xin đã được cấp chứng nhận;

Trong thời hạn 15 ngày, Cục Quản lý Dược có ý kiến trả lời bằng văn bản trong trường hợp không đồng ý với đề xuất thay đổi của cơ sở sản xuất vắc xin.

2. Cơ sở sản xuất sau khi tiến hành thay đổi phải thực hiện thủ tục đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược hoặc báo cáo thay đổi theo Mẫu số 06 quy định tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này nếu thuộc một trong các trường hợp sau đây:

a) Thay đổi thuộc một trong các trường hợp được quy định tại điểm b khoản 1 Điều 36 của Luật dược;

b) Thay đổi vị trí nhà máy sản xuất tại cùng địa điểm kinh doanh;

c) Bổ sung nhà máy sản xuất ở vị trí mới tại cùng địa điểm kinh doanh;

d) Mở rộng nhà máy sản xuất hoặc thay đổi lớn về cấu trúc, bố trí nhà xưởng của một hoặc một số dây chuyền sản xuất hoặc của toàn bộ nhà máy trên cơ sở cấu trúc nhà máy đã có;

đ) Sửa chữa, thay đổi về cấu trúc, bố trí nhà xưởng tại một phần của dây chuyền sản xuất và làm thay đổi điều kiện môi trường sản xuất, quy trình sản xuất;

e) Thay đổi các thiết bị sản xuất chính, quan trọng gây ảnh hưởng tới quy trình sản xuất, chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

g) Thay đổi hệ thống phụ trợ hoặc thay đổi nguyên lý thiết kế, vận hành hệ thống tiện ích mà có ảnh hưởng tới môi trường sản xuất;

h) Cơ sở sản xuất chuyển đổi phạm vi sản xuất giữa phạm vi sản xuất thuốc hóa dược bao gồm cả thuốc hóa dược kê đơn và phạm vi chỉ sản xuất thuốc hóa dược không kê đơn.

3. Trường hợp cơ sở sản xuất có thay đổi theo quy định tại điểm a khoản 2 Điều này, cơ sở sản xuất phải gửi hồ sơ đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược theo quy định tại khoản 2 và khoản 4 Điều 38 của Luật dược.

Trình tự đánh giá việc đáp ứng GMP, phân loại kết quả và xử lý kết quả đánh giá mức độ tuân thủ GMP được thực hiện theo quy định tại các Điều 6, 7 và 8 Thông tư này.

4. Trường hợp cơ sở sản xuất có thay đổi thuộc một trong các trường hợp quy định tại các điểm b, c hoặc d khoản 2 Điều này hoặc trường hợp cơ sở sản xuất sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc vô trùng có thay đổi thuộc điểm đ, e và g khoản 2 Điều này, cơ sở sản xuất phải nộp báo cáo thay đổi kèm tài liệu kỹ thuật tương ứng với sự thay đổi về Cơ quan tiếp nhận.

a) Cơ quan tiếp nhận thực hiện đánh giá thực tế tại cơ sở sản xuất. Trường hợp cơ sở sản xuất đáp ứng yêu cầu, Cơ quan tiếp nhận có văn bản đồng ý với thay đổi của cơ sở sản xuất;

b) Trình tự đánh giá, phân loại kết quả và xử lý kết quả đánh giá đối với cơ sở sản xuất có thay đổi theo quy định tại điểm b khoản 2 Điều này được thực hiện theo quy định tại các Điều 6, 7 và 10 của Thông tư này;

c) Trình tự đánh giá, phân loại kết quả và xử lý kết quả đánh giá đối với cơ sở sản xuất có thay đổi theo quy định tại điểm c hoặc d khoản 2 Điều này hoặc cơ sở sản xuất sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc vô trùng có thay đổi thuộc điểm đ, e và g khoản 2 Điều này được thực hiện theo quy định tại các Điều 6, 7 và 8 của Thông tư này.

5. Trường hợp cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc có thay đổi thuộc một trong các trường hợp quy định tại điểm đ, e, hoặc g khoản 2 Điều này (trừ trường hợp quy định tại khoản 4 Điều này), cơ sở sản xuất phải nộp báo cáo thay đổi kèm tài liệu kỹ thuật tương ứng với sự thay đổi về Cơ quan tiếp nhận. Cơ sở sản xuất phải tiếp tục bảo đảm duy trì các hoạt động theo nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP.

Cơ quan tiếp nhận thực hiện đánh giá đột xuất, xử lý kết quả đánh giá theo quy định tại Điều 12 của Thông tư này trong trường hợp báo cáo thay đổi không bảo đảm chứng minh việc duy trì đáp ứng GMP tại cơ sở sản xuất.

6. Trường hợp cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc có thay đổi theo quy định tại điểm h khoản 2 Điều này, cơ sở thực hiện thủ tục điều chỉnh Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược theo quy định tại khoản 1 Điều 20 Nghị định số 163/2025/NĐ-CP;

7. Trường hợp cơ sở sản xuất được đánh giá đáp ứng EU-GMP hoặc tương đương EU-GMP bởi một trong các cơ quan quản lý dược chặt chẽ (SRA) hoặc cơ quan quản lý dược được Bộ Y tế công nhận trên cơ sở phân loại của WHO và đề nghị công bố trên Trang thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận:

a) Cơ sở sản xuất có văn bản đề nghị công bố kèm theo Giấy chứng nhận GMP hoặc văn bản kết luận cơ sở đáp ứng EU-GMP hoặc tương đương EU-GMP và báo cáo kiểm tra GMP do cơ quan quản lý dược chặt chẽ (SRA) hoặc cơ quan quản lý dược được Bộ Y tế công nhận trên cơ sở phân loại của WHO cấp;

b) Trong thời gian 15 ngày kể từ ngày tiếp nhận hồ sơ đề nghị, Cơ quan tiếp nhận thực hiện rà soát hồ sơ đề nghị và đối chiếu với thông tin về hoạt động sản xuất thuộc phạm vi chứng nhận được ghi trên Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược của cơ sở sản xuất và công bố trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận. Thông tin công bố bao gồm:

- Tên và địa chỉ của cơ sở sản xuất (Địa chỉ đặt nhà máy/dây chuyền sản xuất được đánh giá);

- Số giấy chứng nhận EU-GMP hoặc tương đương EU-GMP hoặc văn bản kết luận cơ sở đáp ứng EU-GMP hoặc tương đương; thời hạn hiệu lực và cơ quan cấp giấy chứng nhận;

- Phạm vi hoạt động sản xuất đã được đánh giá của cơ sở sản xuất tương ứng với giấy chứng nhận GMP.

Điều 12. Đánh giá đột xuất, kiểm tra việc duy trì đáp ứng Thực hành tốt sản xuất

1. Công tác kiểm tra việc duy trì đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất được thực hiện theo quy định của pháp luật.

2. Cơ quan tiếp nhận tiến hành đánh giá đột xuất việc duy trì đáp ứng GMP tại cơ sở sản xuất khi cơ sở sản xuất thuộc một trong các trường hợp sau đây:

a) Cơ sở sản xuất khắc phục chưa đáp ứng yêu cầu quy định tại tiết 2 điểm c khoản 6 Điều 11 của Thông tư này;

b) Cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức 3 hoặc mức 4 quy định tại điểm c và d khoản 3 Điều 7 của Thông tư này phải được đánh giá đột xuất ít nhất 01 lần trong thời hạn 03 (ba) năm kể từ ngày kết thúc đợt đánh giá kỳ trước;

c) Cơ sở sản xuất có từ 01 lô thuốc bị thu hồi do vi phạm ở mức độ 1;

d) Cơ sở sản xuất có thuốc có phản ứng phụ nghiêm trọng hoặc có chuỗi phản ứng có hại (ADR) theo báo cáo của Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc trong đó có phản ứng có hại nghiêm trọng ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng, an toàn, hiệu quả của thuốc;

đ) Cơ sở sản xuất có kết quả kiểm tra của cơ quan chức năng kết luận có vi phạm nghiêm trọng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP;

e) Trường hợp có thông tin phản ánh, tố giác cơ sở vi phạm nghiêm trọng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP;

g) Cơ sở sản xuất không nộp báo cáo hoạt động - duy trì đáp ứng GMP theo quy định tại khoản 5 Điều 9 của Thông tư này;

h) Cơ sở sản xuất thuốc hóa dược không kê đơn khi triển khai hoạt động sản xuất thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền hoặc thực phẩm bảo vệ sức khỏe.

3. Thành phần Đoàn đánh giá do Thủ trưởng Cơ quan tiếp nhận quyết định theo quy định tại Điều 19 của Thông tư này.

4. Trình tự đánh giá đột xuất tại cơ sở sản xuất thực hiện theo quy định tại Điều 7 của Thông tư này.

5. Việc xử lý kết quả kiểm tra, đánh giá đột xuất tại cơ sở sản xuất thực hiện theo quy định của pháp luật.

Điều 13. Đánh giá việc đáp ứng và duy trì đáp ứng Thực hành tốt sản xuất đối với cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc trong nước không thuộc diện cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược

1. Cơ sở sản xuất không thuộc diện cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược (cơ sở có hoạt động dược nhưng không vì mục đích thương mại) phải tuân thủ GMP theo quy định tại điểm a khoản 2 Điều 35 Luật Dược.

2. Cơ sở sản xuất không thuộc diện cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược (trừ bộ phận pha chế thuốc của cơ sở khám bệnh chữa bệnh) nộp văn bản đề nghị đánh giá đáp ứng GMP theo Mẫu số 1 quy định tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu kỹ thuật về cơ sở sản xuất thuốc được trình bày theo hướng dẫn về hồ sơ tổng thể của cơ sở sản xuất quy định tại Phụ lục VIII ban hành kèm theo Thông tư này đối với trường hợp đánh giá lần đầu hoặc báo cáo hoạt động sản xuất - duy trì đáp ứng GMP của cơ sở, kèm theo tài liệu kỹ thuật cập nhật về cơ sở sản xuất (nếu có thay đổi) theo quy định tại khoản 3 Điều 9 đối với trường hợp đánh giá định kỳ.

3. Trình tự đánh giá, quy trình đánh giá, phân loại kết quả đánh giá, kiểm soát thay đổi và đánh giá đột xuất việc đáp ứng GMP đối với cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc không thuộc diện cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh

doanh dược thực hiện theo quy định tương ứng tại các điều 6, 7, 9, 11 và 12 của Thông tư này.

4. Xử lý kết quả đánh giá lần đầu việc đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc không thuộc diện cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược:

a) Trình tự, thời gian xử lý kết quả đánh giá lần đầu việc đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất được thực hiện theo quy định tại Điều 8 của Thông tư này;

b) Cơ quan tiếp nhận có văn bản thông báo tình trạng đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất và công bố trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang Thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận theo quy định tại khoản 6 Điều này.

5. Xử lý kết quả đánh giá định kỳ, kiểm tra đánh giá đột xuất việc duy trì đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc không thuộc diện cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược:

a) Trường hợp kết quả kiểm tra đánh giá kết luận cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 1 hoặc 2 hoặc 3 theo quy định tại điểm a, b và điểm c khoản 3 Điều 7 của Thông tư này, cơ quan tiến hành kiểm tra, đánh giá xử lý theo quy định tại các khoản 1, 2 và 3 Điều 10 của Thông tư này;

b) Trường hợp kết quả kiểm tra đánh giá kết luận cơ sở sản xuất tuân thủ GMP ở mức độ 4 theo quy định tại điểm d khoản 3 Điều 7 của Thông tư này thì cơ quan tiến hành kiểm tra, đánh giá ban hành quyết định tạm ngừng toàn bộ hoạt động sản xuất hoặc phạm vi hoạt động sản xuất không đáp ứng cho đến khi cơ sở tiến hành khắc phục, sửa chữa tồn tại đạt yêu cầu;

c) Trường hợp mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc do Đoàn kiểm tra đánh giá lấy trong quá trình kiểm tra đánh giá bị kết luận vi phạm chất lượng, Cơ quan tiếp nhận tiến hành xử lý thuốc, nguyên liệu làm thuốc vi phạm theo quy định hiện hành về quản lý chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc. Người đứng đầu cơ sở sản xuất phải chịu trách nhiệm trước pháp luật về vi phạm này.

6. Trong thời gian 05 ngày làm việc, kể từ ngày kết luận việc đáp ứng/duy trì đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc không thuộc diện cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, Cơ quan tiếp nhận công bố, cập nhật trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận các thông tin sau đây:

a) Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất;

b) Họ tên người chịu trách nhiệm chuyên môn về dược, người phụ trách về bảo đảm chất lượng và số Chứng chỉ hành nghề dược;

c) Số Giấy chứng nhận GMP;

d) Thời hạn hết hiệu lực của việc đánh giá đáp ứng GMP;

đ) Phạm vi hoạt động của cơ sở sản xuất.

Chương V

QUY TRÌNH KỸ THUẬT ĐÁNH GIÁ VIỆC ĐÁP ỨNG, DUY TRÌ ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC NƯỚC NGOÀI KHI ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC TẠI VIỆT NAM

Điều 14. Tiếp nhận, tổ chức đánh giá việc đáp ứng, duy trì đáp ứng Thực hành tốt sản xuất của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài

1. Tiếp nhận hồ sơ:

Cơ sở sản xuất, cơ sở đăng ký thuốc, nguyên liệu làm thuốc nộp 01 (một) bộ hồ sơ đề nghị đánh giá đáp ứng, duy trì đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài theo quy định tại khoản 2 Điều 97 Nghị định số 163/2025/NĐ-CP kèm phí thẩm định theo quy định của Bộ trưởng Bộ Tài chính về phí thẩm định tiêu chuẩn và điều kiện sản xuất đến Cơ quan tiếp nhận của Bộ Y tế như sau:

a) Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền đối với cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài chỉ sản xuất dược liệu, thuốc cổ truyền, vị thuốc cổ truyền tại thời điểm nộp hồ sơ đề nghị;

b) Cục Quản lý Dược đối với cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài sản xuất nguyên liệu làm thuốc (không bao gồm dược liệu), thuốc hóa dược, thuốc dược liệu, vắc xin, sinh phẩm tại thời điểm nộp hồ sơ đề nghị;

c) Cục Quản lý Dược đối với cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài đồng thời sản xuất một trong các thuốc, nguyên liệu làm thuốc quy định tại điểm a khoản này và một trong các thuốc, nguyên liệu làm thuốc được quy định tại điểm b khoản này tại thời điểm nộp hồ sơ đề nghị.

2. Cơ quan tiếp nhận tổ chức tiếp nhận, thẩm định, đánh giá hồ sơ đề nghị đánh giá đáp ứng, duy trì đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài. Hồ sơ đề nghị đánh giá, trình tự, thủ tục đánh giá và nội dung đánh giá việc đáp ứng, duy trì đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài được thực hiện theo quy định tại các khoản 2, 3, 4 Điều 93; khoản 2, 3, 4 Điều 94; khoản 2, 3, 4 Điều 95; khoản 1, 2, 3, 4 Điều 96; khoản 2, 3, 4, 5, 6, 7 Điều 97 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP.

3. Tài liệu nguyên tắc tiêu chuẩn GMP làm căn cứ đánh giá đáp ứng GMP tại cơ sở sản xuất tại nước ngoài theo quy định tại khoản 1 Điều 97 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP.

4. Cơ quan tiếp nhận căn cứ vào chức năng, nhiệm vụ được giao thành lập tổ chuyên gia thẩm định, xây dựng quy chế và tổ chức hoạt động của tổ chuyên gia đánh giá hồ sơ đề nghị đánh giá đáp ứng, duy trì đáp ứng GMP và công bố tình trạng đáp ứng, duy trì đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài. Kinh phí tổ chức đánh giá hồ sơ được thực hiện theo quy định của pháp luật.

5. Nguyên tắc hoạt động của các chuyên gia:

a) Các ý kiến thẩm định phải bảo đảm căn cứ pháp lý, cơ sở khoa học và phải được thể hiện trong biên bản thẩm định;

b) Chuyên gia thẩm định chịu trách nhiệm trước lãnh đạo cấp trưởng Cơ quan tiếp nhận về các nội dung thẩm định, ý kiến đề xuất liên quan đến công tác thẩm định.

Điều 15. Quy trình kỹ thuật đánh giá việc đáp ứng, duy trì đáp ứng Thực hành tốt sản xuất đối với các cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc quy định tại Điều 93, 94, 95 và 96 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP

1. Trong thời hạn 02 ngày làm việc kể từ ngày tiếp nhận, Cơ quan tiếp nhận rà soát tính phù hợp về hình thức đánh giá được đề nghị và chuyển hồ sơ đề nghị kèm theo mẫu biên bản thẩm định tương ứng tới chuyên gia đánh giá.

2. Trong thời hạn 08 ngày đối với trường hợp cơ sở đánh giá nộp hồ sơ có thêm tài liệu theo quy định tại điểm e khoản 2 Điều 93 hoặc quy định tại khoản 2 Điều 94 hoặc khoản 1 và 2 Điều 96 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP và 30 ngày đối với trường hợp hồ sơ đề nghị đánh giá của cơ sở chỉ bao gồm các tài liệu theo quy định tại điểm a, b, c, d, đ khoản 2 Điều 93 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP ngày 29 tháng 06 năm 2025, Tổ chuyên gia đánh giá thực hiện việc đánh giá hồ sơ đề nghị theo nội dung đánh giá quy định tại khoản 4 các Điều 93, 94, 95 và 96 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP, điền thông tin đánh giá đối với từng nội dung trong biên bản đánh giá và đưa ra ý kiến kết luận về tình trạng đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất.

3. Trong thời hạn 04 ngày làm việc kể từ khi nhận được kết luận của Tổ chuyên gia, Cơ quan tiếp nhận rà soát ý kiến kết luận của chuyên gia, phê duyệt kết quả thẩm định.

Trường hợp các chuyên gia không thống nhất kết luận, Cơ quan tiếp nhận trả lại hồ sơ để chuyên gia rà soát, thống nhất để cùng đánh giá hồ sơ. Trường hợp các chuyên gia không thống nhất kết luận, Cơ quan tiếp nhận tổ chức nhóm chuyên gia gồm các chuyên gia ban đầu và 02 chuyên gia khác cùng đánh giá và kết luận về hồ sơ. Trường hợp các chuyên gia vẫn không thống nhất kết luận, Cơ quan tiếp nhận rà soát toàn bộ hồ sơ, ý kiến của các chuyên gia và đưa ra kết luận sau cùng.

4. Trong thời hạn 01 ngày làm việc kể từ ngày kết luận về hồ sơ, Cơ quan tiếp nhận có văn bản thông báo kết quả tình trạng đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất. Trường hợp hồ sơ chưa đáp ứng hoặc không đáp ứng GMP, văn bản trả lời phải nêu rõ lý do.

5. Trong thời hạn 03 ngày làm việc kể từ ngày có kết quả đánh giá đáp ứng, Cơ quan tiếp nhận công bố thông tin về cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài được đánh giá đáp ứng, duy trì đáp ứng GMP trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận.

6. Cơ quan tiếp nhận xử lý hồ sơ bổ sung của cơ sở theo trình tự quy định tại khoản 1, 2, 3, 4, 5 nêu trên theo thời gian quy định như sau:

a) Trong thời hạn 15 ngày kể từ ngày nhận được hồ sơ bổ sung của cơ sở theo yêu cầu tại khoản 4 Điều này đối với trường hợp cơ sở đánh giá nộp hồ sơ theo quy định hoặc quy định tại khoản 2 Điều 94 hoặc khoản 1 và 2 Điều 96 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP;

b) Trong thời hạn 30 ngày kể từ ngày nhận được hồ sơ bổ sung của cơ sở theo yêu cầu tại khoản 4 Điều này đối với trường hợp cơ sở đánh giá nộp hồ sơ theo quy định tại khoản 2 Điều 93 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP.

Điều 16. Quy trình kỹ thuật đánh giá việc đáp ứng Thực hành tốt sản xuất đối với các cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc theo hình thức đánh giá thực tế tại cơ sở sản xuất quy định tại Điều 95 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP

1. Trong thời hạn 15 ngày kể từ ngày nhận đủ hồ sơ đối với trường hợp quy định tại các điểm b, d và đ khoản 1 Điều 95 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP hoặc kể từ ngày thông báo kết quả thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc hoặc hồ sơ đề nghị đánh giá cơ sở sản xuất đáp ứng Thực hành tốt sản xuất đối với trường hợp quy định tại các điểm a và c khoản 1 Điều 95 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP, Cơ quan tiếp nhận rà soát tính phù hợp về hình thức đánh giá được đề nghị, rà soát tính đầy đủ của hồ sơ đề nghị, xây dựng kế hoạch kiểm tra và ra quyết định thành lập Đoàn đánh giá thực tế tại cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc nước ngoài theo quy định tại Điều 18 và 19 của Thông tư này và chuyển hồ sơ đề nghị tới thành viên Đoàn đánh giá. Trường hợp hồ sơ chưa đầy đủ, Cơ quan tiếp nhận có văn bản yêu cầu bổ sung.

2. Trong thời hạn 30 ngày kể từ ngày có Quyết định thành lập Đoàn đánh giá, Trưởng đoàn đánh giá phân công các thành viên chuẩn bị các thủ tục đi công tác nước ngoài, xây dựng Chương trình đánh giá và gửi cơ sở sản xuất được đánh giá. Chương trình đánh giá phải đảm bảo phù hợp nội dung đánh giá quy định tại khoản 4 Điều 95 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP, phù hợp với dạng bào chế đăng ký thuốc, nguyên liệu làm thuốc/phạm vi sản xuất của cơ sở sản xuất. Chương trình đánh giá có thể được thay đổi trong quá trình đánh giá nếu phát hiện các điểm cần đánh giá kỹ hơn hoặc mở rộng đối tượng, phạm vi đánh giá.

3. Trong thời hạn 15 ngày kể từ ngày kể từ ngày gửi Chương trình đánh giá cho cơ sở, Đoàn đánh giá thực hiện việc kiểm tra thực tế tại cơ sở. Quy trình kiểm tra thực tế tại cơ sở được thực hiện theo quy định tại điểm a, b, c, d, đ khoản 2 Điều 7 của Thông tư này. Chương trình đánh giá có thể được điều chỉnh theo các tồn tại của cơ sở sản xuất được phát hiện trong quá trình đánh giá.

4. Trong thời hạn 20 ngày kể từ ngày kết thúc đánh giá tại cơ sở, Đoàn đánh giá lập báo cáo đánh giá Thực hành tốt sản xuất theo Mẫu số 04 quy định tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này. Báo cáo đánh giá được rà soát, hoàn thiện

và ký bởi các thành viên trong Đoàn và gửi Cơ quan tiếp nhận. Việc đánh giá phân loại tồn tại và mức độ tuân thủ GMP của cơ sở sản xuất của cơ sở được thực hiện theo quy định tại khoản 3 Điều 7 và Phụ lục IX ban hành kèm theo Thông tư này.

5. Trong thời hạn 10 ngày kể từ ngày nhận được báo cáo đánh giá của Đoàn đánh giá, Cơ quan tiếp nhận rà soát Biên bản đánh giá, nội dung đánh giá và kết luận đánh giá mức độ đáp ứng tại Báo cáo đánh giá GMP, trao đổi về kết quả đánh giá của Đoàn đánh giá trong trường hợp cần thiết, có văn bản thông báo kết luận đánh giá đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất. Trường hợp cơ sở sản xuất chưa đáp ứng hoặc không đáp ứng GMP, văn bản trả lời phải nêu rõ lý do.

6. Trong thời hạn 03 ngày làm việc kể từ ngày kết luận cơ sở đáp ứng GMP, Cơ quan tiếp nhận công bố thông tin về cơ sở sản xuất tại nước ngoài được đánh giá đáp ứng GMP trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận.

7. Trình tự xử lý hồ sơ bổ sung theo yêu cầu tại khoản 5 Điều này được thực hiện như sau:

a) Trong thời hạn 01 ngày làm việc kể từ ngày nhận được hồ sơ bổ sung, Cơ quan tiếp nhận chuyển hồ sơ bổ sung đến Đoàn kiểm tra;

b) Trong thời hạn 29 ngày kể từ ngày nhận được hồ sơ bổ sung của cơ sở, Đoàn kiểm tra thực hiện việc rà soát, đánh giá đối với hồ sơ bổ sung của cơ sở sản xuất; lập báo cáo đánh giá hồ sơ bổ sung, đưa ra ý kiến đánh giá mức độ đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất và gửi Cơ quan tiếp nhận;

c) Trong thời hạn 10 ngày kể từ ngày nhận được báo cáo đánh giá hồ sơ bổ sung của Đoàn đánh giá, Cơ quan tiếp nhận thực hiện việc rà soát báo cáo đánh giá, kết luận mức độ đánh giá đáp ứng GMP của Đoàn đánh giá, có ý kiến trao đổi, làm rõ (nếu cần); có văn bản thông báo kết luận đánh giá đáp ứng GMP gửi cơ sở sản xuất hoặc cơ sở đăng ký thuốc đứng tên trên hồ sơ đề nghị đánh giá đáp ứng GMP. Trường hợp cơ sở sản xuất chưa đáp ứng hoặc không đáp ứng GMP, văn bản trả lời đối với cơ sở cần nêu rõ lý do.

Điều 17. Thông tin công bố về việc đáp ứng Thực hành tốt sản xuất của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài

1. Trong thời gian 03 ngày làm việc, kể từ ngày có kết quả đánh giá cơ sở sản xuất đáp ứng GMP, Cơ quan tiếp nhận công bố, cập nhật kết quả đánh giá đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận. Thông tin công bố bao gồm:

a) Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất (địa chỉ đặt nhà máy/dây chuyền sản xuất được đánh giá);

b) Số Giấy chứng nhận GMP/Giấy phép sản xuất/Báo cáo kiểm tra GMP hoặc các tài liệu khác theo quy định tại khoản 5 Điều 97 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP do Cơ quan quản lý nước sở tại cấp, thời hạn hiệu lực; Nguyên

tắc tiêu chuẩn GMP và cơ quan cấp Giấy chứng nhận, đánh giá. Trường hợp cơ sở sản xuất thuộc nước thành viên của PIC/S, nguyên tắc tiêu chuẩn PIC/S-GMP kèm nguyên tắc tiêu chuẩn GMP ghi trên Giấy chứng nhận GMP/Giấy phép sản xuất/Báo cáo kiểm tra GMP;

c) Số Giấy chứng nhận EU-GMP hoặc tương đương EU-GMP/Giấy phép sản xuất/Báo cáo kiểm tra GMP, thời hạn hiệu lực và cơ quan cấp Giấy chứng nhận đối với cơ sở sản xuất đã được một trong các cơ quan quản lý dược chặt chẽ (SRA) hoặc quản lý dược được Bộ Y tế công nhận trên cơ sở phân loại của WHO đánh giá đáp ứng EU-GMP hoặc tương đương EU-GMP;

d) Phạm vi hoạt động sản xuất đã được đánh giá của cơ sở sản xuất tương ứng với từng Giấy chứng nhận GMP.

2. Thời hạn hiệu lực đáp ứng Thực hành tốt sản xuất thuốc:

a) Thời hạn hiệu lực ghi trên Giấy chứng nhận GMP, Giấy phép sản xuất hoặc Báo cáo kiểm tra Thực hành tốt sản xuất;

b) Quy định của cơ quan quản lý dược/cơ quan quản lý có thẩm quyền nước cấp, đánh giá đáp ứng GMP;

c) Chính sách về gia hạn, kéo dài thời hạn hiệu lực đáp ứng GMP của cơ quan cấp, đánh giá GMP.

3. Phạm vi chứng nhận đáp ứng GMP được quy định căn cứ trên các cơ sở sau:

a) Phạm vi chứng nhận GMP đề nghị được đánh giá của cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

b) Phạm vi chứng nhận được ghi trên Giấy chứng nhận GMP/Giấy phép sản xuất hoặc Báo cáo kiểm tra GMP;

c) Điều kiện cơ sở vật chất, trang thiết bị sản xuất của cơ sở sản xuất.

Chương VI

THÀNH VIÊN ĐOÀN ĐÁNH GIÁ THỰC TẾ, CHUYÊN GIA ĐÁNH GIÁ HỒ SƠ VIỆC ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

Điều 18. Tiêu chuẩn của thành viên Đoàn đánh giá đáp ứng, duy trì đáp ứng Thực hành tốt sản xuất theo hình thức kiểm tra thực tế tại cơ sở sản xuất, chuyên gia đánh giá hồ sơ đề nghị đánh giá đáp ứng, duy trì đáp ứng Thực thành tốt sản xuất

1. Thành viên Đoàn đánh giá đáp ứng, duy trì đáp ứng GMP theo hình thức kiểm tra thực tế tại cơ sở sản xuất, chuyên gia đánh giá hồ sơ đề nghị đánh giá đáp ứng, duy trì đáp ứng GMP phải đáp ứng tiêu chuẩn sau đây:

a) Có trình độ đại học trở lên và được đào tạo các môn khoa học về y, dược, sinh học, quản lý chất lượng thuốc và công tác quản lý dược;

b) Đã được đào tạo, tập huấn về GMP, thanh tra, đánh giá GMP và nắm vững nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP. Riêng thành viên tham gia Đoàn đánh giá cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền, dược liệu thì phải được đào tạo, tập huấn về GMP thuốc cổ truyền, dược liệu;

c) Trung thực, khách quan và nghiêm chỉnh chấp hành các quy chế, quy định pháp luật trong quá trình đánh giá, không có xung đột lợi ích với cơ sở sản xuất được đánh giá theo quy định tại khoản 4 Điều này;

d) Trưởng Đoàn đánh giá có kinh nghiệm trong công tác quản lý dược từ 03 (ba) năm trở lên.

2. Thành phần Đoàn đánh giá đáp ứng, duy trì đáp ứng GMP theo hình thức kiểm tra thực tế tại cơ sở sản xuất bao gồm:

a) Trưởng Đoàn và 01 hoặc 02 thành viên thuộc Cơ quan tiếp nhận. Đối với cơ sở sản xuất quy định tại điểm c khoản 1 Điều 6 của Thông tư này thì bổ sung 01 hoặc 02 thành viên thuộc Cục Quản lý Y Dược cổ truyền;

b) 01 thành viên là đại diện Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương hoặc Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh hoặc Viện Kiểm định vắc xin và sinh phẩm Quốc gia (đối với cơ sở sản xuất vắc xin, sinh phẩm);

c) 01 thành viên là đại diện Sở Y tế tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương nơi đặt nhà máy sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc trong nước;

d) Thành viên của cơ quan liên quan trong trường hợp cần thiết.

3. Thành phần chuyên gia đánh giá hồ sơ đề nghị đánh giá đáp ứng, duy trì đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài:

a) 02 chuyên gia đối với hồ sơ đề nghị đánh giá đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất theo hình thức công nhận, thừa nhận lẫn nhau về kết quả thanh tra, kiểm tra của cơ quan quản lý nhà nước về dược đối với yêu cầu đáp ứng và hồ sơ đề nghị đánh giá duy trì đáp ứng GMP của cơ sở này;

b) 03 chuyên gia đối với hồ sơ đề nghị đánh giá đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất theo hình thức thẩm định hồ sơ liên quan đến điều kiện sản xuất và hồ sơ đề nghị đánh giá duy trì đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất này.

4. Nguyên tắc đánh giá xung đột lợi ích: Thành viên Đoàn đánh giá thực tế, chuyên gia đánh giá hồ sơ được coi là có xung đột lợi ích với cơ sở sản xuất được đánh giá nếu thuộc một trong các trường hợp sau đây:

a) Đã từng làm việc hoặc tham gia hoạt động tư vấn trong thời gian 05 năm gần đây cho cơ sở sản xuất được đánh giá;

b) Đang có quyền lợi về tài chính với cơ sở sản xuất được đánh giá;

c) Có vợ hoặc chồng, con, bố hoặc mẹ, anh chị em ruột, bố hoặc mẹ của vợ, bố hoặc mẹ của chồng đang làm việc cho cơ sở sản xuất được đánh giá.

Điều 19. Trách nhiệm và quyền hạn của thành viên đoàn đánh giá thực tế, chuyên gia đánh giá hồ sơ

1. Trách nhiệm của Đoàn đánh giá:

a) Đánh giá toàn bộ hoạt động của cơ sở sản xuất theo nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP tương ứng quy định tại Điều 3 của Thông tư này, phiên bản cập nhật nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP và các văn bản quy phạm pháp luật, quy định chuyên môn có liên quan; ghi nhận cụ thể nội dung đánh giá, tồn tại phát hiện được, lập biên bản thẩm định đối với đánh giá hồ sơ và lập biên bản đánh giá/báo cáo đánh giá đối với đánh giá thực tế; các ý kiến thẩm định, đánh giá phải bảo đảm căn cứ pháp lý, cơ sở khoa học và phải được thể hiện trong biên bản thẩm định đối với đánh giá hồ sơ và báo cáo đánh giá đối với đánh giá thực tế;

b) Báo cáo kết quả đánh giá hoặc giải trình về báo cáo kết quả đánh giá GMP trong trường hợp cơ sở sản xuất có ý kiến không thống nhất với nội dung Báo cáo đánh giá GMP;

c) Chịu trách nhiệm trước Cơ quan tiếp nhận về các nội dung đánh giá. Bảo mật toàn bộ thông tin liên quan về nội dung đánh giá và toàn bộ thông tin liên quan đến hoạt động sản xuất, kiểm tra chất lượng, bảo quản, phân phối thuốc (các quy trình sản xuất, kiểm nghiệm, vệ sinh, các bí mật công nghệ...), trừ trường hợp có sự đồng ý của cơ sở sản xuất hoặc theo yêu cầu của cơ quan Nhà nước có thẩm quyền để phục vụ công tác thanh tra, điều tra.

2. Quyền hạn của Đoàn đánh giá:

a) Kiểm tra toàn bộ khu vực, nhà xưởng thuộc cơ sở sản xuất, và có quyền đề nghị kiểm tra khu vực khác có liên quan đến hoạt động sản xuất, bảo quản, kiểm nghiệm thuốc và nguyên liệu làm thuốc. Riêng đối với sản xuất vị thuốc cổ truyền thì kiểm tra thêm các quy trình chế biến, sản xuất vị thuốc cổ truyền của cơ sở dự kiến sản xuất;

b) Yêu cầu cung cấp hồ sơ tài liệu liên quan đến hoạt động quản lý chất lượng, sản xuất, kiểm nghiệm, bảo quản thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

c) Thực hiện việc thu thập hồ sơ tài liệu, bằng chứng chứng minh (sao chụp tài liệu, chụp ảnh, quay video...) về tồn tại phát hiện trong quá trình đánh giá;

d) Lấy mẫu thuốc, bán thành phẩm, dược liệu và nguyên liệu làm thuốc để gửi kiểm tra chất lượng theo quy định pháp luật;

đ) Lập biên bản, yêu cầu cơ sở sản xuất tạm dừng hoạt động một, một số hoặc toàn bộ hoạt động sản xuất liên quan đến vi phạm. Nếu trong quá trình đánh giá, Đoàn đánh giá phát hiện cơ sở sản xuất có vi phạm ảnh hưởng nghiêm trọng tới chất lượng một hoặc nhiều sản phẩm thuốc, nguyên liệu làm thuốc phải báo cáo người có thẩm quyền xử lý theo quy định của pháp luật.

3. Trách nhiệm của chuyên gia đánh giá hồ sơ:

a) Đánh giá, rà soát việc đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất thuốc theo hình thức rà soát, đánh giá hồ sơ để công bố Danh sách cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài đáp ứng GMP khi đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam; lập biên bản thẩm định đối với đánh giá hồ sơ và ghi các nhận xét tương ứng với từng đề mục trên Biên bản thẩm định và đưa ra ý kiến đối với hồ sơ được thẩm định, các ý kiến thẩm định, đánh giá phải bảo đảm căn cứ pháp lý, cơ sở khoa học và phải đảm bảo tính đầy đủ, chính xác, đáp ứng các quy định tại văn bản quy phạm pháp luật về thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc, các công văn hướng dẫn, các hướng dẫn kỹ thuật và tài liệu chuyên ngành liên quan đến sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

b) Chịu trách nhiệm trước Cơ quan tiếp nhận về các nội dung đánh giá. Bảo mật toàn bộ thông tin liên quan về nội dung đánh giá và toàn bộ thông tin liên quan đến hoạt động sản xuất, kiểm tra chất lượng, bảo quản, phân phối thuốc (các quy trình sản xuất, kiểm nghiệm, vệ sinh, các bí mật công nghệ...), trừ trường hợp có sự đồng ý của cơ sở sản xuất hoặc theo yêu cầu của cơ quan Nhà nước có thẩm quyền để phục vụ công tác thanh tra, điều tra.

4. Quyền hạn của chuyên gia đánh giá hồ sơ:

a) Được cung cấp đầy đủ các văn bản quy phạm pháp luật, công văn hướng dẫn, liên quan đến thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc để phục vụ cho việc đánh giá;

b) Được yêu cầu cung cấp bổ sung các hồ sơ theo quy định của pháp luật để phục vụ cho việc đánh giá;

c) Được đề xuất ý kiến đề nghị đánh giá thực tế tại cơ sở sản xuất đối với hồ sơ đề nghị đánh giá đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại nước ngoài theo quy định tại điểm c khoản 1 Điều 95 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP.

Chương VII

ĐIỀU KHOẢN THI HÀNH

Điều 20. Hiệu lực thi hành

1. Thông tư này có hiệu lực thi hành kể từ ngày 01 tháng 7 năm 2025.

2. Các văn bản, quy định sau đây hết hiệu lực kể từ ngày Thông tư này có hiệu lực:

a) Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

b) Thông tư số 12/2022/TT-BYT ngày 21 tháng 11 năm 2022 của Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

c) Khoản 6 Điều 1 của Thông tư số 29/2020/TT-BYT ngày 31 tháng 12 năm 2020 sửa đổi, bổ sung và bãi bỏ một số văn bản quy phạm pháp luật do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành, liên tịch ban hành.

Điều 21. Điều khoản tham chiếu

Trong trường hợp các văn bản quy phạm pháp luật và các quy định được viện dẫn trong Thông tư này có sự thay đổi, bổ sung hoặc được thay thế thì áp dụng theo văn bản quy phạm pháp luật mới.

Điều 22. Điều khoản chuyển tiếp

1. Đối với hồ sơ đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược hoặc hồ sơ đăng ký đánh giá định kỳ đáp ứng GMP đã được nộp về Cơ quan tiếp nhận trước ngày Thông tư này có hiệu lực, Cơ quan tiếp nhận tiếp tục tiến hành đánh giá cơ sở sản xuất theo quy định tại Thông tư 35/2018/TT-BYT quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc hoặc theo quy định tại Thông tư này nếu cơ sở sản xuất đề nghị.

2. Đối với cơ sở sản xuất đang sản xuất thuốc hóa dược kê đơn khi thay đổi phạm vi hoạt động chỉ sản xuất thuốc hóa dược không kê đơn phải:

a) Thực hiện thủ tục điều chỉnh Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược theo quy định tại khoản 1 Điều 20 của Nghị định số 163/2025/NĐ-CP;

b) Ngừng sản xuất đối với các thuốc hóa dược kê đơn kể từ ngày được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh theo quy định tại điểm a khoản này; đồng thời thực hiện các thủ tục pháp lý rút Giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc đối với thuốc kê đơn.

Điều 23. Trách nhiệm thi hành

1. Cục Quản lý Dược có trách nhiệm:

a) Chủ trì, phối hợp với các đơn vị liên quan tổ chức triển khai thực hiện, tuyên truyền phổ biến Thông tư này theo chức năng nhiệm vụ được giao;

b) Triển khai việc thực hiện Thông tư này cho Sở Y tế, Y tế ngành và cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc thuộc phạm vi chức năng, nhiệm vụ được giao;

c) Tổng hợp và công bố trên Trang Thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược danh sách cơ sở sản xuất trên toàn quốc đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược và/hoặc Giấy chứng nhận GMP; cập nhật tình trạng Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược và/hoặc Giấy chứng nhận GMP, tình trạng đáp ứng GMP và các thông tin khác theo quy định tại khoản 6 Điều 8 của Thông tư này theo phạm vi chức năng, nhiệm vụ được giao;

d) Công bố tài liệu cập nhật GMP trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược;

đ) Đầu mối hoặc phối hợp với các cơ quan liên quan thực hiện kiểm tra, thanh tra việc tuân thủ đáp ứng GMP và xử lý vi phạm theo thẩm quyền.

2. Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền có trách nhiệm:

a) Chủ trì, phối hợp với các đơn vị liên quan tổ chức triển khai thực hiện, tuyên truyền phổ biến Thông tư này theo chức năng nhiệm vụ được giao;

b) Tổng hợp và công bố trên Trang Thông tin điện tử của Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền danh sách cơ sở sản xuất trên toàn quốc đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược hoặc Giấy chứng nhận GMP, cập nhật tình trạng Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược hoặc Giấy chứng nhận GMP, tình trạng đáp ứng GMP và các thông tin khác theo quy định tại khoản 6 Điều 8 của Thông tư này theo phạm vi chức năng, nhiệm vụ được giao;

c) Phối hợp với Cục Quản lý Dược trong việc đánh giá, cấp giấy chứng nhận và công bố đáp ứng Thực hành tốt sản xuất thuốc đối với cơ sở sản xuất quy định tại điểm c khoản 1 Điều 6 của Thông tư này khi có Quyết định thành lập Đoàn;

d) Đầu mối hoặc phối hợp với các cơ quan liên quan thực hiện kiểm tra, thanh tra việc tuân thủ đáp ứng GMP và xử lý vi phạm theo thẩm quyền.

3. Sở Y tế có trách nhiệm:

a) Phối hợp với các đơn vị liên quan tổ chức tuyên truyền phổ biến Thông tư này và hướng dẫn triển khai cho các đơn vị trên địa bàn;

b) Tham gia Đoàn kiểm tra, thanh tra, đánh giá đáp ứng GMP; giám sát và xử lý vi phạm theo thẩm quyền việc tuân thủ đối với các cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc trên địa bàn.

4. Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh, Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế có trách nhiệm tham gia Đoàn đánh giá đáp ứng GMP khi có Quyết định thành lập Đoàn.

5. Cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc có trách nhiệm:

a) Tổ chức triển khai thực hiện Thông tư này;

b) Bảo đảm luôn đáp ứng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP trong suốt quá trình hoạt động của cơ sở sản xuất;

c) Thực hiện các hoạt động sản xuất theo đúng phạm vi được đánh giá, cấp phép trên cơ sở tuân thủ các quy định của pháp luật;

d) Cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm, bán thành phẩm căn cứ vào mục đích và phạm vi sử dụng tá dược tại cơ sở sản xuất để thực hiện việc tự đánh giá đáp ứng các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại điểm đ khoản 1 Điều 3 và điểm b khoản 3 Điều 3 của Thông tư này đối với tá dược sử dụng tại cơ sở;

đ) Cơ sở sản xuất thuốc có sản xuất thực phẩm bảo vệ sức khỏe, bán thành phẩm thực phẩm bảo vệ sức khỏe quy định tại khoản Điều 4 phải tuân thủ đầy đủ các quy định của pháp luật liên quan về quản lý thực phẩm bảo vệ sức khỏe.

Trong quá trình thực hiện nếu có khó khăn, vướng mắc, các cơ quan, tổ chức, cá nhân phản ánh về Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược, Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền) để xem xét, giải quyết./.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG

Đỗ Xuân Tuyên

Nơi nhận:
- Ủy ban xã hội của Quốc hội;
- Văn phòng Chính phủ (Phòng Công báo, Cổng thông tin điện Chính phủ; Vụ KGVX);
- Bộ trưởng Bộ Y tế (để b/c);
- Các Thứ trưởng Bộ Y tế;
- Bộ Tư pháp (Cục kiểm tra văn bản QPPL);
- Bộ Khoa học và Công nghệ;
- Bộ Công Thương;
- Bộ Quốc phòng (Cục Quân Y);
- Bộ Công an (Cục Y tế);
- Bộ Tài chính (Cục Hải quan);
- Các Vụ, Cục thuộc Bộ Y tế;
- Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc TƯ;
- Hội đồng tư vấn cấp GĐKLH thuốc, nguyên liệu làm thuốc;
- Tổng Công ty Dược Việt Nam - CTCP;
- Hiệp hội Doanh nghiệp dược Việt Nam;
- Hội Dược học Việt Nam;
- Cổng thông tin điện tử BYT, Website Cục QLD;
- Các DN SX, KD thuốc trong nước và nước ngoài;
- Viện kiểm nghiệm thuốc TW; Viện kiểm nghiệm thuốc Tp. HCM; Viện Kiểm định QG vắc xin và sinh phẩm y tế;
- Lưu: VT, PC, QLD (5).

Phụ lục I

NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI

(Kèm theo Thông tư số /2025/TT-BYT ngày tháng năm 2025 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

PHẦN I. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC - NGUYÊN TẮC CHUNG 4
Những lưu ý chung....4
Giải thích thuật ngữ....4
Quản lý chất lượng trong công nghiệp: Lý luận và các yếu tố cơ bản....9
1. Hệ thống chất lượng dược phẩm....10
2. Thực hành tốt sản xuất dược phẩm....14
3. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh....15
4. Đánh giá và thẩm định....16
5. Khiếu nại....17
6. Thu hồi sản phẩm....18
7. Sản xuất, kiểm nghiệm và các hoạt động khác theo hợp đồng....18
8. Tự thanh tra, thanh tra chất lượng, thanh tra và chấp nhận nhà cung cấp....21
9. Nhân sự....23
10. Đào tạo....27
11. Vệ sinh cá nhân....27
12. Nhà xưởng....28
13. Máy móc thiết bị....32
14. Nguyên vật liệu....33
15. Hồ sơ tài liệu....38
16. Thực hành tốt trong sản xuất....46
17. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng....51
PHẦN II. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC. 56
1. Giới thiệu....56
2. Quản lý chất lượng....59
3. Nhân viên....62
4. Nhà xưởng và phương tiện....63
5. Thiết bị chế biến....66
6. Tài liệu và hồ sơ....69
7. Quản lý nguyên vật liệu....74
8. Sản xuất và kiểm soát trong quá trình....76
9. Đóng gói và dán nhãn API và sản phẩm trung gian....79
10. Bảo quản và phân phối....81
11. Kiểm tra của phòng thí nghiệm (Kiểm tra chất lượng)....81

12. Thẩm định.....85
13. Kiểm soát thay đổi.....90
14. Loại bỏ và sử dụng lại nguyên liệu.....91
15. Khiếu nại và thu hồi.....92
16. Nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm phòng thí nghiệm).....93
17. Các đại lý, môi giới, buôn bán, phân phối, đóng gói lại và dán nhãn lại.....94
18. Hướng dẫn cụ thể về sản xuất API bằng cách nuôi cấy tế bào/lên men.....96
19. API sử dụng trong thử lâm sàng.....99
20. Giải thích thuật ngữ.....102
PHẦN III. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC SINH HỌC.....108
1. Giới thiệu.....108
2. Phạm vi áp dụng.....109
3. Thuật ngữ.....112
4. Các nguyên tắc và lưu ý chung.....116
5. Hệ thống chất lượng dược phẩm và quản lý nguy cơ chất lượng.....118
6. Nhân sự.....119
7. Nguyên liệu đầu.....120
8. Lô chủng và ngân hàng tế bào.....122
9. Nhà xưởng và thiết bị.....124
10. Biện pháp ngăn chặn.....125
11. Phòng sạch.....128
12. Sản xuất.....128
13. Sản xuất theo chiến dịch.....130
14. Dán nhãn.....131
15. Thẩm định.....132
16. Kiểm soát chất lượng.....133
17. Hồ sơ (hồ sơ lô).....135
18. Sử dụng động vật.....135
PHẦN IV.....138
NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC LÀ TÁ DƯỢC CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI.....138
1. Những vấn đề chung.....138
2. Giải thích thuật ngữ.....140
3. Tự kiểm tra về chất lượng.....141
4. Máy móc thiết bị.....142
5. Nguyên vật liệu.....144
6. Hồ sơ tài liệu.....145
7. Thực hành tốt trong sản xuất và kiểm tra chất lượng.....147

PHẦN I
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC - NGUYÊN TẮC CHUNG

Những lưu ý chung

Các dược phẩm đã được cấp giấy phép lưu hành phải được sản xuất bởi chính nhà sản xuất được cấp giấy phép (cơ sở sở hữu giấy phép sản xuất), nhà sản xuất đã được cơ quan có thẩm quyền của quốc gia định kỳ thanh tra. Tài liệu GMP là tiêu chuẩn để đánh giá tình trạng thực hiện GMP - một trong những thành phần trong Hệ thống Chứng nhận của WHO đối với dược phẩm lưu hành trên thị trường quốc tế, thông qua việc đánh giá hồ sơ xin cấp phép sản xuất và là căn cứ để thực hiện việc thanh tra cơ sở sản xuất. Tài liệu này cũng được sử dụng để làm tài liệu đào tạo cho các cán bộ thanh tra dược của cơ quan quản lý dược, cũng như cho cán bộ sản xuất, kiểm tra chất lượng và đảm bảo chất lượng của cơ sở sản xuất dược phẩm.

Tài liệu này áp dụng cho tất cả các hoạt động sản xuất thuốc thành phẩm, kể cả việc sản xuất quy mô lớn ở các bệnh viện, cũng như sản xuất để sử dụng trong nghiên cứu thử lâm sàng.

Nguyên tắc thực hành tốt nêu ra dưới đây là các hướng dẫn chung và có thể được vận dụng để đáp ứng những yêu cầu cụ thể. Tuy nhiên, khi áp dụng các biện pháp thay thế khác để đảm bảo chất lượng, phải đánh giá tính tương đương của chúng. Về tổng thể, tài liệu này không bao hàm những khía cạnh an toàn đối với nhân viên tham gia sản xuất hay việc bảo vệ môi trường; những yêu cầu đó sẽ do luật pháp quốc gia quy định. Khái niệm mới về phân tích mức độ rủi ro liên quan đến các nguy cơ trong sản xuất và an toàn cho nhân viên đã được quy định tại Phụ lục 7 của tài liệu WHO TRS 961. Nhà sản xuất phải đảm bảo an toàn của người lao động và có biện pháp cần thiết nhằm ngăn ngừa ô nhiễm ra môi trường bên ngoài.

Nên sử dụng tên chung quốc tế (INN) của các dược chất do WHO quy định nếu có, cùng với các tên khác của sản phẩm.

Giải thích thuật ngữ

Các định nghĩa nêu ra dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ được sử dụng trong tài liệu hướng dẫn này. Chúng có thể có các nghĩa khác khi dùng trong các hoàn cảnh khác.

Hoạt chất dược dụng (API)

Bất kỳ một chất hoặc hỗn hợp các chất dự định được sử dụng trong sản xuất một dạng bào chế dược phẩm, và khi được sử dụng, nó là thành phần có tác dụng của sản phẩm đó. Những chất như vậy được dùng với mục đích đem lại tác

dụng dược lý hoặc các tác dụng trực tiếp khác trong chẩn đoán, chữa trị, làm giảm nhẹ, điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tật, hoặc có tác dụng lên cấu trúc và chức năng của cơ thể.

Chốt gió (Airlock)

Một khu vực kín có hai cửa trở lên, nằm giữa hai hoặc nhiều phòng, ví dụ như nằm giữa các phòng có cấp sạch khác nhau, với mục đích để kiểm soát luồng không khí giữa những phòng này khi cần ra vào. Một chốt gió được thiết kế để sử dụng cho người hoặc hàng hoá và/hoặc trang thiết bị.

Người được uỷ quyền

Người được cơ quan quản lý quốc gia công nhận là người có trách nhiệm đảm bảo rằng mỗi lô thành phẩm đều đã được sản xuất, kiểm nghiệm và duyệt xuất xưởng theo đúng luật lệ và quy định hiện hành của nước đó.

Lô (hoặc mẻ)

Một lượng xác định nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói, hoặc sản phẩm được chế biến trong một quy trình đơn lẻ hoặc một loạt các quy trình và đồng nhất. Đôi khi có thể phải chia lô thành một số mẻ, sau đó tập trung lại để hình thành lô đồng nhất cuối cùng. Trong trường hợp tiệt trùng ở công đoạn cuối, cỡ lô được xác định bởi công suất của nồi hấp. Trong sản xuất liên tục, lô phải tương ứng với một công đoạn xác định trong quá trình sản xuất với đặc trưng riêng là sự đồng nhất dự kiến. Cỡ lô có thể được xác định như một lượng sản phẩm cố định hoặc một lượng sản phẩm sản xuất ra trong một khoảng thời gian nhấn định.

Số lô

Là sự kết hợp rõ ràng của các con số và/hoặc chữ cái để nhận dạng duy nhất một lô, được ghi trên nhãn, trong hồ sơ lô, trên phiếu kiểm nghiệm tương ứng...

Hồ sơ lô

Tất cả tài liệu có liên quan đến việc sản xuất một lô bán thành phẩm hoặc thành phẩm. Chúng thể hiện lịch sử của mỗi lô sản phẩm, và của những tình huống liên quan đến chất lượng của sản phẩm cuối cùng.

Bán thành phẩm

Sản phẩm đã qua tất cả các công đoạn sản xuất, trừ công đoạn đóng gói cuối cùng.

Hiệu chuẩn

Một loạt các thao tác nhằm thiết lập, trong điều kiện nhất định, mối quan hệ giữa các giá trị đọc được của một hay một hệ thống thiết bị để đo (đặc biệt là cân), ghi lại, và kiểm soát, hoặc các giá trị thể hiện bởi một vật liệu đo lường, so

với các giá trị tương ứng đã được biết của một chuẩn đối chiếu. Cần xác định giới hạn chấp nhận của các kết quả đo lường này.

Khu vực sạch

Một khu vực có các biện pháp kiểm soát môi trường xác định đối với các tiểu phân và vi sinh vật, được xây dựng và sử dụng theo cách để giảm việc đem vào, tạo nên và lưu giữ các tạp nhiễm trong khu vực đó.

Chuyến hàng (hay đợt giao hàng)

Một lượng dược phẩm hoặc các dược phẩm được sản xuất bởi một nhà sản xuất và được cung cấp cùng một lần theo đề nghị hay đơn đặt hàng cụ thể. Một chuyến hàng có thể bao gồm một hoặc nhiều thùng hàng hoặc công-ten-nơ và có thể bao gồm nhiều lô sản phẩm.

Tạp nhiễm

Là sự nhiễm không mong muốn các tạp chất có bản chất hoá học hoặc vi sinh, hoặc tiểu phân lạ vào nguyên liệu ban đầu hoặc sản phẩm trung gian trong quá trình sản xuất, lấy mẫu, đóng gói hoặc đóng gói lại, bảo quản hoặc vận chuyển.

Thao tác quan trọng

Một thao tác trong quá trình sản xuất có thể gây ra những sai lệch về chất lượng dược phẩm.

Nhiễm chéo

Việc nhiễm một nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, hoặc thành phẩm vào một nguyên liệu ban đầu hay sản phẩm khác trong quá trình sản xuất.

Thành phẩm

Một dạng bào chế hoàn thiện đã trải qua tất cả các công đoạn sản xuất, kể cả đóng gói vào bao bì cuối cùng và dán nhãn.

Kiểm tra trong quá trình sản xuất (in-process control)

Việc kiểm tra được thực hiện trong quá trình sản xuất nhằm giám sát, và nếu cần, điều chỉnh quy trình để đảm bảo sản phẩm đạt các tiêu chuẩn của nó. Việc kiểm soát môi trường hoặc trang thiết bị cũng có thể coi là một phần của việc kiểm tra trong quá trình sản xuất.

Sản phẩm trung gian

Sản phẩm đã chế biến một phần và còn phải qua các công đoạn sản xuất tiếp theo nữa mới trở thành bán thành phẩm.

Thuốc tiêm truyền thể tích lớn

Dung dịch vô trùng để dùng đường tiêm truyền với bao bì đóng gói thành phẩm có thể tích từ 100ml trở lên.

Sản xuất

Tất cả các hoạt động từ khi mua nguyên liệu và sản phẩm, sản xuất, kiểm tra chất lượng, xuất xưởng, bảo quản, phân phối thành phẩm và các biện pháp kiểm soát có liên quan khác.

Nhà sản xuất

Cơ sở thực hiện các hoạt động ví dụ như sản xuất, đóng gói, đóng gói lại, dán nhãn và dán nhãn lại dược phẩm.

Giấy phép lưu hành (giấy phép sản phẩm, giấy chứng nhận đăng ký)

Tài liệu pháp lý do cơ quan quản lý dược có thẩm quyền cấp, trong đó xác định thành phần chi tiết và công thức của sản phẩm, các tiêu chuẩn dược điển hoặc các tiêu chuẩn được công nhận khác đối với các thành phần hoạt chất của sản phẩm, và của chính bản thân sản phẩm, kể cả chi tiết về quy cách đóng gói, nhãn và tuổi thọ.

Công thức gốc

Một tài liệu hoặc bộ tài liệu chỉ rõ các nguyên liệu ban đầu và khối lượng của chúng, nguyên liệu bao gói, cùng với bản mô tả các quy trình và những điểm cần thận trọng để sản xuất ra một lượng xác định thành phẩm, cũng như các hướng dẫn về sản xuất, kể cả kiểm tra trong quá trình sản xuất.

Hồ sơ gốc

Một tài liệu hoặc bộ tài liệu dùng làm bản gốc cho hồ sơ lô (hồ sơ lô trắng).

Đóng gói

Tất cả các thao tác, kể cả đóng chai và dán nhãn, mà một bán thành phẩm phải trải qua để trở thành thành phẩm. Đóng chai một sản phẩm vô trùng trong điều kiện vô trùng, hoặc một sản phẩm sẽ được tiệt trùng ở công đoạn cuối thường không được coi là một phần của đóng gói.

Nguyên liệu bao gói

Bất kỳ nguyên vật liệu nào, kể cả vật liệu có in ấn, sử dụng trong đóng gói dược phẩm, không kể đến bao bì đóng gói bên ngoài để vận chuyển. Nguyên liệu bao gói được gọi là bao bì sơ cấp hoặc thứ cấp tuỳ thuộc vào việc chúng có tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm hay không.

Dược phẩm

Một nguyên liệu hoặc sản phẩm dự định sử dụng cho người hoặc thú y, được thể hiện dưới dạng thành phẩm hoặc ở dạng nguyên liệu ban đầu dùng cho dạng thành phẩm đó, phải chịu sự điều chỉnh của luật lệ về dược của quốc gia xuất khẩu và/hoặc quốc gia nhập khẩu.

Sản xuất

Tất cả các thao tác có liên quan đến việc bào chế một dược phẩm, từ khi nhận nguyên liệu, qua công đoạn chế biến, đóng gói và đóng gói lại, dán nhãn và dán nhãn lại, cho tới khi hoàn thiện thành phẩm.

Thẩm định (Qualification)

Hoạt động nhằm chứng minh rằng nhà xưởng, hệ thống và trang thiết bị hoạt động chính xác và thực sự đem lại kết quả như mong muốn. Nghĩa của từ "validation" đôi khi được mở rộng để bao gồm cả khái niệm "qualification".

Đảm bảo chất lượng

Xem phần 1 (6)

Kiểm tra chất lượng

Xem phần 1 (6)

Bộ phận chất lượng (Quality unit(s)):

Bộ phận được tổ chức độc lập với sản xuất có trách nhiệm thực hiện cả việc đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng. Bộ phận này có thể ở dưới dạng tách riêng từng bộ phận QA và QC, hoặc riêng lẻ hoặc thành nhóm, tùy thuộc vào quy mô và cấu trúc của tổ chức.

Biệt trữ

Tình trạng nguyên liệu ban đầu hoặc nguyên liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hoặc thành phẩm được tách riêng biệt bằng biện pháp cơ học, hoặc bằng các biện pháp hiệu quả khác, trong thời gian chờ đợi quyết định cho phép xuất xưởng, loại bỏ hoặc tái chế.

Đối chiếu (reconciliation)

Việc so sánh giữa lượng lý thuyết và lượng thực tế.

Phục hồi

Việc đưa một phần hay toàn bộ lô sản xuất trước đó (hoặc dung môi đã được chưng cất lại hoặc các sản phẩm tương tự) có chất lượng đạt quy định, vào một lô sản xuất khác ở một công đoạn xác định trong quá trình sản xuất. Phục hồi bao gồm cả việc loại bỏ tạp chất ra khỏi chất thải để có được một chất tinh khiết hoặc xử lý các nguyên vật liệu đã qua sử dụng để dùng lại cho mục đích khác.

Tái xử lý

Việc đem toàn bộ hoặc một phần của một lô/mẻ thuốc đang chế biến, sản phẩm trung gian (sản phẩm sinh học cuối cùng trước khi đóng gói) hoặc bán thành phẩm của một lô/mẻ đơn lẻ trở lại bước sản xuất trước đó trong quá trình sản xuất đã được thẩm định, vì không đáp ứng được các tiêu chuẩn chất lượng đã định trước. Quá trình chế biến lại đôi khi là cần thiết đối với các sản phẩm

sinh học, trong trường hợp đó, việc chế biến lại phải đã được thẩm định và phê duyệt trước trong giấy phép lưu hành.

Tái chế

Việc đem sản phẩm đang chế biến, sản phẩm trung gian (sản phẩm sinh học cuối cùng trước khi đóng gói) hoặc bán thành phẩm của một lô/mẻ đơn lẻ chế biến lại theo một quy trình sản xuất khác do không đạt các tiêu chuẩn đã định. Việc tái chế là trường hợp không mong muốn và không được phê duyệt trước trong giấy phép lưu hành sản phẩm.

Khu vực khép kín

Những cơ sở nhà xưởng đảm bảo tách biệt hoàn toàn trên mọi phương diện, kể cả việc di chuyển của nhân viên và trang thiết bị, theo các quy trình được thiết lập tốt, được kiểm soát và giám sát chặt chẽ. Khu vực khép kín bao gồm cả các rào chắn cơ học cũng như hệ thống xử lý không khí riêng biệt, nhưng không nhất thiết phải đặt ở hai toà nhà tách biệt.

Tiêu chuẩn

Một danh mục các yêu cầu cụ thể mà sản phẩm hoặc nguyên vật liệu sử dụng hoặc thu được trong quá trình sản xuất phải đạt được. Tiêu chuẩn được dùng làm cơ sở để đánh giá chất lượng.

Quy trình thao tác chuẩn (SOP)

Một quy trình bằng văn bản đã được phê duyệt, đưa ra các chỉ dẫn cho việc thực hiện các thao tác, không nhất thiết phải cụ thể cho từng sản phẩm hoặc nguyên liệu (ví dụ: vận hành, bảo dưỡng và làm vệ sinh máy; thẩm định; vệ sinh nhà xưởng và kiểm soát môi trường; lấy mẫu và thanh tra). Một số SOP có thể được sử dụng để bổ sung cho hồ sơ sản xuất gốc và hồ sơ lô sản phẩm cụ thể.

Nguyên liệu ban đầu

Hợp chất có chất lượng xác định được sử dụng trong sản xuất dược phẩm, nhưng không phải là nguyên liệu bao gói.

Thẩm định (validation)

Một hoạt động nhằm chứng minh rằng một quy trình thao tác, quy trình chế biến, máy móc, nguyên vật liệu, hoạt động hoặc hệ thống nào đó thực sự đem lại các kết quả như mong muốn, theo đúng các nguyên tắc của GMP.

Quản lý chất lượng trong công nghiệp: Lý luận và các yếu tố cơ bản

Trong công nghiệp dược nói chung, quản lý chất lượng được xác định là một phần trong chức năng quản lý nhằm thiết lập và thực hiện "chính sách chất lượng", là dự định và định hướng tổng thể của cơ sở đối với vấn đề chất lượng,

đã được giới chức lãnh đạo cao nhất của cơ sở chính thức chấp nhận và công bố. Những yếu tố cơ bản trong quản lý chất lượng gồm có:

- Một cơ sở hạ tầng hay một hệ thống chất lượng phù hợp, bao gồm cơ cấu tổ chức, các quy trình thao tác, quy trình chế biến và nguồn lực;

- Các hoạt động có tính hệ thống cần thiết để đảm bảo một cách tin cậy rằng một sản phẩm (hay dịch vụ) sẽ đáp ứng các yêu cầu nhất định về chất lượng.

Tổng thể các hoạt động này được gọi bằng thuật ngữ "đảm bảo chất lượng" (QA). Trong nội bộ một cơ sở, đảm bảo chất lượng được sử dụng là một công cụ quản lý. Trong trường hợp sản xuất theo hợp đồng, đảm bảo chất lượng được sử dụng để tạo sự tin cậy đối với nhà cung cấp. Khái niệm đảm bảo chất lượng, thực hành tốt sản xuất, kiểm tra chất lượng và quản lý rủi ro (QRM) là các khía cạnh tương hỗ trong quản lý chất lượng. Các yếu tố này được mô tả trong tài liệu nhằm nhấn mạnh mối quan hệ và tầm quan trọng cơ bản của chúng đối với sản xuất và kiểm soát dược phẩm.

1. Hệ thống chất lượng dược phẩm

1.1. *Nguyên tắc:* Nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm dược phẩm; phải đảm bảo rằng sản phẩm có chất lượng đáp ứng mục đích sử dụng, theo đúng quy định của giấy phép lưu hành và không đặt bệnh nhân đứng trước nguy cơ sử dụng sản phẩm không an toàn, kém chất lượng và kém hiệu quả. Việc đạt được mục tiêu chất lượng này là trách nhiệm của người quản lý cao cấp của cơ sở và đòi hỏi sự tham gia và cam kết của nhân viên ở nhiều phòng ban khác nhau và ở tất cả các cấp trong cơ sở, kể cả các nhà cung cấp và nhà phân phối sản phẩm của cơ sở. Để đạt được mục tiêu chất lượng một cách tin cậy, cơ sở phải có một hệ thống quản lý chất lượng dược phẩm (PQS) được thiết kế toàn diện và được thực hiện chính xác kết hợp với thực hành tốt sản xuất và quản lý rủi ro.

1.2. Người quản lý cao cấp có trách nhiệm cao nhất trong việc đảm bảo có sẵn một hệ thống chất lượng dược phẩm hiệu quả, có nguồn nhân lực phù hợp, mà vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền của từng cá nhân được xác định, thông báo và thực hiện trong toàn bộ tổ chức. Ban lãnh đạo phải tham gia tích cực vào hệ thống PQS; phải đảm bảo sự hỗ trợ và cam kết tham gia hệ thống chất lượng dược phẩm (PQS) của tất cả nhân viên ở tất cả các cấp và các bộ phận trong cơ sở.

1.3. Quản lý chất lượng là một khái niệm rộng, bao trùm tất cả những vấn đề có ảnh hưởng chung hoặc riêng biệt tới chất lượng một sản phẩm. Đó là toàn bộ các kế hoạch được sắp xếp thực hiện nhằm mục đích đảm bảo các sản phẩm dược phẩm có chất lượng đáp ứng với mục đích sử dụng. Vì thế, quản lý chất lượng kết hợp cả GMP với các yếu tố khác, kể cả các yếu tố nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này, ví dụ như thiết kế và phát triển sản phẩm.

1.4. Thực hành tốt sản xuất áp dụng đối với tất cả các giai đoạn từ sản xuất các sản phẩm nghiên cứu, chuyển giao công nghệ, sản xuất thương mại cho đến khi sản phẩm không tiếp tục được sản xuất nữa. Hệ thống chất lượng dược phẩm có thể mở rộng đến giai đoạn phát triển sản phẩm và phải tạo thuận lợi cho việc đổi mới, cải tiến liên tục và tăng cường sự liên kết giữa việc phát triển sản phẩm với các hoạt động sản xuất. Tất cả các bộ phận của hệ thống chất lượng dược phẩm cần phải đảm bảo có đầy đủ và được duy trì các nguồn lực cần thiết, như có đủ nhân viên có năng lực, nhà xưởng, trang thiết bị và cơ sở vật chất phù hợp.

1.5. Hệ thống chất lượng dược phẩm phù hợp cho sản xuất dược phẩm phải đảm bảo:

a) Quá trình sản xuất một sản phẩm, là kết quả của quá trình thiết kế, thẩm định, lập kế hoạch, thực hiện, duy trì và cải tiến liên tục hệ thống, cho phép cung cấp một cách ổn định sản phẩm đạt chất lượng theo quy định;

b) Kiến thức về sản phẩm, về quá trình sản xuất, kiểm tra chất lượng phải được quản lý xuyên suốt các giai đoạn của vòng đời sản phẩm;

c) Quá trình thiết kế, phát triển sản phẩm phải đảm bảo tuân thủ các yêu cầu của GMP và các yêu cầu có liên quan khác, ví dụ như yêu cầu của Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm (GLP) và Thực hành tốt thử lâm sàng (GCP);

d) Các thao tác sản xuất và kiểm tra chất lượng được quy định một cách rõ ràng bằng văn bản và các yêu cầu của GMP phải được áp dụng;

e) Trách nhiệm quản lý được xác định rõ ràng trong các bản mô tả công việc;

f) Các sắp xếp, biện pháp được triển khai thực hiện để sản xuất, cung ứng và sử dụng đúng loại nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói, để lựa chọn và đánh giá nhà cung cấp và để khẳng định rằng mỗi lần cung cấp đều đúng loại nguyên liệu từ chuỗi cung ứng đã được phê duyệt;

g) Tất cả các hoạt động kiểm tra cần thiết đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và bán thành phẩm, cũng như kiểm tra trong quá trình sản xuất, hiệu chuẩn và thẩm định phải được thực hiện;

h) Thành phẩm được sản xuất và kiểm tra đúng theo các quy trình đã quy định;

i) Sản phẩm không được bán hay cấp phát trước khi người được uỷ quyền (xem thêm phần 9.11 và 9.12) chứng nhận mỗi lô sản phẩm đã được sản xuất và kiểm nghiệm theo đúng các yêu cầu nêu trong giấy phép lưu hành và các quy định khác có liên quan đến việc sản xuất, kiểm tra chất lượng và xuất xưởng lô dược phẩm;

j) Có sẵn các quy trình để đảm bảo việc quản lý các hoạt động thuê bên ngoài;

k) Có các biện pháp thỏa đáng để đảm bảo tới mức tối đa là sản phẩm được bảo quản, phân phối và sau đó được cất giữ, xử lý sao cho chất lượng sản phẩm được duy trì trong suốt tuổi thọ của sản phẩm;

l) Có một quy trình tự thanh tra và/hoặc đánh giá về chất lượng để thường xuyên đánh giá/xác minh hiệu quả và tính phù hợp của hệ thống PQS;

m) Sản phẩm và quá trình sản xuất, kiểm tra chất lượng phải được theo dõi, và kết quả theo dõi phải được xem xét trong xuất xưởng lô, trong việc điều tra các sai lệch và nhằm đưa ra các hành động phòng ngừa để tránh các sai lệch có thể xảy ra trong tương lai;

n) Phải có sẵn các quy định, biện pháp cho việc đánh giá và phê duyệt các thay đổi đã định trước và việc phê duyệt các thay đổi này trước khi thực hiện, trong khi có xem xét đến việc thông báo cho cơ quan quản lý và việc phê duyệt của cơ quan này, nếu cần thiết theo quy định. Sau khi thực hiện bất kỳ sự thay đổi nào, cần thực hiện đánh giá để đảm bảo rằng mục tiêu chất lượng vẫn được đáp ứng và không có ảnh hưởng bất lợi nào đến chất lượng sản phẩm.

o) Phải thường xuyên tiến hành rà soát về chất lượng sản phẩm với mục đích khẳng định tính ổn định của quy trình và xác định nhu cầu cần được cải tiến;

p) Cần thiết lập và duy trì trạng thái kiểm soát đối với quy trình, sản phẩm bằng cách phát triển và sử dụng một hệ thống kiểm soát và theo dõi hiệu quả đối với hiệu suất của quy trình và chất lượng sản phẩm;

q) Phải tạo điều kiện thuận lợi cho việc cải tiến liên tục thông qua việc thực hiện nâng cao chất lượng một cách phù hợp với mức độ kiến thức/hiểu biết về quy trình và sản phẩm tại thời điểm đó;

r) Phải có hệ thống quản lý rủi ro về chất lượng (QRM);

s) Các sai lệch, các sản phẩm nghi ngờ bị lỗi và các vấn đề khác phải được báo cáo, điều tra và ghi vào hồ sơ. Trong quá trình điều tra phải áp dụng việc phân tích nguyên nhân gốc rễ (root cause) với một mức độ phù hợp. Nguyên nhân có khả năng cao nhất phải được xác định và các hành động khắc phục và/hoặc hành động phòng ngừa (CAPAs) phải được xác định và thực hiện. Hiệu quả của các hành động khắc phục phòng ngừa phải được theo dõi.

1.6. Sự vận hành của hệ thống chất lượng phải được đánh giá, rà soát định kỳ bởi ban lãnh đạo, với sự tham gia của người lãnh đạo cấp cao, để xác định cơ hội cải tiến liên tục của sản phẩm, quy trình và của ngay chính hệ thống chất lượng. Ngoại trừ các trường hợp quy định riêng, việc đánh giá cần được thực hiện ít nhất hàng năm.

1.7. Hệ thống chất lượng phải được xác định và ghi thành văn bản. Cần thiết lập sổ tay chất lượng hoặc tài liệu tương đương mô tả về hệ thống quản lý chất lượng, trong đó có quy định về trách nhiệm quản lý.

Quản lý rủi ro về chất lượng

1.8. Quản lý rủi ro về chất lượng là quá trình đánh giá, kiểm soát, cung cấp thông tin và rà soát một cách có hệ thống các nguy cơ đối với chất lượng của các sản phẩm thuốc. Quản lý rủi ro có thể được thực hiện cả hai phương thức tiên lượng chủ động và hồi cứu.

1.9. Quản lý rủi ro về chất lượng cần đảm bảo:

- Việc đánh giá các nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm dựa trên các kiến thức khoa học, kinh nghiệm đối với các quá trình nghiên cứu, sản xuất, kiểm tra chất lượng và cuối cùng liên kết đến việc bảo vệ người bệnh;

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

Rà soát chất lượng sản phẩm

1.10. Phải thực hiện việc rà soát chất lượng sản phẩm một cách thường xuyên, định kỳ hoặc cuốn chiếu đối với tất cả các dược phẩm, bao gồm cả các sản phẩm chỉ xuất khẩu, nhằm mục đích khẳng định tính ổn định của các quy trình hiện có và sự phù hợp của các tiêu chuẩn hiện hành đối với cả nguyên liệu và thành phẩm, để xác định bất kỳ xu hướng diễn ra nào và đưa ra các cải tiến đối với sản phẩm và quy trình. Việc rà soát này phải được tiến hành hàng năm và hồ sơ được lưu lại, bao gồm xem xét với các báo cáo rà soát trước đó và phải bao gồm ít nhất các hoạt động sau:

a) Rà soát các nguyên liệu ban đầu và nguyên vật liệu bao bì được sử dụng cho sản phẩm, đặc biệt là nguyên liệu từ những nhà cung cấp mới và đặc biệt là đánh giá khả năng truy xuất nguồn gốc của hệ thống cung ứng hoạt chất;

b) Rà soát việc kiểm tra chất lượng trong quá trình sản xuất ở các công đoạn quan trọng và các kết quả kiểm tra chất lượng của thành phẩm;

c) Rà soát tất cả các lô sản xuất không đạt chất lượng theo tiêu chuẩn quy định và việc điều tra đối với các lô sản phẩm này;

d) Rà soát tất cả các sai lệch lớn hoặc sự không phù hợp, việc điều tra liên quan đến các sai lệch này, và hiệu quả đạt được của hành động khắc phục và phòng ngừa (CAPA) đã thực hiện;

e) Rà soát tất cả những thay đổi trong quá trình sản xuất hoặc phương pháp kiểm nghiệm;

f) Rà soát các thay đổi về hồ sơ sản phẩm đã nộp, được phê duyệt hoặc không được phê duyệt;

g) Rà soát kết quả của chương trình theo dõi độ ổn định của thuốc và bất kỳ xu hướng bất lợi nào về độ ổn định của sản phẩm;

h) Rà soát việc trả lại hàng, khiếu nại và thu hồi liên quan đến chất lượng sản phẩm và việc điều tra nguyên nhân đã được thực hiện tại thời gian đó;

i) Rà soát về sự phù hợp của các hành động khắc phục trước đó đối với quá trình sản xuất hay thiết bị;

j) Các cam kết sau bán hàng đối với các sản phẩm mới hoặc sản phẩm có thay đổi;

k) Tình trạng thẩm định của các thiết bị và hệ thống phụ trợ liên quan, ví dụ hệ thống HVAC (gia nhiệt, thông gió, điều hòa không khí), hệ thống nước, khí nén và rà soát báo cáo kết quả theo dõi hoạt động của các thiết bị và hệ thống này;

l) Rà soát các thỏa thuận kỹ thuật để đảm bảo rằng chúng được cập nhật.

Nhà sản xuất, và chủ sở hữu giấy phép lưu hành, nếu khác nhau, phải đánh giá kết quả của các báo cáo rà soát, và đánh giá xem các hành động khắc phục phòng ngừa hay thẩm định lại nào cần thực hiện, theo yêu cầu của hệ thống chất lượng. Các hành động khắc phục phòng ngừa phải được hoàn thành kịp thời và có hiệu quả, phù hợp với quy trình quy định. Phải có các quy trình cho việc quản lý và rà soát liên tục các hoạt động này, và tính hiệu quả của các quy trình này phải được xác nhận trong quá trình tự thanh tra. Rà soát chất lượng có thể được nhóm lại theo loại sản phẩm, ví dụ dạng bào chế rắn, dạng lỏng, các sản phẩm vô trùng theo cơ sở biện minh một cách khoa học. Trường hợp chủ sở hữu giấy phép lưu hành không phải là nhà sản xuất, cần có văn bản thỏa thuận về kỹ thuật giữa các bên, trong đó xác định rõ trách nhiệm của mỗi bên đối với việc rà soát chất lượng. Người có thẩm quyền chứng nhận xuất xưởng lô cùng với chủ sở hữu giấy phép lưu hành phải đảm bảo rằng việc xem xét đánh giá chất lượng được thực hiện kịp thời và chính xác.

2. Thực hành tốt sản xuất dược phẩm

2.1. Thực hành tốt sản xuất là một phần của quản lý chất lượng nhằm đảm bảo sản phẩm được sản xuất một cách ổn định và được kiểm soát theo đúng các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng cũng như theo đúng các quy định của giấy phép lưu hành, giấy phép thử lâm sàng hay tiêu chuẩn của sản phẩm. Thực hành tốt sản xuất (GMP) liên quan đến cả sản xuất và kiểm tra chất lượng. Thực hành tốt sản xuất (GMP) trước hết hướng tới việc quản lý và giảm thiểu các nguy cơ nội tại vốn có trong sản xuất dược phẩm để đảm bảo thuốc đạt chất lượng, an toàn và hiệu quả. Thực hiện theo GMP đòi hỏi:

a) Tất cả các quy trình sản xuất đều được xác định rõ ràng, được rà soát một cách có hệ thống về các nguy cơ tiềm tàng dựa trên kiến thức khoa học và kinh nghiệm, và cho thấy khả năng sản xuất một cách ổn định ra các sản phẩm đạt yêu cầu chất lượng theo các tiêu chuẩn quy định;

b) Việc đánh giá, thẩm định phải được thực hiện;

c) Có tất cả các nguồn lực cần thiết, bao gồm:

(i) đủ nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và đã qua đào tạo;

(ii) nhà xưởng và không gian phù hợp;

(iii) máy móc thiết bị và dịch vụ phù hợp;

(iv) nguyên vật liệu, bao bì và nhãn mác phù hợp;

(v) các quy trình và hướng dẫn đã được phê duyệt;

(vi) điều kiện bảo quản và vận chuyển phù hợp; và

(vii) có đủ nhân viên, phòng kiểm nghiệm và máy móc thiết bị cho việc kiểm tra trong quá trình sản xuất.

d) Các hướng dẫn và quy trình được viết bằng ngôn ngữ dễ hiểu, rõ nghĩa, áp dụng được cụ thể cho từng phương tiện, máy móc;

e) Các quy trình được thực hiện một cách chính xác và công nhân vận hành được đào tạo để thực hiện đúng yêu cầu này;

f) Trong quá trình sản xuất, có thực hiện việc ghi chép thành hồ sơ (ghi bằng tay và/hoặc bằng thiết bị ghi chép) cho thấy mọi công đoạn nêu trong quy trình và hướng dẫn đều được thực hiện trong thực tế và số lượng cũng như chất lượng sản phẩm đạt yêu cầu. Bất cứ sai lệch đáng kể nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra nhằm xác định nguyên nhân gốc rễ và hành động khắc phục và phòng ngừa thích hợp phải được thực thi;

g) Hồ sơ ghi lại việc sản xuất và phân phối giúp cho có thể tra cứu lại toàn bộ lịch sử của một lô sản phẩm, phải được lưu giữ theo biểu mẫu đảm bảo dễ hiểu và dễ tiếp cận;

h) Bảo quản và phân phối sản phẩm phù hợp để hạn chế tối đa bất cứ nguy cơ nào đối với chất lượng và áp dụng Thực hành tốt phân phối (GDP);

i) Có hệ thống để thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào đang được bán hay cung cấp;

j) Những khiếu nại về các sản phẩm đang lưu hành phải được kiểm tra, tìm ra nguyên nhân thiếu sót về chất lượng, và có biện pháp phù hợp đối với sản phẩm có lỗi để ngăn chặn việc lặp lại các lỗi này.

3. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh

3.1. Phải thực hiện các yêu cầu vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân ở mức cao trong mọi khía cạnh của quá trình sản xuất thuốc. Phạm vi thực hiện các yêu cầu vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân bao gồm nhân viên, nhà xưởng, thiết bị và dụng cụ, nguyên vật liệu sản xuất và bao gói, sản phẩm dùng để làm vệ sinh và tẩy trùng, và bất kỳ thứ gì có thể trở thành nguồn gây tạp nhiễm đối với sản phẩm. Phải tiến hành loại bỏ những nguồn gây tạp nhiễm tiềm

tàng thông qua một chương trình tổng thể về vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân. (Về *vệ sinh cá nhân* xem phần 11, và *vệ sinh nhà xưởng* xem phần 12, "Nhà xưởng").

4. Đánh giá và thẩm định

4.1. Theo các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP, mỗi cơ sở dược phẩm phải xác định những công việc đánh giá, thẩm định nào cần được thực hiện để chứng minh rằng những khía cạnh quan trọng trong các hoạt động cụ thể của cơ sở đều được kiểm soát.

4.2. Những yếu tố cơ bản trong chương trình đánh giá, thẩm định của một cơ sở phải được xác định rõ ràng và ghi lại trong một kế hoạch thẩm định gốc.

4.3. Việc đánh giá và thẩm định cần thiết lập và cung cấp bằng chứng trên hồ sơ tài liệu rằng:

a) Nhà xưởng, khu vực phụ trợ, trang thiết bị và quy trình được thiết kế theo đúng như yêu cầu của GMP (thẩm định thiết kế hay DQ);

b) Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị đã được xây dựng và lắp đặt theo đúng tiêu chuẩn thiết kế (thẩm định lắp đặt hay IQ);

c) Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị hoạt động theo đúng tiêu chuẩn thiết kế (thẩm định vận hành hay OQ);

d) Một quy trình cụ thể sẽ sản xuất một cách ổn định ra một sản phẩm đáp ứng các tiêu chuẩn và đặc tính chất lượng định trước của nó (thẩm định quy trình hay PV, còn được gọi là thẩm định hiệu năng hay PQ).

4.4. Bất kỳ khía cạnh nào của hoạt động sản xuất, kể cả những thay đổi đáng kể đối với nhà xưởng, cơ sở, trang thiết bị hay quy trình, có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm, dù trực tiếp hay gián tiếp, cũng đều phải được đánh giá và thẩm định.

4.5. Không được xem việc đánh giá và thẩm định là bài tập làm một lần. Phải có chương trình liên tục tiếp theo kết quả đánh giá, thẩm định lần đầu tiên và dựa trên cơ sở của việc rà soát hàng năm.

4.6. Phải có cam kết duy trì tình trạng thẩm định liên tục và được tuyên bố trong các tài liệu liên quan của cơ sở, ví dụ như sổ tay chất lượng hoặc kế hoạch thẩm định gốc.

4.7. Phải xác định rõ trách nhiệm của cá nhân, bộ phận đối với việc thực hiện thẩm định.

4.8. Các nghiên cứu thẩm định là một phần thiết yếu của GMP và phải được thực hiện theo đúng đề cương đã xác định trước và được phê duyệt.

4.9. Phải chuẩn bị và lưu giữ một bản báo cáo tóm tắt các kết quả thu được và kết luận đánh giá, thẩm định.

4.10. Phải xây dựng các quy trình sản xuất và quy trình thao tác trên cơ sở các kết quả thẩm định đã được thực hiện.

4.11. Phải đặc biệt lưu ý việc thẩm định các phương pháp phân tích, các hệ thống tự động và các quy trình vệ sinh.

5. Khiếu nại

5.1. *Nguyên tắc*. Tất cả các khiếu nại và các thông tin khác liên quan đến sản phẩm có khả năng bị lỗi đều phải được xem xét kỹ lưỡng theo các quy trình bằng văn bản và phải có biện pháp khắc phục.

5.2. Phải phân công một người chịu trách nhiệm xử lý các khiếu nại và quyết định các biện pháp xử lý; bên cạnh đó phải có đủ nhân viên hỗ trợ người này. Nếu người này không phải là người được uỷ quyền, thì người được uỷ quyền phải được thông báo về tất cả các khiếu nại nhận được, các hoạt động điều tra hay thu hồi được thực hiện.

5.3. Phải có một quy trình bằng văn bản mô tả biện pháp được tiến hành, bao gồm cả việc phải xem xét thu hồi sản phẩm, trong trường hợp khiếu nại liên quan đến lỗi/khiếm khuyết có thể xảy ra với sản phẩm.

5.4. Phải đặc biệt lưu ý để xác định xem sản phẩm khiếu nại nhận được có phải là sản phẩm bị lỗi hay không.

5.5. Bất kỳ khiếu nại nào liên quan đến sản phẩm bị lỗi phải được ghi lại thành hồ sơ với tất cả các thông tin chi tiết ban đầu và phải được điều tra kỹ lưỡng. Người chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng thường phải tham gia vào việc xem xét các cuộc điều tra này

5.6. Trường hợp sản phẩm bị lỗi được phát hiện hoặc nghi ngờ ở trong một lô, phải xem xét việc kiểm tra các lô khác nhằm xác định xem chúng có bị ảnh hưởng không. Đặc biệt, phải tiến hành điều tra đối với các lô có sử dụng sản phẩm tái chế từ lô sản phẩm có lỗi.

5.7. Trường hợp cần thiết, phải tiến hành các biện pháp phù hợp tiếp theo, có thể bao gồm cả việc thu hồi sản phẩm, sau khi đã điều tra và đánh giá về khiếu nại.

5.8. Tất cả các quyết định và biện pháp được thực hiện liên quan đến kết quả xử lý khiếu nại đều phải được ghi vào hồ sơ và tham chiếu tới hồ sơ lô tương ứng.

5.9. Hồ sơ về khiếu nại phải được rà soát một cách thường xuyên để tìm ra dấu hiệu của những vấn đề cụ thể hoặc được lặp lại đòi hỏi phải có sự chú ý theo dõi hoặc có thể xem xét đến việc thu hồi sản phẩm đang lưu hành.

5.10. Phải thông báo cho cơ quan có thẩm quyền trong trường hợp nhà sản xuất xem xét đến biện pháp xử lý tiếp theo trong các trường hợp sản xuất có thể có lỗi, sản phẩm bị hỏng, có nghi ngờ hoặc bất kỳ vấn đề chất lượng nghiêm trọng nào của một sản phẩm.

6. Thu hồi sản phẩm

6.1. *Nguyên tắc*. Phải có một hệ thống để thu hồi một cách nhanh chóng và hiệu quả các sản phẩm được xác định hoặc bị nghi ngờ là có lỗi trên thị trường.

6.2. Người được uỷ quyền phải chịu trách nhiệm điều hành và phối hợp hoạt động thu hồi. Người này phải có đủ nhân viên hỗ trợ để xử lý tất cả các khía cạnh của việc thu hồi ở mức độ khẩn cấp thích hợp.

6.3. Phải có các quy trình bằng văn bản, được rà soát, sửa đổi và cập nhật thường xuyên giúp cho việc tổ chức các hoạt động thu hồi. Các hoạt động thu hồi phải có khả năng triển khai nhanh chóng tới các tuyến trong hệ thống phân phối.

6.4. Phải có một quy trình bằng văn bản hướng dẫn việc bảo quản các sản phẩm được thu hồi tại một khu vực riêng biệt, an toàn trong khi chờ quyết định xử lý.

6.5. Phải ngay lập tức thông báo cho tất cả các cơ quan có thẩm quyền của tất cả các nước nơi sản phẩm đã được phân phối về dự kiến thu hồi một sản phẩm do nó bị lỗi hoặc bị nghi ngờ có lỗi.

6.6. Hồ sơ phân phối phải đảm bảo sẵn sàng để người được uỷ quyền xem xét; hồ sơ này phải có đầy đủ thông tin về các cơ sở bán buôn và những khách hàng đã trực tiếp được cung cấp sản phẩm (bao gồm cả đối với các sản phẩm xuất khẩu, những người nhận mẫu thử lâm sàng và mẫu cho bác sỹ) để việc thu hồi có hiệu quả.

6.7. Phải theo dõi và ghi lại vào hồ sơ diễn tiến của quá trình thu hồi. Hồ sơ phải bao gồm biện pháp xử lý đối với sản phẩm bị thu hồi. Phải có một bản báo cáo cuối cùng, trong đó có thông tin đối chiếu giữa số lượng sản phẩm đã phân phối và số lượng sản phẩm thu hồi được.

6.8. Hiệu quả của hoạt động thu hồi phải được thường xuyên kiểm tra và đánh giá.

7. Sản xuất, kiểm nghiệm và các hoạt động khác theo hợp đồng

7.1. *Nguyên tắc*. Hoạt động sản xuất, kiểm nghiệm và bất kỳ hoạt động nào khác theo hợp đồng thuộc phạm vi quy định của GMP phải được xác định rõ ràng, được thống nhất và được kiểm soát nhằm tránh những hiểu lầm có thể dẫn tới việc sản phẩm, hoặc công việc, hoặc hoạt động kiểm nghiệm không đạt được chất lượng mong muốn.

Quy định chung

7.2. Tất cả hoạt động sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, bao gồm cả việc chuyển giao công nghệ và bất kỳ những thay đổi dự kiến nào về kỹ thuật hoặc các hoạt động khác, đều phải theo đúng giấy phép lưu hành của sản phẩm có liên quan.

7.3. Hợp đồng phải cho phép bên giao hợp đồng được kiểm tra, đánh giá điều kiện cơ sở vật chất và các hoạt động của bên nhận hợp đồng, hoặc bên nhận thầu phụ đã được thỏa thuận.

7.4. Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, việc phê duyệt xuất xưởng phải do người được uỷ quyền thực hiện phù hợp với nguyên tắc GMP và giấy phép lưu hành sản phẩm và phải được xác định rõ trong hợp đồng.

Bên hợp đồng

7.5. Hệ thống chất lượng dược phẩm của bên giao hợp đồng phải có quy định việc kiểm tra và giám sát các hoạt động thuê ngoài. Bên giao hợp đồng phải chịu trách nhiệm đánh giá tính hợp pháp, mức độ phù hợp và năng lực bên nhận hợp đồng để đảm bảo thực hiện thành công các công việc hoặc thử nghiệm được yêu cầu, để phê duyệt các hoạt động theo hợp đồng, và để đảm bảo bằng cách thông qua hợp đồng rằng các nguyên tắc GMP kết hợp với việc quản lý rủi ro về chất lượng đã được tuân thủ.

7.6. Bên giao hợp đồng phải cung cấp cho bên nhận hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết để tiến hành các hoạt động hợp đồng một cách chính xác theo đúng giấy phép lưu hành và các quy định luật pháp khác. Bên giao hợp đồng phải đảm bảo bên nhận hợp đồng đã nhận thức đầy đủ về các nguy hại liên quan đến sản phẩm, công việc hay thử nghiệm có thể gây hại cho nhà xưởng, máy móc thiết bị, nhân viên, các nguyên vật liệu hoặc các sản phẩm khác.

7.7. Bên giao hợp đồng phải rà soát và đánh giá các hồ sơ và kết quả liên quan đến các hoạt động thuê bên ngoài. Bên giao hợp đồng phải đảm bảo tất cả các sản phẩm và nguyên liệu được cung cấp bởi bên nhận hợp đồng đã được chế biến, sản xuất theo đúng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP và giấy phép lưu hành sản phẩm; đạt tiêu chuẩn chất lượng và sản phẩm đã được xuất xưởng bởi người

được uỷ quyền theo đúng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP và giấy phép lưu hành sản phẩm.

7.8. Bên giao hợp đồng phải theo dõi và rà soát việc thực hiện của bên nhận hợp đồng, bao gồm cả việc tiến hành bất kỳ cải tiến cần thiết nào và tính hiệu quả của nó.

7.9. Bên giao hợp đồng có trách nhiệm thông tin cho bên nhận hợp đồng để đảm bảo rằng bên nhận hợp đồng đã hiểu được các hoạt động thực hiện theo hợp đồng có thể sẽ được thanh kiểm tra của cơ quan có thẩm quyền.

Bên nhận hợp đồng

7.10. Bên nhận hợp đồng phải có đủ nhà xưởng, máy móc thiết bị, kiến thức và kinh nghiệm, cũng như nhân viên đủ năng lực để thực hiện chính xác công việc do bên giao hợp đồng đặt ra. Chỉ những cơ sở có giấy phép sản xuất còn hiệu lực mới được thực hiện sản xuất theo hợp đồng.

7.11. Bên nhận hợp đồng không được chuyển công việc đã được giao theo hợp đồng cho bên thứ ba thực hiện khi chưa được bên giao hợp đồng đánh giá và chấp nhận việc chuyển giao đó. Các sắp xếp, thỏa thuận giữa bên nhận hợp đồng và bên thứ ba phải đảm bảo sao cho các thông tin về sản xuất và kiểm nghiệm, bao gồm cả các thông tin đánh giá sự phù hợp của bên thứ ba, phải được cung cấp một cách tương tự như đã thực hiện giữa bên giao hợp đồng và bên nhận hợp đồng.

7.12. Bên nhận hợp đồng phải tránh những việc làm có thể có ảnh hưởng xấu đến chất lượng của sản phẩm được sản xuất và/hoặc kiểm nghiệm cho bên giao hợp đồng.

Hợp đồng

7.13. Phải có hợp đồng bằng văn bản giữa bên giao hợp đồng và bên nhận hợp đồng trong đó quy định rõ trách nhiệm của mỗi bên, bao gồm cả các hoạt động thuê bên ngoài, các sản phẩm hoặc các hoạt động liên quan đến sản phẩm, quá trình trao đổi thông tin liên quan đến các hoạt động thuê bên ngoài hoặc các thỏa thuận kỹ thuật kèm theo.

7.14. Hợp đồng phải quy định rõ cách thức người được ủy quyền, trong khi phê duyệt xuất xưởng mỗi lô sản phẩm ra thị trường hoặc ban hành phiếu kiểm nghiệm, thực hiện đầy đủ trách nhiệm của mình và đảm bảo rằng mỗi lô thuốc đã được sản xuất và kiểm tra đạt theo các yêu cầu của giấy phép lưu hành.

7.15. Những khía cạnh kỹ thuật của hợp đồng phải được soạn thảo bởi những người có thẩm quyền có kiến thức phù hợp về công nghệ dược, kiểm nghiệm dược phẩm và về GMP.

7.16. Tất cả các sắp xếp, thỏa thuận về sản xuất và kiểm nghiệm phải theo đúng giấy phép lưu hành sản phẩm và được thống nhất giữa hai bên.

7.17. Bản hợp đồng phải chỉ rõ người chịu trách nhiệm về các hoạt động theo hợp đồng đã ký kết, ví dụ như quản lý kiến thức, chuyển giao công nghệ, hệ thống nhà cung cấp, hợp đồng thầu phụ, kiểm nghiệm và xuất nguyên liệu, và tiến hành sản xuất và kiểm tra chất lượng, kể cả kiểm tra trong quá trình sản xuất, và người chịu trách nhiệm lấy mẫu và kiểm nghiệm. Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, bản hợp đồng phải nêu rõ việc bên nhận hợp đồng có thực hiện việc lấy mẫu tại cơ sở sản xuất hay không.

7.18. Hồ sơ sản xuất, kiểm nghiệm, phân phối và mẫu đối chiếu phải có sẵn để cung cấp cho bên giao hợp đồng hoặc phải được lưu trữ bởi bên giao hợp đồng. Bất cứ hồ sơ nào có liên quan tới việc đánh giá chất lượng của một sản phẩm bị khiếu nại hoặc nghi ngờ có lỗi, hoặc liên quan đến việc điều tra sản phẩm bị nghi giả mạo hoặc nghi ngờ gian lận kết quả kiểm nghiệm, phải dễ dàng được truy cập và phải được xác định rõ trong quy trình xử lý của bên giao hợp đồng.

7.19. Bản hợp đồng phải mô tả việc xử lý nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm bị loại bỏ. Cũng phải mô tả quy trình được thực hiện trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng cho thấy sản phẩm được kiểm nghiệm phải bị loại bỏ.

8. Tự thanh tra, thanh tra chất lượng, thanh tra và chấp nhận nhà cung cấp

8.1. *Nguyên tắc.* Mục đích của tự thanh tra là đánh giá việc tuân thủ nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP trong mọi hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng của nhà sản xuất. Cơ sở phải thiết lập chương trình tự thanh tra nhằm phát hiện những khiếm khuyết trong việc thực hiện GMP và khuyến nghị các biện pháp khắc phục cần thiết. Phải tiến hành tự thanh tra thường xuyên, ngoài ra có thể tiến hành thanh tra trong các trường hợp đặc biệt, ví dụ trong trường hợp thu hồi sản phẩm hoặc sản phẩm liên tiếp bị loại bỏ, hoặc khi có thông báo về kế hoạch thanh tra của cơ quan quản lý y tế. Nhóm chịu trách nhiệm về tự thanh tra phải bao gồm những nhân viên có trình độ và kinh nghiệm để đánh giá một cách khách quan việc thực hiện GMP. Tất cả các biện pháp khắc phục đã khuyến nghị đều phải được thực thi. Quy trình tự thanh tra phải được lập thành văn bản, và phải có chương trình khắc phục tiếp theo có hiệu quả.

Những mục tự thanh tra

8.2. Phải xây dựng các hướng dẫn tự thanh tra nhằm đưa ra các chuẩn mực đánh giá tối thiểu và thống nhất. Hướng dẫn có thể bao gồm các câu hỏi liên quan đến các yêu cầu của GMP, ít nhất phải bao trùm các lĩnh vực sau:

a) Nhân viên;

b) Nhà xưởng, kể cả khu vực dành cho nhân viên;

c) Việc bảo dưỡng nhà xưởng và máy móc thiết bị;

d) Việc bảo quản nguyên liệu ban đầu và thành phẩm;

e) Máy móc thiết bị;

f) Sản xuất và kiểm tra trong quá trình sản xuất;

g) Kiểm tra chất lượng;

h) Hồ sơ tài liệu;

i) Vệ sinh và điều kiện vệ sinh;

j) Các chương trình thẩm định và thẩm định lại;

k) Hiệu chuẩn thiết bị và hệ thống đo lường;

l) Quy trình thu hồi

m) Xử lý khiếu nại;

n) Kiểm soát nhãn;

o) Kết quả những lần tự thanh tra trước và những biện pháp khắc phục đã thực hiện.

Nhóm tự thanh tra

8.3. Lãnh đạo cơ sở phải chỉ định một nhóm tự thanh tra có thành viên là các chuyên gia trong những lĩnh vực cụ thể và hiểu rõ về GMP. Thành viên của nhóm có thể được chỉ định từ nội bộ hoặc bên ngoài cơ sở.

Tần suất tự thanh tra

8.4. Tần suất tự thanh tra thay đổi tuỳ thuộc vào nhu cầu của cơ sở, nhưng tối thiểu phải thực hiện một lần/năm. Tần suất tự thanh tra phải được quy định trong quy trình thanh tra nội bộ.

Báo cáo tự thanh tra

8.5. Phải có báo cáo sau khi kết thúc đợt tự thanh tra. Báo cáo phải bao gồm:

a) kết quả tự thanh tra;

b) đánh giá và kết luận;

c) khuyến nghị các biện pháp khắc phục.

Hành động sau thanh tra

8.6. Phải có một chương trình hành động sau thanh tra có hiệu quả. Ban lãnh đạo cơ sở phải đánh giá cả báo cáo tự thanh tra và các biện pháp khắc phục, nếu cần thiết.

Thanh tra về chất lượng

8.7. Việc thực hiện thanh tra về chất lượng nhằm hỗ trợ cho tự thanh tra. Thanh tra về chất lượng bao gồm việc kiểm tra, đánh giá một phần hoặc toàn bộ hệ thống chất lượng với mục đích cụ thể nhằm cải tiến hệ thống. Thanh tra về chất lượng được tiến hành bởi các chuyên gia bên ngoài hoặc chuyên gia độc lập hoặc một nhóm nhân viên do ban lãnh đạo cơ sở chỉ định. Thanh tra chất lượng có thể mở rộng sang thanh tra nhà cung cấp và bên nhận hợp đồng (xem mục 7: "Hợp đồng sản xuất và kiểm nghiệm").

Thanh tra và chấp nhận nhà cung cấp

8.8. Cán bộ chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng có trách nhiệm phối hợp với các bộ phận chức năng có liên quan trong việc đánh giá, chấp nhận những nhà cung cấp, mà những nhà cung cấp này có thể cung ứng một cách tin cậy các nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói đạt tiêu chuẩn quy định.

8.9. Phải tiến hành đánh giá nhà cung cấp trước khi quyết định chấp nhận đưa vào danh sách các nhà cung cấp hay tiêu chuẩn được chấp nhận. Việc đánh giá phải xem xét đến lịch sử của nhà cung cấp và bản chất của nguyên liệu cung cấp. Trường hợp tiến hành thanh tra thực tế tại nhà cung cấp, phải xác định được mức độ tuân thủ các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP của nhà cung cấp.

9. Nhân sự

9.1. *Nguyên tắc*. Việc thiết lập và duy trì một hệ thống đảm bảo chất lượng đạt yêu cầu và tính chính xác của việc sản xuất, kiểm tra chất lượng thuốc và hoạt chất phụ thuộc vào yếu tố con người. Vì vậy, phải có đủ nhân viên có trình độ để thực hiện tất cả các công việc thuộc phạm vi trách nhiệm của nhà sản xuất. Trách nhiệm của từng cá nhân phải được xác định rõ ràng, được các cá nhân có liên quan hiểu rõ và được ghi lại trong bản mô tả công việc.

Quy định chung

9.2. Nhà sản xuất phải có đủ nhân viên có trình độ chuyên môn cũng như kinh nghiệm thực tế cần thiết. Trách nhiệm giao cho mỗi cá nhân phải đảm bảo tránh quá tải trong công việc, tạo thành nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm.

9.3. Tất cả các cán bộ có trách nhiệm đều phải có bản mô tả công việc cụ thể và phải được giao quyền thích hợp để thực hiện các trách nhiệm đó. Nhiệm vụ của họ có thể được uỷ quyền cho các cán bộ cấp phó có trình độ đạt yêu cầu. Không được có những khoảng trống cũng như sự chồng chéo không giải thích được về trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng GMP. Nhà sản xuất phải có một sơ đồ tổ chức.

9.4. Tất cả nhân viên đều phải nắm bắt được các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP có ảnh hưởng tới họ và phải được đào tạo ban đầu cũng như đào tạo liên tục các nội dung liên quan đến yêu cầu công việc của họ, kể cả về các hướng

dẫn vệ sinh. Tất cả nhân viên đều phải được khuyến khích ủng hộ việc xây dựng và duy trì các tiêu chuẩn chất lượng cao.

9.5. Phải tiến hành các biện pháp đề phòng người không có nhiệm vụ ra vào khu vực sản xuất, bảo quản và kiểm tra chất lượng. Nhân viên không làm việc ở những khu vực này không được sử dụng các khu vực này như lối qua lại.

Nhân sự chủ chốt

9.6. Các nhân sự chủ chốt bao gồm Trưởng các bộ phận sản xuất, Trưởng bộ phận chất lượng và người được ủy quyền. Bộ phận chất lượng điển hình bao gồm các đơn vị thực hiện chức năng đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng. Trong một số trường hợp, các đơn vị chức năng này có thể được kết hợp lại thành một đơn vị. Người được ủy quyền có thể chịu trách nhiệm đối với một hoặc nhiều đơn vị chất lượng này. Thông thường, các nhân sự chủ chốt phải làm việc toàn thời gian. Trưởng các bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng phải độc lập với nhau. Ở các cơ sở sản xuất lớn, một số chức năng/công việc có thể được ủy quyền, tuy nhiên trách nhiệm thì không thể được ủy quyền.

9.7. Nhân sự chủ chốt chịu trách nhiệm giám sát bộ phận sản xuất và bộ phận chất lượng dược phẩm phải có trình độ chuyên môn khoa học và kinh nghiệm trong thực hành đạt yêu cầu theo quy định của pháp luật. Chuyên ngành đào tạo của họ nên bao gồm ngành học kết hợp giữa:

a) Hóa học (hóa phân tích hoặc hóa hữu cơ) hoặc hóa sinh;

b) Kỹ thuật/Công nghệ hóa học;

c) Vi sinh;

d) Khoa học và công nghệ về dược;

e) Dược lý và độc chất học;

f) Sinh lý học;

g) Các khoa học khác có liên quan.

Họ phải có đủ kinh nghiệm thực tế trong sản xuất và đảm bảo chất lượng dược phẩm. Để có được kinh nghiệm như thế, phải có giai đoạn chuẩn bị mà họ thực hiện chức năng, nhiệm vụ dưới sự hướng dẫn chuyên môn của chuyên gia. Trình độ chuyên môn và kinh nghiệm thực tế của chuyên gia phải đảm bảo để họ thực hiện đánh giá chuyên môn độc lập, dựa trên việc áp dụng các nguyên tắc khoa học và sự hiểu biết về các vấn đề thực tế xảy ra trong sản xuất và kiểm tra chất lượng dược phẩm.

9.8. Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng có một số việc, trách nhiệm phải chia sẻ, phối hợp liên quan đến chất lượng. Tuỳ thuộc vào quy định của pháp luật, chúng bao gồm:

a) Phê chuẩn các quy trình và các tài liệu khác, bao gồm cả việc sửa đổi chúng;

b) Theo dõi và kiểm soát điều kiện môi trường sản xuất;

c) Vệ sinh nhà máy;

d) Thẩm định quy trình và hiệu chuẩn các thiết bị phân tích;

e) Đào tạo, bao gồm việc áp dụng và các nguyên tắc của QA;

f) Phê duyệt và theo dõi các nhà cung cấp nguyên liệu;

g) Phê duyệt và theo dõi các nhà sản xuất theo hợp đồng;

h) Thiết lập và theo dõi điều kiện bảo quản các nguyên liệu và thành phẩm;

i) Thực hiện và đánh giá việc kiểm tra trong quá trình;

j) Lưu giữ hồ sơ;

k) Theo dõi sự tuân thủ các yêu cầu của GMP;

l) Thanh tra, điều tra và lấy mẫu để theo dõi các yếu tố có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.

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

a) Đảm bảo sản phẩm được sản xuất và bảo quản theo đúng hồ sơ tài liệu phù hợp để có được chất lượng đạt yêu cầu;

b) Phê duyệt các hướng dẫn liên quan đến thao tác sản xuất, kể cả các kiểm tra trong quá trình sản xuất, và đảm bảo chúng được thực hiện một cách nghiêm ngặt;

c) Đảm bảo hồ sơ sản xuất được đánh giá và ký bởi người được giao nhiệm vụ này;

d) Kiểm tra việc bảo trì cơ sở, nhà xưởng và máy móc thiết bị liên quan đến sản xuất;

e) Đảm bảo việc thẩm định quy trình sản xuất và hiệu chuẩn các thiết bị kiểm soát đã được thực hiện và ghi chép lại trong hồ sơ và có báo cáo;

f) Đảm bảo thực hiện việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên sản xuất và việc đào tạo được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu.

9.10. Trưởng bộ phận chất lượng có các trách nhiệm sau đây:

a) Chấp nhận hoặc loại bỏ các nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm so với tiêu chuẩn chất lượng của chúng;

b) Đánh giá hồ sơ lô sản xuất;

c) Đảm bảo tất cả các thử nghiệm cần thiết được thực hiện;

d) Phê duyệt các hướng dẫn lấy mẫu, tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp thử và các quy trình kiểm tra chất lượng khác;

e) Phê duyệt và theo dõi việc thực hiện các thử nghiệm theo hợp đồng;

f) Kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở, nhà xưởng, trang thiết bị;

g) Đảm bảo việc thẩm định phù hợp, bao gồm cả thẩm định các quy trình phân tích, và hiệu chuẩn các thiết bị phân tích được thực hiện;

h) Đảm bảo việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục các nhân viên bộ phận chất lượng được thực hiện và đáp ứng với yêu cầu công việc;

i) Xây dựng, thực hiện và duy trì hệ thống chất lượng;

j) Giám sát việc đánh giá nội bộ hoặc tự thanh tra;

k) Tham gia đánh giá bên ngoài (đánh giá nhà cung cấp);

l) Tham gia các chương trình thẩm định.

Các nhiệm vụ khác của bộ phận kiểm tra chất lượng được tóm tắt ở mục 17.3 và 17.4.

9.11. Người được uỷ quyền chịu trách nhiệm về việc tuân thủ các yêu cầu kỹ thuật chuyên môn và yêu cầu quản lý liên quan đến chất lượng thành phẩm và chịu trách nhiệm phê duyệt cho xuất thành phẩm để bán hoặc cung ứng ra thị trường.

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

9.13. Không lô sản phẩm nào được phép xuất xưởng để bán hay cung cấp trước khi có chứng nhận của người có thẩm quyền. Ở một số nước, luật pháp quy định, việc xuất xưởng lô là trách nhiệm chung của người được ủy quyền ở bộ phận sản xuất kết hợp với người được ủy quyền ở bộ phận kiểm tra chất lượng.

9.14. Người được ủy quyền chịu trách nhiệm phê duyệt xuất xưởng lô phải luôn đảm bảo những yêu cầu sau đây được đáp ứng:

a) Các yêu cầu trong giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất sản phẩm đều được đáp ứng đối với lô sản phẩm có liên quan;

b) Các nguyên tắc và hướng dẫn GMP, được đề cập đến trong các hướng dẫn do WHO ban hành đều được thực hiện;

c) Các quy trình sản xuất và kiểm nghiệm quan trọng đều đã được thẩm định;

d) Tất cả các biện pháp kiểm tra và kiểm soát cần thiết đều đã được thực hiện, có tính đến điều kiện sản xuất và hồ sơ sản xuất;

e) Bất kỳ thay đổi đã định trước hoặc sai lệch nào trong sản xuất hoặc trong kiểm tra chất lượng đều phải báo cáo theo một hệ thống báo cáo được xác lập trước khi cho xuất bất kỳ sản phẩm nào. Những thay đổi như vậy có thể phải thông báo, và phải được phê duyệt bởi cơ quan quản lý dược;

f) Các hoạt động lấy mẫu, thanh tra, kiểm nghiệm hay kiểm tra bổ sung đã được thực hiện hoặc triển khai, nếu phù hợp, phải bao trùm cả những thay đổi và các sai lệch đã có dự định trước;

g) Tất cả hồ sơ sản xuất và kiểm tra chất lượng đều đã được hoàn tất và được thông qua bởi các cán bộ giám sát được đào tạo phù hợp;

h) Các biện pháp kiểm tra, tự thanh tra và kiểm tra tại chỗ phù hợp đều được thực hiện bởi các nhân viên có kinh nghiệm và được đào tạo thích hợp;

i) Trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng đã phê duyệt kết quả kiểm nghiệm lô;

j) Tất cả các yếu tố có liên quan đều đã được cân nhắc, kể cả các yếu tố không liên quan cụ thể đến lô đang được xem xét (ví dụ việc chia nhỏ các lô từ một lượng đầu vào chung, những yếu tố liên quan đến quá trình sản xuất liên tục).

9.15. Chức năng phê duyệt cho xuất xưởng một lô thành phẩm hoặc một sản phẩm có thể được giao cho một người được chỉ định có trình độ và kinh nghiệm phù hợp, người này sẽ xuất sản phẩm theo đúng quy trình đã được phê duyệt. Thông thường, điều này được thực hiện bởi bộ phận đảm bảo chất lượng thông qua việc rà soát hồ sơ lô.

10. Đào tạo

10.1. Nhà sản xuất phải tổ chức đào tạo theo một chương trình bằng văn bản cho tất cả nhân viên có nhiệm vụ trong khu vực sản xuất hay khu vực kiểm tra chất lượng (kể cả nhân viên kỹ thuật, bảo dưỡng và làm vệ sinh), và cho những nhân viên khác theo yêu cầu.

10.2. Bên cạnh việc đào tạo cơ bản về lý thuyết và thực hành GMP, nhân viên mới tuyển dụng phải được đào tạo về những nội dung phù hợp với nhiệm vụ được giao. Việc đào tạo liên tục cũng phải được thực hiện, và hiệu quả đào tạo phải được đánh giá định kỳ. Phải có chương trình đào tạo được phê duyệt chính thức. Hồ sơ đào tạo phải được lưu giữ.

10.3. Nhân viên làm việc trong những khu vực mà việc tạp nhiễm là mối nguy hiểm, gây hại ví dụ khu vực sạch hoặc những khu vực xử lý các nguyên vật liệu có hoạt tính cao, độc, truyền nhiễm hoặc dễ gây dị ứng, phải được đào tạo chuyên sâu.

10.4. Khái niệm đảm bảo chất lượng và tất cả các biện pháp có khả năng nâng cao nhận thức và nâng cao việc thực hiện đảm bảo chất lượng phải được bàn luận thấu đáo trong các khoá đào tạo.

10.5. Không cho khách tham quan và nhân viên chưa qua đào tạo vào khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không tránh được, họ phải được thông báo trước những thông tin có liên quan (đặc biệt là về vệ sinh cá nhân) và được trang bị các trang phục bảo hộ cần thiết. Phải giám sát họ chặt chẽ.

10.6. Người tư vấn và các nhân viên hợp đồng phải có chuyên môn về dịch vụ mà họ cung cấp. Các giấy tờ chứng minh trình độ chuyên môn phải được bổ sung vào hồ sơ đào tạo.

11. Vệ sinh cá nhân

11.1. Tất cả nhân viên phải được kiểm tra sức khoẻ trước khi tuyển dụng và trong quá trình làm việc. Những nhân viên thực hiện việc kiểm tra cảm quan bằng mắt phải định kỳ được kiểm tra mắt.

11.2. Tất cả nhân viên phải được đào tạo về thực hành vệ sinh cá nhân. Tất cả nhân viên tham gia sản xuất đều phải tuân thủ các quy định vệ sinh cá nhân ở mức độ cao. Cụ thể là, nhân viên phải được hướng dẫn rửa tay trước khi vào khu vực sản xuất. Phải có biển hướng dẫn và hướng dẫn thực hiện kèm theo.

11.3. Bất kỳ ai, tại bất kỳ thời điểm nào có biểu hiện bị ốm đau rõ ràng hoặc có vết thương hở có thể có ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm đều không được phép tham gia xử lý nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, hoặc sản phẩm, cho tới khi tình trạng sức khoẻ được đánh giá là không còn nguy cơ nữa.

11.4. Tất cả nhân viên phải được hướng dẫn và khuyến khích báo cáo cho người phụ trách trực tiếp bất kỳ tình trạng nào (liên quan đến nhà máy, máy móc thiết bị hoặc nhân viên) mà họ cho là có thể ảnh hưởng bất lợi đến sản phẩm.

11.5. Nhân viên vận hành phải tránh tiếp xúc trực tiếp bằng tay với nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói trực tiếp, sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.

11.6. Để bảo vệ sản phẩm khỏi bị tạp nhiễm, nhân viên phải mặc trang phục bảo hộ sạch, phù hợp với nhiệm vụ được giao, kể cả mũ trùm tóc phù hợp. Quần áo đã dùng rồi nếu còn dùng lại phải được cất trong các ngăn kín riêng cho tới khi được giặt sạch, và tẩy trùng hoặc vô trùng nếu cần thiết.

11.7. Không được phép hút thuốc, ăn, uống, nhai, để cây cối, thực phẩm, đồ uống và thuốc hút cũng như thuốc chữa bệnh của cá nhân trong khu vực sản xuất, phòng kiểm tra chất lượng và khu vực bảo quản, hoặc trong các khu vực khác có thể gây ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm.

11.8. Quy trình vệ sinh cá nhân, kể cả việc sử dụng quần áo bảo hộ phải áp dụng cho tất cả nhân viên đi vào khu vực sản xuất, cho dù là nhân viên chính thức hay thời vụ, hoặc không phải là nhân viên của cơ sở, ví dụ như nhân viên của bên nhận hợp đồng, khách tham quan, các cán bộ quản lý cao cấp, và thanh tra viên.

12. Nhà xưởng

12.1. *Nguyên tắc*. Nhà xưởng phải có vị trí xác định, được thiết kế, xây dựng, sửa chữa và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác sản xuất sẽ diễn ra.

Quy định chung

12.2. Bố trí mặt bằng và thiết kế của nhà xưởng phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và đảm bảo làm vệ sinh cũng như bảo dưỡng có hiệu quả để tránh nguy cơ nhiễm chéo, tích tụ bụi hoặc rác, và nói chung, bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào tới chất lượng sản phẩm.

12.3. Ở những khu vực sinh bụi (ví dụ trong các thao tác lấy mẫu, cân, trộn và chế biến hoặc đóng gói thuốc bột), phải có biện pháp để tránh nhiễm chéo và tạo điều kiện làm vệ sinh dễ dàng.

12.4. Nhà xưởng phải được đặt trong môi trường, mà khi xem xét cùng với các biện pháp bảo vệ quá trình sản xuất, sẽ làm giảm tối đa nguy cơ gây tạp nhiễm đối với nguyên liệu hoặc sản phẩm.

12.5. Nhà xưởng sử dụng cho sản xuất thành phẩm dược phải được thiết kế và xây dựng phù hợp để đảm bảo điều kiện vệ sinh tốt.

12.6. Nhà xưởng phải được bảo dưỡng cẩn thận, phải đảm bảo các hoạt động bảo dưỡng và sửa chữa không gây bất kỳ nguy cơ nào đối với chất lượng sản phẩm.

12.7. Nhà xưởng phải được làm vệ sinh, và tẩy trùng nếu phải, theo các quy trình chi tiết bằng văn bản. Phải lưu hồ sơ vệ sinh.

12.8. Nguồn điện, ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và việc thông gió phải phù hợp sao cho chúng không có ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp tới dược phẩm trong quá trình sản xuất và bảo quản, hoặc ảnh hưởng đến việc vận hành chính xác của máy móc thiết bị.

12.9. Nhà xưởng phải được thiết kế và trang bị sao cho có thể bảo vệ tối đa khỏi sự xâm nhập của côn trùng, chim chóc hoặc các động vật khác. Phải có một quy trình kiểm soát loài gặm nhấm và động vật gây hại.

12.10. Nhà xưởng phải được thiết kể để đảm bảo đường di chuyển hợp lý của nguyên vật liệu và nhân viên.

Khu phụ

12.11. Các phòng vệ sinh và nghỉ giải lao phải tách biệt khỏi khu vực sản xuất và kiểm nghiệm.

12.12. Phòng thay và lưu giữ quần áo, khu vực tắm rửa và vệ sinh phải dễ dàng tiếp cận và phù hợp với số người sử dụng. Nhà vệ sinh không được thông trực tiếp với khu vực sản xuất và bảo quản.

12.13. Nếu điều kiện cho phép, xưởng bảo dưỡng nên tách khỏi khu vực sản xuất. Trường hợp có để phụ tùng và dụng cụ trong khu vực sản xuất, phải để trong phòng hoặc tủ có khoá dành riêng cho mục đích đó.

12.14. Nhà nuôi động vật phải tách biệt khỏi các khu vực khác, với lối vào riêng (lối vào dành riêng cho động vật) và thiết bị xử lý không khí riêng.

Khu vực bảo quản

12.15. Khu vực bảo quản phải đủ rộng, cho phép bảo quản có trật tự các loại nguyên vật liệu và sản phẩm khác nhau, có sự phân biệt và cách ly phù hợp: nguyên liệu ban đầu và nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm đã được phép xuất, sản phẩm bị loại, bị trả về hay sản phẩm thu hồi.

12.16. Khu vực bảo quản phải được thiết kế hoặc điều chỉnh để đảm bảo điều kiện bảo quản tốt. Đặc biệt là phải sạch sẽ, khô ráo, đủ ánh sáng và duy trì ở giới hạn nhiệt độ chấp nhận được. Các khu vực yêu cầu điều kiện bảo quản đặc biệt (ví dụ như về nhiệt độ, độ ẩm) thì phải đảm bảo có các điều kiện này, có kiểm soát, theo dõi và ghi chép lại một cách thích hợp.

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

12.18. Trường hợp việc biệt trữ được thực hiện bằng cách bảo quản ở những khu vực riêng biệt, những khu vực này phải có biển hiệu rõ ràng và chỉ những người có thẩm quyền mới được phép ra vào. Trường hợp sử dụng một hệ thống khác để thay thế biệt trữ cơ học, hệ thống đó phải đảm bảo an toàn ở mức tương đương.

12.19. Phải bảo quản riêng biệt các nguyên liệu và sản phẩm bị loại, thu hồi hoặc bị trả về.

12.20. Những nguyên vật liệu có hoạt tính cao, có tính phóng xạ, chất gây nghiện, hoặc các thuốc nguy hiểm khác và các chất đặc biệt có nguy cơ bị lạm dụng, nguy cơ cháy hoặc nổ phải được bảo quản ở khu vực an toàn và được bảo vệ.

12.21. Nguyên vật liệu bao gói in sẵn phải được coi là rất quan trọng trong việc đảm bảo dược phẩm đúng với nội dung trên nhãn, và phải đặc biệt chú ý đến việc lấy mẫu cũng như bảo quản an toàn và bảo vệ những nguyên vật liệu này.

12.22. Thường phải có khu vực riêng để lấy mẫu nguyên liệu ban đầu (Trường hợp việc lấy mẫu được thực hiện ở ngay khu vực bảo quản, phải tiến hành sao để tránh được tạp nhiễm hay nhiễm chéo).

Khu vực cân

12.23. Việc cân nguyên liệu ban đầu và ước tính sản lượng bằng cách cân thường được thực hiện ở khu vực cân riêng biệt được thiết kế cho mục đích này, ví dụ ở đó có biện pháp kiểm soát bụi. Khu vực này có thể là một phần nằm trong khu vực bảo quản hoặc khu vực sản xuất.

Khu vực sản xuất

12.24. Để hạn chế tối đa nguy cơ gây nguy hiểm nghiêm trọng cho sức khỏe do sản phẩm bị nhiễm chéo, phải có nhà xưởng chuyên biệt và khép kín cho việc sản xuất những dược phẩm đặc biệt, ví dụ những nguyên vật liệu dễ gây dị ứng (ví dụ penicillin), hoặc sinh phẩm (ví dụ các vi sinh vật sống). Việc sản xuất một số sản phẩm có hoạt tính cao khác, như các kháng sinh, hóc môn, chất gây độc tế bào và một số sản phẩm không phải là dược phẩm, không được tiến hành trong cùng một nhà xưởng. Trong những trường hợp ngoại lệ, có thể chấp nhận nguyên tắc sản xuất theo chiến dịch trong cùng nhà xưởng với điều kiện là phải đặc biệt thận trọng và có tiến hành các thẩm định cần thiết (kể cả thẩm định quy trình vệ sinh). Việc sản xuất các chất độc chuyên ngành, ví dụ như hóa chất bảo vệ thực vật hoặc hóa chất diệt cỏ, không được phép tiến hành ở nhà xưởng dành cho sản xuất dược phẩm.

12.25. Mặt bằng nhà xưởng phải được bố trí sao cho việc sản xuất được thực hiện trong những khu vực tiếp nối nhau, theo một trật tự hợp lý tương ứng với trình tự của các hoạt động sản xuất và tương ứng với cấp sạch yêu cầu.

12.26. Phải có đủ diện tích làm việc và bảo quản trong quá trình sản xuất để có thể xếp đặt máy móc thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, sao cho hạn chế tối đa nguy cơ lẫn lộn giữa các sản phẩm hoặc các thành phần của sản phẩm, tránh nhiễm chéo, và giảm tối đa nguy cơ bỏ sót hoặc áp dụng sai bất kỳ một bước sản xuất hay kiểm tra nào.

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

12.28. Các ống dẫn, máng đèn, các điểm thông gió và các dịch vụ khác phải được thiết kế và lắp đặt sao cho tránh tạo ra các hốc khó làm vệ sinh. Khi điều kiện cho phép, phải tiến hành bảo dưỡng, phải tiếp cận những dịch vụ này từ bên ngoài khu vực sản xuất.

12.29. Các đường thoát nước phải đủ lớn, được thiết kế và trang bị để tránh trào ngược. Nếu có thể, phải tránh đường thoát nước hở. Trường hợp đương thoát hở là cần thiết, thì nên xây nông để dễ làm vệ sinh và tẩy trùng.

12.30. Khu vực sản xuất phải được thông gió tốt, có thiết bị kiểm soát không khí (bao gồm thiết bị lọc gió ở mức đủ để ngăn ngừa tạp nhiễm và nhiễm chéo cũng như kiểm soát được nhiệt độ, và độ ẩm nếu cần) phù hợp với các sản phẩm đang được chế biến, phù hợp với thao tác được thực hiện và với môi trường bên ngoài. Những khu vực này phải được theo dõi thường xuyên trong quá trình sản xuất và cả khi không sản xuất để đảm bảo vẫn đáp ứng được tiêu chuẩn thiết kế.

12.31. Khu vực xưởng đóng gói dược phẩm phải được thiết kế và bố trí đặc biệt để tránh lẫn lộn, tạp nhiễm và nhiễm chéo.

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

Khu vực kiểm tra chất lượng

12.33. Phòng kiểm nghiệm phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Những khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh, hoặc thử đồng vị phóng xạ phải cách biệt nhau.

12.34. Phòng kiểm nghiệm phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động tiến hành tại đó. Phải có đủ diện tích/không gian để tránh lẫn lộn và nhiễm chéo. Phải có đủ diện tích/không gian phù hợp để bảo quản mẫu, chất chuẩn (nếu cần, có hệ thống làm mát), dung môi, thuốc thử và hồ sơ.

12.35. Thiết kế các phòng kiểm nghiệm phải tính đến tính phù hợp của vật liệu xây dựng, tránh khói và thông gió. Phải có hệ thống cấp không khí riêng biệt cho khu vực sản xuất và các phòng kiểm nghiệm. Các phòng kiểm nghiệm sinh học, vi sinh và đồng vị phóng xạ phải có riêng thiết bị xử lý không khí và các thiết bị khác.

12.36. Phải có phòng riêng cho thiết bị để bảo vệ chúng khỏi bị nhiễu điện từ, rung động, tiếp xúc với độ ẩm quá mức, và các yếu tố ngoại cảnh khác, hoặc khi phải tách riêng các thiết bị này.

13. Máy móc thiết bị

13.1. Máy móc thiết bị phải được bố trí, thiết kế, chế tạo, điều chỉnh và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác sẽ thực hiện. Việc bố trí và thiết kế của máy móc phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và cho phép làm vệ sinh và bảo dưỡng có hiệu quả, nhằm tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi và bẩn, và nói chung là tránh những tác động bất lợi đối với chất lượng sản phẩm.

13.2. Máy móc thiết bị phải được lắp đặt sao cho hạn chế được tối đa nguy cơ sai sót hoặc tạp nhiễm.

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

13.4. Tất cả các đường ống và thiết bị phục vụ đều phải được đánh dấu thích hợp. Phải đặc biệt lưu ý đến những điểm nối hoặc thiết bị nối không đổi chỗ được của các đường dẫn khí hoặc dung dịch nguy hiểm.

13.5. Phải có cân và những thiết bị đo lường khác có khoảng và độ chính xác phù hợp cho các hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng. Các thiết bị này phải được hiệu chuẩn theo lịch cụ thể.

13.6. Máy móc thiết bị sản xuất phải được làm vệ sinh toàn diện theo một kế hoạch cụ thể.

13.7. Thiết bị và dụng cụ dùng trong phòng kiểm nghiệm phải phù hợp với quy trình thử nghiệm phải thực hiện.

13.8. Máy móc thiết bị sấy, rửa và làm vệ sinh phải được lựa chọn và sử dụng sao cho không trở thành nguồn gây tạp nhiễm.

13.9. Máy móc thiết bị sản xuất không được gây nguy hiểm cho sản phẩm. Những bộ phận của máy móc thiết bị sản xuất có tiếp xúc với sản phẩm không được gây phản ứng, tạo ra thêm chất hay hấp thu chất ở mức độ có thể ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm.

13.10. Máy móc bị hỏng phải được đưa ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Trường hợp không chuyển ra ngoài được, ít nhất thiết bị cũng phải được dán nhãn ghi rõ là đã hỏng, đề phòng vô ý sử dụng.

13.11. Bất cứ khi nào có thể, nên sử dụng các thiết bị kín. Khi dùng các máy móc thiết bị hở, hoặc khi mở máy móc thiết bị, phải thận trọng hạn chế tối đa tạp nhiễm.

13.12. Những máy móc thiết bị được sử dụng chung cho nhiều sản phẩm phải được làm vệ sinh theo những quy trình vệ sinh đã được thẩm định sau khi sản xuất các dược phẩm khác nhau để tránh gây tạp nhiễm.

13.13. Phải lưu giữ bản vẽ cập nhật của các máy móc thiết bị và hệ thống thiết bị phụ trợ.

14. Nguyên vật liệu

14.1. Nguyên tắc. Mục tiêu chính của một nhà máy dược phẩm là sản xuất ra thành phẩm dùng cho bệnh nhân bằng việc phối hợp các nguyên vật liệu (nguyên liệu ban đầu và bao bì)

14.2. Nguyên vật liệu gồm có nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, khí, dung môi, chất phụ gia, thuốc thử và các vật liệu nhãn mác.

Quy định chung

14.3. Không một nguyên vật liệu nào sử dụng cho các hoạt động như làm vệ sinh, bôi trơn thiết bị và kiểm soát côn trùng được tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm. Nếu có thể, những nguyên vật liệu này phải đạt một tiêu chuẩn phù hợp (ví dụ tiêu chuẩn thực phẩm) nhằm hạn chế tối đa nguy cơ cho sức khoẻ.

14.4. Tất cả nguyên liệu đầu vào và thành phẩm phải được biệt trữ ngay sau khi tiếp nhận hoặc chế biến, cho đến khi chúng được xuất đem sử dụng hoặc phân phối.

14.5. Tất cả nguyên liệu và sản phẩm đều phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp do nhà sản xuất quy định và theo trật tự hợp lý cho phép phân tách được các lô và luân chuyển kho theo nguyên tắc hết hạn trước – xuất trước (FEFO).

14.6. Nước dùng trong sản xuất dược phẩm phải phù hợp với mục đích sử dụng.

Nguyên liệu ban đầu

14.7. Việc mua nguyên liệu ban đầu là một hoạt động quan trọng phải có sự tham gia của những nhân viên có hiểu biết sâu và toàn diện về sản phẩm và các nhà cung cấp.

14.8. Nguyên liệu ban đầu chỉ được mua của những nhà cung cấp đã được phê duyệt, và nếu có thể, mua trực tiếp từ nhà sản xuất. Phải thảo luận với nhà cung cấp về tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu ban đầu do nhà sản xuất đặt ra. Sẽ có lợi nếu tất cả những khía cạnh quan trọng trong sản xuất và kiểm tra chất lượng nguyên liệu ban đầu, kể cả các yêu cầu về xử lý, dán nhãn, và đóng gói, cũng như quy trình khiếu nại và loại bỏ, đều được nhất trí bằng hợp đồng giữa nhà sản xuất và nhà cung cấp.

14.9. Với mỗi chuyến hàng, thùng hàng ít nhất phải được kiểm tra xem bao bì và niêm phong có nguyên vẹn không, và sự tương ứng giữa đơn đặt hàng, phiếu giao hàng và nhãn của nhà cung cấp.

14.10. Tất cả nguyên liệu trước khi nhập kho đều phải được kiểm tra để đảm bảo đã giao đúng với đơn đặt hàng. Các thùng hàng phải được làm sạch khi cần thiết, và dán nhãn, nếu được yêu cầu với những thông tin quy định. Khi dán nhãn phụ trên thùng hàng, không được che mất thông tin gốc.

14.11. Thùng hàng bị hư hại hoặc bị bất kỳ vấn đề gì có thể ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng của nguyên liệu phải được ghi chép lại và báo cáo cho bộ phận kiểm tra chất lượng, sau đó phải tiến hành điều tra.

14.12. Trường hợp một đợt giao hàng bao gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được tách riêng để lấy mẫu, kiểm nghiệm và xuất cho sử dụng.

14.13. Nguyên liệu ban đầu ở khu vực bảo quản phải được dán nhãn phù hợp. Nhãn ít nhất phải có những thông tin sau:

a) tên sản phẩm và mã nội bộ, nếu áp dụng;

b) số lô do nhà cung cấp quy định, và khi tiếp nhận, số kiểm soát hoặc số lô của nhà sản xuất, nếu có, đều phải được ghi vào hồ sơ để đảm bảo truy lại nguồn gốc;

c) tình trạng của nguyên liệu đựng bên trong (ví dụ: đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, bị loại, bị trả lại, bị thu hồi);

d) nếu thích hợp, ghi ngày hết hạn hoặc ngày phải tiến hành kiểm nghiệm lại. Khi sử dụng hệ thống bảo quản hoàn toàn bằng máy tính đã được thẩm định, không nhất thiết phải có tất cả các thông tin này ghi rõ ràng trên nhãn.

14.14. Phải có các quy trình hoặc biện pháp phù hợp để đảm bảo định tính/nhận dạng được nguyên liệu đựng bên trong mỗi thùng nguyên liệu ban đầu. Phải phân biệt rõ các thùng nguyên liệu đã được lấy mẫu.

14.15. Chỉ những nguyên liệu ban đầu đã được bộ phận kiểm tra chất lượng duyệt cho xuất để sử dụng và vẫn còn trong hạn dùng mới được đem sử dụng.

14.16. Chỉ người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên liệu ban đầu theo một quy trình bằng văn bản, đảm bảo đúng loại nguyên liệu được cân hoặc đo lường chính xác vào các thùng đựng sạch có dán nhãn đúng.

14.17. Mỗi nguyên liệu đã được cấp phát và trọng lượng hoặc thể tích của chúng phải được kiểm tra lại một cách độc lập. Việc kiểm tra này phải được ghi chép lại.

14.18. Nguyên liệu cấp phát để sản xuất mỗi lô thành phẩm phải được giữ cùng với nhau và dán nhãn rõ ràng để nhận biết điều đó.

Nguyên liệu bao gói

14.19. Việc mua, xử lý và kiểm tra các nguyên liệu bao gói trực tiếp và bao bì in sẵn đều phải thực hiện như đối với nguyên liệu ban đầu.

14.20. Phải đặc biệt chú ý đến bao bì in sẵn. Bao bì in sẵn phải được bảo quản trong điều kiện an toàn để loại trừ khả năng bị tiếp cận trái phép. Nên sử dụng nhãn dính dạng cuộn nếu có thể. Các loại nhãn cắt rời và các vật liệu đã in sẵn khác phải được bảo quản và vận chuyển trong các thùng riêng đóng kín để tránh lẫn lộn. Chỉ có người được giao nhiệm vụ mói được phép cấp phát nguyên liệu bao gói theo một quy trình bằng văn bản đã được duyệt

14.21. Mỗi lần giao hàng hoặc mỗi lô bao bì trực tiếp hoặc bao bì in sẵn phải được cấp một số mã đặc biệt hoặc một ký hiệu nhận dạng riêng.

14.22. Bao bì đóng gói trực tiếp hoặc bao bì in sẵn hết hạn hoặc không còn dùng được phải đem huỷ và việc huỷ bỏ này phải được đưa vào hồ sơ.

14.23. Khi cấp phát cho bộ phận đóng gói sử dụng, tất cả sản phẩm và nguyên liệu bao gói phải được kiểm tra về số lượng, nhận dạng và sự phù hợp theo hướng dẫn đóng gói.

Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

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

14.25. Việc tiếp nhận sản phẩm trung gian và bán thành phẩm được cung cấp phải được thực hiện như đối với nguyên liệu ban đầu.

Thành phẩm

14.26. Thành phẩm phải được biệt trữ cho tới khi được phép xuất, sau đó chúng được bảo quản tại khu vực hàng sử dụng được trong những điều kiện do nhà sản xuất quy định.

14.27. Việc đánh giá thành phẩm và hồ sơ tài liệu cần thiết cho việc ra lệnh xuất xưởng một sản phẩm ra thị trường được mô tả trong phần 17: "Thực hành tốt kiểm tra chất lượng".

Nguyên vật liệu bị loại, phục hồi, tái chế và chế biến lại

14.28. Nguyên vật liệu và sản phẩm bị loại phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và được bảo quản tách biệt trong khu vực hạn chế ra vào. Chúng có thể được trả lại cho nhà cung cấp hoặc tái chế hoặc huỷ bỏ một cách kịp thời, tuỳ trường hợp. Bất cứ biện pháp nào trước khi áp dụng cũng phải được phép của người được uỷ quyền và phải được ghi trong hồ sơ.

14.29. Việc tái chế hoặc phục hồi sản phẩm bị loại chỉ được phép trong trường hợp ngoại lệ và chỉ được thực hiện nếu chất lượng của thành phẩm không bị ảnh hưởng, các chỉ tiêu chất lượng vẫn đạt, và việc xử lý được thực hiện theo đúng các quy trình xác định đã được duyệt, sau khi đã đánh giá những nguy cơ có thể xảy ra. Phải lập hồ sơ theo dõi việc tái chế hoặc phục hồi. Lô tái chế sẽ được gắn cho một số lô mới.

14.30. Việc đưa một phần hoặc toàn bộ những lô trước đó đã đạt chất lượng yêu cầu, vào một lô sau của cùng sản phẩm ở một công đoạn sản xuất nhất định đều phải được phê duyệt trước. Việc phục hồi này phải được thực hiện theo đúng quy trình đã định sau khi đã đánh giá những nguy cơ có thể xảy ra, kể cả ảnh hưởng có thể có đối với tuổi thọ sản phâm. Việc phục hồi phải được ghi vào hồ sơ.

14.31. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải xem xét, đánh giá sự cần thiết tiến hành thêm các phép thử đối với bất kỳ thành phẩm nào đã được tái chế, chế biến nhắc lại hoặc có sử dụng sản phẩm phục hồi từ lô trước.

Sản phẩm thu hồi

14.32. Sản phẩm thu hồi phải được nhận dạng và bảo quản riêng biệt trong khu vực đảm bảo an ninh cho tới khi có quyết định xử lý chúng. Quyết định này phải có càng sớm càng tốt

Hàng hoá bị trả về

14.33. Những sản phẩm bị trả về từ thị trường phải được huỷ, trừ khi chắc chắn được là chất lượng của chúng vẫn đạt yêu cầu; trong trường hợp đó, chúng có thể được cân nhắc cho bán lại hoặc dán nhãn lại, hoặc tiến hành một biện pháp nào khác chỉ sau khi được bộ phận kiểm tra chất lượng đánh giá một cách nghiêm ngặt theo một quy trình bằng văn bản. Phải xem xét, đánh giá tất cả các yếu tố như tính chất của sản phẩm, điều kiện bảo quản đặc biệt nếu có yêu cầu, điều kiện và lịch sử của sản phẩm, và khoảng thời gian đã trôi qua kể từ khi sản phẩm được bán ra. Khi có bất kỳ nghi ngờ nào về chất lượng sản phẩm, không được cho xuất bán lại hoặc sử dụng lại. Bất kỳ biện pháp đã áp dụng nào cũng phải được ghi vào hồ sơ.

Thuốc thử và môi trường nuôi cấy

14.34. Việc tiếp nhận hoặc pha chế thuốc thử và môi trường nuôi cấy đều phải được ghi vào hồ sơ.

14.35. Các thuốc thử được chuẩn bị tại phòng kiểm nghiệm phải được pha chế theo các quy trình bằng văn bản và dán nhãn phù hợp. Nhãn phải chỉ rõ nồng độ, hệ số hiệu chuẩn, tuổi thọ, ngày phải chuẩn lại, và điều kiện bảo quản. Trên nhãn phải có chữ ký của người pha chế và ghi ngày pha chế.

14.36. Phải áp dụng cả các phép thử dương tính và âm tính để xác minh tính phù hợp của môi trường nuôi cấy mỗi khi pha chế và sử dụng. Kích cỡ của chủng sử dụng trong phép thử dương tính phải phù hợp với độ nhạy được yêu cầu.

Chuẩn đối chiếu

14.37. Phải sử dụng chất chuẩn chính thức bất cứ khi nào có thể.

14.38. Chất chuẩn chính thức chỉ nên dùng vào mục đích được mô tả trong chuyên luận tương ứng của dược điển.

14.39. Chất chuẩn do nhà sản xuất tự pha chế phải được thử nghiệm, cấp phát và bảo quản như đối với chất chuẩn chính thức. Chất chuẩn phải do một người được ủy quyền chịu trách nhiệm bảo quản ở khu vực an toàn

14.40. Chất chuẩn thứ cấp hoặc chất chuẩn làm việc có thể được thiết lập bằng cách áp dụng các phép thử và kiểm tra phù hợp theo định kỳ để đảm bảo sự chuẩn hoá.

14.41. Chất chuẩn phải được dán nhãn phù hợp, nhãn ít nhất phải có các thông tin sau:

a) tên chất chuẩn;
b) số lô/mẻ hoặc số kiểm soát;
c) ngày pha chế;
d) tuổi thọ;
e) hoạt lực;
f) điều kiện bảo quản

14.42. Tất cả các chất chuẩn của nhà sản xuất đều phải được chuẩn hoá theo chất chuẩn chính thức, nếu có, ngay sau khi pha chế và định kỳ sau đó.

14.43. Tất cả chất chuẩn đều phải được bảo quản và sử dụng sao cho không ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng của chúng.

Nguyên vật liệu phế thải

14.44. Phải có khu vực dành cho việc bảo quản thích hợp và an toàn đối với các nguyên vật liệu phế thải đang chờ xử lý. Các chất độc hại và nguyên vật liệu dễ cháy phải được bảo quản ở trong các tủ kín, riêng biệt và được thiết kế phù hợp, theo quy định của luật pháp quốc gia.

14.45. Nguyên vật liệu phế thải không được để lưu cữu. Chúng phải được dồn vào các thùng chứa phù hợp để chuyển ra chỗ tập hợp bên ngoài toà nhà và phải được huỷ an toàn, hợp vệ sinh một cách thường xuyên, nhanh chóng.

Những vấn đề khác

14.46. Thuốc diệt côn trùng, thuốc diệt chuột, các chất sát trùng và các nguyên vật liệu làm vệ sinh không được gây ô nhiễm cho máy móc thiết bị, nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, hoặc thành phẩm.

15. Hồ sơ tài liệu

15.1. *Nguyên tắc*. Hồ sơ tài liệu tốt là một phần thiết yếu của hệ thống đảm bảo chất lượng và vì thế, phải có hồ sơ tài liệu cho mọi khía cạnh của GMP. Mục đích của hồ sơ tài liệu là để xác định các tiêu chuẩn và quy trình cho tất cả các nguyên vật liệu, phương pháp sản xuất và kiểm tra chất lượng; để đảm bảo tất cả nhân sự liên quan đến nhà máy đều hiểu phải làm gì vào lúc nào; đảm bảo những người được uỷ quyền có tất cả những thông tin cần thiết khi quyết định cho xuất một lô thuốc ra thị trường; và đảm bảo có những bằng chứng trên hồ

sơ, có thể truy suất thông tin được và cung cấp dữ liệu cũng như đầu mối để tiến hành điều tra. Hồ sơ tài liệu đảm bảo có số liệu cần thiết cho việc thẩm định, rà soát và phân tích thống kê. Việc thiết kế và sử dụng hồ sơ tài liệu tuỳ thuộc vào nhà sản xuất. Trong một số trường hợp một vài hoặc toàn bộ các tài liệu mô tả dưới đây được gộp chung với nhau, nhưng thường chúng được tách riêng.

Quy định chung

15.2. Hồ sơ tài liệu phải được thiết kế, soạn thảo, rà soát và phân phát một cách thận trọng. Hồ sơ tài liệu phải tuân thủ các phần có liên quan của giấy phép sản xuất và lưu hành.

15.3. Hồ sơ tài liệu phải được người có thẩm quyền phù hợp phê duyệt, ký và ghi ngày tháng. Không được thay đổi bất cứ hồ sơ tài liệu nào khi chưa được phê duyệt.

15.4. Hồ sơ tài liệu phải có nội dung rõ ràng: nêu rõ tiêu đề, bản chất và mục đích của hồ sơ. Phải trình bày có trật tự và dễ kiểm tra. Những tài liệu sao chụp phải rõ ràng và dễ đọc. Không được có sai sót trong quá trình sao chụp các tài liệu gốc để có tài liệu làm việc

15.5. Hồ sơ tài liệu phải thường xuyên được rà soát và cập nhật. Khi một tài liệu đã được sửa đổi, phải có hệ thống ngăn ngừa việc vô ý sử dụng những phiên bản cũ. Những tài liệu đã được thay thế phải được lưu lại trong một thời gian phù hợp.

15.6. Những hồ sơ tài liệu đòi hỏi phải nhập số liệu, thì số liệu nhập phải rõ ràng, dễ đọc và không tẩy xoá được. Phải có đủ khoảng trống cho việc nhập số liệu đó.

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

15.8. Phải lập hồ sơ hoặc hoàn tất hồ sơ khi tiến hành bất kỳ hoạt động nào sao cho mọi hoạt động quan trọng liên quan đến sản xuất dược phẩm đều có thể truy xuất được. Hồ sơ sổ sách phải được lưu giữ cho đến ít nhất một năm sau khi thành phẩm liên quan hết hạn.

15.9. Số liệu (và hồ sơ phải lưu giữ) có thể được ghi lại bằng hệ thống xử lý số liệu điện tử hoặc ảnh hoặc các phương tiện đáng tin cậy khác. Phải có công thức gốc và quy trình thao tác chuẩn chi tiết liên quan đến hệ thống đang sử dụng và phải kiểm tra độ chính xác của số liệu. Nếu hồ sơ tài liệu được xử lý bằng phương pháp xử lý số liệu điện tử, chỉ có người được uỷ quyền mới được phép nhập hoặc thay đổi số liệu trong máy tính, và luôn phải có một hồ sơ ghi lại các thay đổi hay xoá bỏ đó. Phải hạn chế truy cập bằng cách sử dụng mật

khẩu hoặc các biện pháp khác và việc nhập các số liệu quan trọng phải được kiểm tra một cách độc lập. Hồ sơ lô được lưu trên máy tính phải được bảo vệ bằng cách sao lại sang băng từ, vi phim, in ra giấy, hoặc các biện pháp khác. Điều đặc biệt quan trọng là trong thời gian lưu giữ, số liệu phải luôn sẵn sàng khi phải truy cập.

Những hồ sơ, tài liệu cần thiết

Nhãn

15.10. Nhãn dùng cho bao bì đựng, máy móc thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng, không mập mờ và phải theo mẫu chung thống nhất của cơ sở. Thường bên cạnh câu chữ trên nhãn, việc sử dụng màu sắc để chỉ tình trạng cũng rất hữu ích (ví dụ đang biệt trữ, đã được chấp nhận, bị loại hoặc sạch).

15.11. Tất cả thuốc thành phẩm đều phải được nhận dạng bằng nhãn theo quy định của quốc gia, và ít nhất phải có những thông tin sau:

a) Tên sản phẩm;

b) Danh mục hoạt chất (nếu được, ghi tên chung quốc tế không sở hữu - INN), chỉ rõ lượng của mỗi hoạt chất, và công bố lượng tịnh, (ví dụ: số đơn vị liều lượng, cân nặng hoặc thể tích);

c) Số lô do nhà sản xuất đặt;

d) Ngày hết hạn ở dạng không mã hoá;

e) Những điều kiện bảo quản đặc biệt hoặc điều cần thận trọng khi xử lý;

f) Hướng dẫn sử dụng, những cảnh báo và điều cần thận trọng khi sử dụng;

g) Tên và địa chỉ của nhà sản xuất hoặc cơ sở hay người chịu trách nhiệm đưa sản phẩm ra thị trường.

15.12. Đối với chất chuẩn, nhãn và/hoặc tài liệu đi kèm phải chỉ rõ hoạt lực hay nồng độ, ngày sản xuất, ngày hết hạn, ngày mở bao bì lần đầu, điều kiện bảo quản và số kiểm soát nếu có.

Tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm

15.13. Quy trình thử nghiệm mô tả trong hồ sơ tài liệu phải được thẩm định trong hoàn cảnh nhà xưởng và máy móc hiện có trước khi được phê duyệt để sử dụng cho thử nghiệm thường quy;

15.14. Phải có các tiêu chuẩn được phê duyệt phù hợp và ghi ngày tháng, bao gồm các phép thử định tính, định lượng, tạp chất, và chất lượng, đối với nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói và thành phẩm; nếu được phải có tiêu chuẩn cho cả sản phẩm trung gian và bán thành phẩm. Cũng phải có các tiêu chuẩn đối với nước, dung môi và thuốc thử (ví dụ như các acid và bazơ) sử dụng trong sản xuất.

15.15. Mỗi tiêu chuẩn đều phải được phê duyệt, ký, ghi ngày tháng và lưu giữ ở bộ phận kiểm tra chất lượng hoặc bộ phận đảm bảo chất lượng. Các tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm và nguyên vật liệu bao gói được đề cập ở các khoản 15.18 - 15.21.

15.16. Có thể phải định kỳ rà soát lại các tiêu chuẩn để chúng phù hợp với các phiên bản mới của dược điển quốc gia hoặc các dược điển chính thức khác.

15.17. Phải sẵn có dược điển, các tiêu chuẩn tham khảo, phổ tham khảo và các tài liệu tham khảo khác trong phòng kiểm nghiệm.

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

15.18. Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu, bao bì sơ cấp và bao bì có in ấn phải có mô tả đối với nguyên vật liệu, trong đó bao gồm:

a) tên được đặt (nếu có thể nêu cả tên INN) và mã số nội bộ;
b) tham chiếu đến chuyên luận của dược điển, nếu có
c) các yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép.

Tuỳ thuộc vào yêu cầu của cơ sở, tiêu chuẩn có thể có thêm các thông tin khác, ví dụ như:

a) nhà cung cấp và nhà sản xuất gốc của nguyên vật liệu;
b) một mẫu bao bì có in ấn;
c) hướng dẫn lấy mẫu và thử nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;
d) điều kiện bảo quản và những điểm cần thận trọng;
e) thời hạn bảo quản tối đa trước khi thử nghiệm lại.

Nguyên vật liệu bao gói phải đạt tiêu chuẩn, và phải tương thích với nguyên liệu và/hoặc sản phẩm chứa trong đó. Nguyên vật liệu phải được kiểm tra về độ tương thích với các tiêu chuẩn chất lượng, các sai hỏng và tính chính xác của các dấu hiệu nhận dạng.

15.19. Hồ sơ tài liệu mô tả quy trình thử nghiệm phải nêu rõ tần suất quy định đối với việc định lượng lại mỗi nguyên liệu ban đầu, tuỳ thuộc vào độ ổn định của chúng.

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

15.20. Phải có tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm. Các tiêu chuẩn phải tương tự như tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm, nếu phù hợp.

Tiêu chuẩn thành phẩm

15.21. Tiêu chuẩn thành phẩm phải có:

a) tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có;

b) tên mỗi hoạt chất (và tên chung quốc tế không bị sở hữu - INN, nếu có);

c) công thức hoặc tham chiếu đến công thức;

d) mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói;

e) hướng dẫn lấy mẫu và thử nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;

f) yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép;

g) điều kiện bảo quản và các điểm cần thận trọng nếu có;

h) tuổi thọ.

Công thức gốc

15.22. Phải có công thức gốc được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm và mỗi cỡ lô sản xuất;

15.23. Công thức gốc phải có:

a) tên sản phẩm, có mã tham khảo của sản phẩm liên quan đến tiêu chuẩn của nó;

b) mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và cỡ lô;

c) danh mục các nguyên liệu ban đầu được sử dụng (tên INN nếu có), lượng của mỗi chất, được mô tả bằng tên và ký hiệu tham khảo thống nhất cho loại nguyên liệu đó (phải nêu rõ chất nào sẽ bị mất đi trong quá trình chế biến);

d) công bố sản lượng thành phẩm dự kiến và giới hạn cho phép, và sản lượng sản phẩm trung gian, nếu có.

e) nêu địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu;

f) các phương pháp, hoặc tham chiếu phương pháp, được sử dụng để chuẩn bị và vận hành các máy móc thiết bị quan trọng, ví dụ như làm vệ sinh (đặc biệt sau khi thay đổi sản phẩm), lắp đặt, hiệu chuẩn, vô trùng, sử dụng;

g) hướng dẫn chế biến chi tiết lần lượt từng bước (ví dụ: kiểm tra nguyên vật liệu, xử lý sơ bộ, trình tự thêm các nguyên vật liệu, thời gian trộn, nhiệt độ);

h) hướng dẫn đối với các kiểm tra trong quá trình sản xuất và các giới hạn tương ứng;

i) nếu phải, quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn và các điều kiện bảo quản đặc biệt;

j) những điều phải đặc biệt thận trọng.

Hướng dẫn đóng gói

15.24. Phải có các hướng dẫn đóng gói chính thức được phê duyệt cho mỗi sản phẩm, quy cách đóng gói và dạng đóng gói. Các hướng dẫn thường bao gồm, hoặc có tham chiếu, những nội dung sau:

a) tên sản phẩm;

b) mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và đường sử dụng nếu có;

c) quy cách đóng gói được nêu bằng số lượng, trọng lượng, hoặc thể tích sản phẩm trong bao bì cuối;

d) danh mục đầy đủ tất cả các nguyên vật liệu bao gói phải cho một cỡ lô chuẩn, bao gồm số lượng, cỡ, và dạng, có mã hoặc số tham khảo liên quan đến tiêu chuẩn cho mỗi loại nguyên vật liệu bao gói;

e) nếu phù hợp, có bản mẫu hoặc bản sao của vật liệu bao gói được in sẵn có liên quan, trên đó chỉ rõ chỗ nào ghi số lô và ngày hết hạn;

f) các điểm cần thận trọng đặc biệt phải được thực hiện, kể cả việc phải kiểm tra kỹ khu vực và thiết bị đóng gói nhằm đảm bảo đã dọn quang dây chuyền trước và sau khi thực hiện hoạt động đóng gói;

g) mô tả thao tác đóng gói, bao gồm cả những thao tác phụ trợ quan trọng, và máy móc thiết bị sử dụng;

h) chi tiết những lần kiểm tra trong quá trình đóng gói, có hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn cho phép.

Hồ sơ chế biến lô

15.25. Phải lưu giữ hồ sơ chế biến lô cho mỗi một lô sản xuất. Hồ sơ phải dựa trên những phần liên quan trong tiêu chuẩn gốc đã được duyệt hiện sử dụng. Phương pháp chuẩn bị hồ sơ phải được thiết kế sao cho tránh được những sai sót. (Nên sao chụp lại hoặc dùng các chương trình máy tính đã được thẩm định. Nên tránh việc chép tay lại các tài liệu đã được duyệt)

15.26. Trước khi bắt đầu chế biến, phải kiểm tra để đảm bảo máy móc thiết bị và nơi sản xuất không còn những sản phẩm, hồ sơ tài liệu hoặc nguyên vật liệu từ lô trước không cần thiết cho quy trình chế biến hiện tại, và máy móc thiết bị đã sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng. Phải ghi chép lại việc kiểm tra này.

15.27. Trong khi pha chế, phải ghi lại những thông tin sau vào thời điểm tiến hành mỗi thao tác, và sau khi hoàn thành hồ sơ ghi chép phải được đề ngày tháng và do người chịu trách nhiệm pha chế ký tên:

a) tên sản phẩm;

b) số lô đang sản xuất;

c) ngày và giờ bắt đầu, ngày giờ thực hiện các công đoạn trung gian chính, và ngày giờ hoàn thành việc sản xuất;

d) tên người chịu trách nhiệm ở mỗi công đoạn sản xuất;

e) chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở mỗi bước sản xuất chính và, nếu phù hợp, của người kiểm tra mỗi thao tác (ví dụ khi cân);

f) số lô và/hoặc số kiểm soát phân tích và khối lượng thực tế của mỗi nguyên liệu ban đầu (kể cả số lô và khối lượng của nguyên liệu phục hồi hoặc tái chế cho thêm vào);

g) bất kỳ thao tác chế biến liên có quan nào, và những máy móc thiết bị chính được sử dụng;

h) các kiểm tra trong quá trình sản xuất đã thực hiện, chữ ký tắt của người thực hiện, và kết quả;

i) lượng sản phẩm có được ở mỗi công đoạn sản xuất trọng tâm (sản lượng), và những nhận xét hoặc giải thích về những sai lệch có ý nghĩa so với sản lượng dự kiến;

j) ghi chú về những sự cố đặc biệt, nêu rõ chi tiết, có chữ ký duyệt những sai lệch so với công thức gốc.

Hồ sơ đóng gói lô

15.28. Phải lưu giữ hồ sơ đóng gói lô cho mỗi lô hoặc một phần của lô đã chế biến. Hồ sơ này phải dựa trên các phần liên quan của hướng dẫn đóng gói, và phải có phương pháp chuẩn bị các hồ sơ này để tránh những sai sót trong sao chép. (Nêu sử dụng biện pháp sao chụp hoặc dùng các chương trình máy tính đã được thẩm định. Không được chép tay lại các tài liệu đã được duyệt)

15.29. Trước khi bắt đầu bất kỳ thao tác đóng gói nào, phải kiểm tra để đảm bảo máy móc thiết bị và nơi đóng gói không còn sản phẩm đóng gói trước đó, tài liệu, hoặc nguyên vật liệu không cần thiết cho thao tác đóng gói hiện tại, và máy móc thiết bị đã sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng. Phải ghi chép lại việc kiểm tra đó.

15.30. Phải ghi chép lại những thông tin sau đây vào thời điểm thực hiện mỗi thao tác, phải ghi rõ ngày và tên người chịu trách nhiệm với chữ ký của người này hoặc mật khẩu máy tính:

a) tên sản phẩm, số lô, lượng bán thành phẩm chờ đóng gói, cũng như số lô và lượng thành phẩm dự kiến, lượng thành phẩm có được trong thực tế, và đối chiếu;

b) ngày và giờ thực hiện thao tác đóng gói;

c) tên người chịu trách nhiệm tiến hành các thao tác đóng gói;

d) chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở các bước chính;

e) các kiểm tra nhận dạng và kiểm tra việc tuân thủ theo hướng dẫn đóng gói, kể cả các kết quả kiểm tra trong quá trình đóng gói;

f) chi tiết các thao tác đóng gói đã thực hiện, có nêu cả máy móc thiết bị và dây chuyền đóng gói đã sử dụng, và nếu phải, các hướng dẫn về việc bảo quản sản phẩm chưa đóng gói, hoặc hồ sơ ghi lại việc trả sản phẩm chưa đóng gói về khu vực bảo quản;

g) bất cứ khi nào có thể, lưu lại mẫu bao bì in sẵn, kể cả mẫu được duyệt để đem in, việc kiểm tra thường xuyên (nếu phù hợp) đối với số lô, ngày hết hạn và bất kỳ thông tin in thêm nào;

h) ghi chú về bất kỳ sự cố đặc biệt nào, bao gồm chi tiết những sai lệch so với hướng dẫn đóng gói, có văn bản phê duyệt của người có thẩm quyền;

i) số lượng và số tham khảo hay nhận dạng của tất cả bao bì in sẵn và bán thành phẩm đã xuất ra đóng gói, đã đóng gói, đã huỷ hoặc đã trả về kho, và số lượng sản phẩm có được để có thể đối chiếu đầy đủ.

Quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ ghi chép

15.31. Phải có các quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ ghi lại mỗi thao tác đã tiến hành hoặc, các kết luận đối với:

a) Việc lắp đặt và thẩm định máy móc thiết bị;

b) Các thiết bị phân tích và việc hiệu chuẩn thiết bị phân tích;

c) Việc bảo dưỡng, làm vệ sinh và khử trùng;

d) Những vấn đề cá nhân, bao gồm cả trình độ, đào tạo, trang phục và vệ sinh;

e) Kiểm soát điều kiện môi trường;

f) Việc kiểm soát động vật gây hại;

g) Khiếu nại;

h) Thu hồi;

i) Những trường hợp bị trả lại.

15.32. Phải có quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ về việc tiếp nhận nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói sơ cấp hoặc bao bì có in ấn.

15.33. Hồ sơ nhận hàng phải có:

a) tên nguyên vật liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;

b) tên nội bộ và/hoặc mã nguyên vật liệu nếu khác so với tên ở mục (a);

c) ngày nhận;

d) tên nhà cung cấp, và nếu có thể, tên nhà sản xuất;

e) số lô hoặc số tham khảo của nhà sản xuất;

f) tổng khối lượng, và số thùng hàng đã nhận;

g) số lô quy định sau khi nhận;

h) bất kỳ nhận xét có liên quan nào khác (ví dụ tình trạng thùng hàng…)

15.34. Phải có các quy trình thao tác chuẩn cho việc bổ sung nhãn nội bộ, biệt trữ, và bảo quản nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói và các nguyên vật liệu khác, nếu phù hợp.

15.35. Phải có quy trình thao tác chuẩn cho mỗi loại thiết bị và dụng cụ (ví dụ: về việc sử dụng, hiệu chuẩn, vệ sinh, bảo dưỡng), các quy trình này phải được để gần máy móc thiết bị.

15.36. Phải có quy trình thao tác chuẩn cho việc lấy mẫu, trong đó chỉ rõ người được uỷ quyền lấy mẫu.

15.37. Hướng dẫn lấy mẫu phải có:

a) phương pháp lẫy mẫu và kế hoạch lấy mẫu;

b) dụng cụ lấy mẫu;

c) các điểm cần thận trọng để tránh tạp nhiễm cho nguyên vật liệu hoặc làm mất phẩm chất nguyên vật liệu;

d) lượng mẫu phải lấy;

e) hướng dẫn việc chia nhỏ mẫu khi cần thiết;

f) loại bao bì dùng đựng mẫu, bao bì này dùng cho lấy mẫu vô trùng hay lấy mẫu thông thường và việc dán nhãn;

g) bất kỳ thận trọng đặc biệt phải lưu ý, đặc biệt đối với việc lấy mẫu nguyên vật liệu vô trùng hay độc hại.

15.38. Phải có quy trình thao tác chuẩn mô tả chi tiết hệ thống đánh số lô (mẻ), mục đích là để đảm bảo mỗi lô sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hay thành phẩm đều được nhận dạng bằng một số đặc trưng riêng.

15.39. Quy trình thao tác chuẩn cho việc đánh số lô áp dụng cho công đoạn chế biến và công đoạn đóng gói tương ứng phải liên quan đến nhau.

15.40. Quy trình thao tác chuẩn cho việc đánh số lô phải đảm bảo không sử dụng trùng lặp cùng một số lô; điều này áp dụng cho cả việc tái chế;

15.41. Phải ngay lập tức ghi lại việc đánh số lô, ví dụ vào ghi trong nhật ký sản xuất. Khi ghi chép ít nhất phải nêu rõ ngày ra số lô, nhận dạng sản phẩm và cỡ lô.

15.42. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc thử nghiệm nguyên vật liệu và sản phẩm ở mỗi công đoạn khác nhau trong quá trình sản xuất, trong đó mô tả phương pháp và thiết bị sử dụng. Phải ghi lại cả các phép thử đã tiến hành.

15.43. Hồ sơ phân tích ít nhất phải có các số liệu sau:

a) tên nguyên vật liệu hay sản phẩm và dạng bào chế, nếu thích hợp;

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

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

d) kết quả kiểm nghiệm, kể cả các nhận xét và tính toán, và tham chiếu tiêu chuẩn (giới hạn);

e) ngày và số tham chiếu của thử nghiệm;

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

g) ngày tháng và chữ ký tắt của người xác minh phép thử và tính toán, nếu thích hợp;

h) một tuyên bố rõ ràng cho đạt hoặc loại (hoặc các quyết định khác về tình trạng) và ngày tháng và chữ ký của người được giao trách nhiệm.

15.44. Phải có quy trình duyệt xuất hoặc loại bằng văn bản đối với nguyên vật liệu và sản phẩm, đặc biệt đối với việc xuất thành phẩm ra thị trường của người được uỷ quyền.

15.45. Phải lưu giữ hồ sơ sổ sách về việc phân phối mỗi lô sản phẩm theo trật tự, ví dụ để tạo điều kiện cho việc thu hồi lô sản phẩm khi phải.

15.46. Phải lưu giữ hồ sơ về việc thẩm định, hiệu chuẩn, bảo dưỡng, làm vệ sinh, hoặc sửa chữa các máy móc thiết bị chính và quan trọng, nếu phù hợp, có nêu rõ ngày tháng và tên người thực hiện những công việc đó.

15.47. Việc sử dụng các máy móc thiết bị chính và quan trọng cũng như khu vực tiến hành chế biến sản phẩm phải được lưu hồ sơ thích hợp theo trật tự thời gian.

15.48. Phải có quy trình bằng văn bản giao trách nhiệm làm vệ sinh và khử trùng có mô tả với đủ chi tiết về lịch thực hiện, phương pháp, thiết bị và vật liệu làm vệ sinh cũng như những cơ sở nhà xưởng và máy móc được làm vệ sinh. Những quy trình bằng văn bản này phải được thực hiện

16. Thực hành tốt trong sản xuất

16.1. *Nguyên tắc.* Các thao tác sản xuất phải được thực hiện theo quy trình đã định đúng với giấy phép sản xuất và lưu hành, mục đích là để có được những sản phẩm có chất lượng yêu cầu.

Quy định chung

16.2. Việc xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm, ví dụ như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói, và phân phối đều phải thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và được ghi chép lại nếu cần thiết.

16.3. Phải hết sức tránh những sai lệch so với quy trình hoặc hướng dẫn. Nếu có xảy ra sai lệch, thì sai lệch đó phải được thực hiện theo quy trình đã duyệt. Sai lệch phải có sự phê duyệt bằng văn bản của người có trách nhiệm, với sự tham gia của bộ phận kiểm tra chất lượng, nếu thích hợp.

16.4. Phải tiến hành kiểm tra về sản lượng và đối chiếu số lượng khi phải để đảm bảo không có sự khác biệt so với giới hạn cho phép.

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

16.6. Trong suốt thời gian chế biến, tất cả nguyên vật liệu, bao bì đựng bán thành phẩm, những máy móc thiết bị chính, và nếu được cả các phòng và dây chuyền đóng gói đang được sử dụng đều phải được dán nhãn hoặc nếu không phải có ký hiệu nhận dạng ghi tên sản phẩm hoặc nguyên vật liệu đang được chế biến, nồng độ (nếu thích hợp), và số lô. Nếu được nên nêu cả công đoạn sản xuất. Trong một số trường hợp có thể cũng phải ghi lại tên của sản phẩm được chế biến trước đó.

16.7. Việc ra vào nhà xưởng sản xuất nên hạn chế chỉ nhân viên có thẩm quyền mới được ra vào.

16.8. Thông thường, những sản phẩm không phải là thuốc không được sản xuất ở cùng khu vực hoặc trên cùng máy móc thiết bị dùng để sản xuất dược phẩm.

16.9. Các biện pháp kiểm tra trong quá trình sản xuất thường được thực hiện trong khu vực sản xuất. Việc thực hiện các kiểm tra này không được có ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm đang chế biến hoặc sản phẩm khác (ví dụ gây nhiễm chéo hay lẫn lộn)

Đề phòng nhiễm chéo và nhiễm khuẩn trong sản xuất

16.10. Khi nguyên vật liệu và sản phẩm khô được sử dụng trong sản xuất, phải đặc biệt thận trọng tránh tạo ra và phân tán bụi. Phải có thiết bị và biện pháp kiểm soát không khí thích hợp (ví dụ khí cấp và khí thải phải đạt chất lượng phù hợp)

16.11. Phải tránh để một nguyên liệu ban đầu hoặc một sản phẩm nhiễm vào một nguyên liệu hay sản phẩm khác. Nguy cơ nhiễm chéo vô tình này có thể xảy ra do thiếu kiểm soát sự phân tán bụi, khí, tiểu phân, hơi, bụi nước, hoặc vi sinh vật từ các nguyên vật liệu và sản phẩm trong quá trình sản xuất, từ dư chất bám lại trên máy móc thiết bị, từ côn trùng xâm nhập, từ trang phục và da của nhân viên vận hành, v.v. Mức độ nghiêm trọng của nguy cơ này thay đổi tuỳ thuộc vào loại yếu tố gây nhiễm và loại sản phẩm bị nhiễm. Trong số những yếu tố gây nhiễm nguy hiểm nhất có các nguyên liệu gây dị ứng, các chế phẩm sinh học ví dụ như các vi sinh vật sống, một số loại hóc môn, các chất độc tế bào, và các nguyên vật liệu có hoạt tính cao khác. Những sản phẩm khi bị tạp nhiễm dễ gây nguy hiểm nhất là những sản phẩm dùng đường tiêm truyền hoặc dùng trên các vết thương hở, và những sản phẩm dùng với liều lớn và/hoặc lâu dài.

16.12. Phải tránh nhiễm chéo bằng các biện pháp kỹ thuật và tổ chức phù hợp, ví dụ:

a) sản xuất ở các khu vực khép kín và riêng biệt (có thể cần thiết cho những sản phẩm như penicillin, vaccine sống, các chế phẩm vi khuẩn sống và một số sinh phẩm khác);

b) tiến hành sản xuất theo chiến dịch (tách biệt bằng thời gian) sau đó được làm vệ sinh thích đáng theo quy trình làm vệ sinh đã được thẩm định;

c) có các chốt gió, chênh lệch áp suất, hệ thống cấp và thải không khí phù hợp;

d) hạn chế tối đa nguy cơ tạp nhiễm gây ra do sự tái tuần hoàn hoặc tái lưu của không khí không qua xử lý hoặc xử lý chưa đảm bảo;

e) mặc trang phục bảo hộ ở những khu vực chế biến các sản phẩm; hoặc nguyên liệu;

f) sử dụng các quy trình làm vệ sinh và khử trùng đã được đánh giá về hiệu quả;

g) sử dụng một "hệ thống khép kín" trong sản xuất;

h) kiểm tra dư chất;

i) sử dụng nhãn ghi tình trạng sạch trên máy móc.

16.13. Phải kiểm tra định kỳ các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của chúng theo các quy trình thao tác chuẩn.

16.14. Môi trường tại những khu vực chế biến các sản phẩm nhạy cảm phải được giám sát định kỳ (ví dụ theo dõi vi sinh vật và tiểu phân nếu phù hợp).

Thao tác chế biến

16.15. Trước khi bắt đầu bất kỳ thao tác chế biến nào, phải tiến hành các bước đảm bảo là khu vực làm việc và máy móc thiết bị được sạch và không có bất kỳ nguyên liệu ban đầu, sản phẩm, sản phẩm dư, nhãn hoặc tài liệu không cần thiết cho thao tác sắp diễn ra.

16.16. Phải tiến hành và ghi lại tất cả các kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm soát môi trường.

16.17. Phải có, phương tiện chỉ ra những sai sót của máy móc hoặc dịch vụ cấp cho máy móc (ví dụ nước, khí). Máy móc bị hỏng phải ngừng sử dụng cho tới khi hư hỏng được khắc phục. Sau khi sử dụng, máy móc thiết bị sản xuất phải được làm vệ sinh ngay theo các quy trình chi tiết bằng văn bản và bảo quản ở điều kiện sạch và khô trong khu vực riêng biệt sao cho tránh bị tạp nhiễm.

16.18. Giới hạn thời gian bảo quản máy móc thiết bị từ sau khi làm vệ sinh đến trước khi sử dụng phải được nêu rõ và dựa trên số liệu rõ ràng.

16.19. Bao bì để đóng thuốc phải được làm sạch trước khi đóng thuốc. Phải chú ý tránh và loại sạch mọi yếu tố gây tạp nhiễm, ví dụ như mảnh vỡ của thủy tinh, hoặc các mảnh kim loại.

16.20. Phải ghi chép và điều tra mọi sai lệch đáng kể so với sản lượng dự kiến.

16.21. Phải kiểm tra để đảm bảo rằng các ống dẫn và các bộ phận thiết bị sử dụng để chuyển sản phẩm từ khu vực này sang khu vực kia được tiếp nối đúng cách.

16.22. Ống dẫn nước cất hoặc nước khử i-on và các đường ống nước khác, nếu có, phải được làm vệ sinh và bảo quản theo đúng quy trình thao tác bằng văn bản trong đó nêu chi tiết các giới hạn về vi sinh vật và biện pháp phải tiến hành khi giới hạn này không đạt.

16.23. Máy móc và dụng cụ đo lường, cân, ghi chép, và kiểm soát phải được bảo dưỡng và hiệu chuẩn theo định kỳ nhất định và việc bảo dưỡng, hiệu chuẩn phải được lưu hồ sơ. Để đảm bảo máy móc thiết bị hoạt động đạt yêu cầu, phải kiểm tra khả năng thực hiện thử nghiệm của dụng cụ hàng ngày hoặc trước khi dùng. Phải nêu rõ ngày hiệu chuẩn và bảo dưỡng và ngày phải hiệu chuẩn lại, tốt nhất là ghi ngay trên nhãn dán trên thiết bị.

16.24. Các thao tác sửa chữa và bảo dưỡng không được gây nguy hiểm cho chất lượng sản phẩm.

Thao tác đóng gói

16.25. Khi đang lên chương trình cho các thao tác đóng gói, phải đặc biệt chú ý giảm tối đa nguy cơ gây nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc bị tráo đổi. Các sản phẩm khác nhau không nên được đóng gói trong những khu vực gần nhau, trừ khi có vách ngăn cơ học hoặc một hệ thống ngăn cách nào khác có mức đảm bảo tương đương.

16.26. Trước khi bắt đầu thao tác đóng gói, phải có các bước kiểm tra để đảm bảo là khu vực làm việc, dây chuyền đóng gói, máy in, và các máy móc thiết bị khác đã sạch và không có sản phẩm, nguyên vật liệu hay tài liệu dùng trước đó mà không phải cho thao tác hiện thời. Việc dọn quang dây chuyền phải tiến hành theo đúng quy trình phù hợp và danh mục kiểm tra, và phải được lưu hồ sơ.

16.27. Tên và số lô của sản phẩm đang được xử lý trên dây chuyền phải được treo ở mỗi vị trí hoặc dây chuyền đóng gói.

16.28. Thông thường, việc dán nhãn phải đi liền với việc đóng thuốc và làm kín càng nhanh càng tốt. Nếu chưa dán nhãn ngay được phải thực hiện quy trình phù hợp để đảm bảo không xảy ra lẫn lộn hoặc dán nhãn nhầm.

16.29. Phải kiểm tra và ghi lại tính chính xác khi in ấn (ví dụ in mã số và ngày hết hạn) được thực hiện riêng biệt hoặc trong khi đóng gói. Phải chú ý việc in bằng tay, phải kiểm tra lại theo định kỳ phù hợp.

16.30. Phải đặc biệt thận trọng khi dùng nhãn đã cắt rời và khi thực hiện in đè ở ngoài dây chuyền và trong các thao tác đóng gói tay. Thường nên sử dụng cuộn nhãn cắt khi dán để tránh lẫn lộn. Dùng phương pháp kiểm tra nhãn bằng thiết bị điện tử tự động ngay trên dây chuyền sẽ giúp ích trong việc ngăn ngừa lẫn lộn, nhưng phải kiểm tra để đảm bảo rằng máy đọc mã, máy đếm nhãn hoặc các thiết bị điện tử tương tự khác hoạt động chính xác. Khi nhãn được dán bằng tay, phải thực hiện các kiểm tra trong quá trình thường xuyên hơn.

16.31. Những thông tin được in hoặc dập trên bao bì đóng gói phải rõ ràng, khó phai hoặc khó tẩy xoá.

16.32. Kiểm tra thường xuyên sản phẩm trên dây chuyền trong khi đóng gói ít nhất phải bao gồm việc kiểm tra đối với:

a) hình thức chung của bao gói;

b) xem việc đóng gói có hoàn thiện không;

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

d) xem việc in đè có đúng không;

e) máy giám sát trên dây chuyền có hoạt động chính xác không.

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

16.33. Những sản phẩm có liên quan đến một sự cố bất thường trong đóng gói chỉ được đưa trở lại quy trình sau khi đã qua kiểm tra, điều tra đặc biệt và được người có thẩm quyền cho phép. Phải có hồ sơ chi tiết về thao tác này.

16.34. Những khác biệt có ý nghĩa hoặc bất thường trong việc đối chiếu lượng bán thành phẩm chờ đóng gói và bao bì in sẵn, với số lượng đơn vị thành phẩm, phải được điều tra, cân nhắc thoả đáng và ghi hồ sơ trước khi cho xuất lô.

16.35. Khi hoàn thành thao tác đóng gói, mọi nguyên liệu bao gói đã in số lô mà chưa dùng đến đều phải huỷ, việc huỷ bỏ phải được ghi hồ sơ. Nếu bao bì in sẵn chưa có số lô được trả về thì phải theo một quy trình trong đó quy định rõ các kiểm tra phải thực hiện trước khi trả lại nguyên vật liệu chưa dùng về kho.

16.36. Hồ sơ sản xuất phải được xem xét như một phần của quá trình xét duyệt xuất xưởng lô trước khi chuyển cho người được ủy quyền. Bất kỳ sai lệch hoặc không đáp ứng tiêu chuẩn sản xuất nào của lô đó cũng phải được điều tra thấu đáo. Nếu phải việc điều tra phải mở rộng sang các lô khác của cùng sản phẩm và cả các sản phẩm khác có thể có liên quan đến sự sai hỏng hoặc thiếu sót đó. Phải lập hồ sơ điều tra trong đó có nêu kết luận và biện pháp tiếp theo.

17. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng

17.1. Kiểm tra chất lượng là một phần của GMP liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và thử nghiệm, cũng đồng thời liên quan đến vấn đề tổ chức, hồ

sơ tài liệu để đảm bảo đã tiến hành các phép thử phù hợp và cần thiết, và nguyên vật liệu không được xuất cho sử dụng hoặc sản phẩm không được xuất đem bán hay cung cấp, nếu như chúng chưa được đánh giá là đạt chất lượng theo yêu cầu. Kiểm tra chất lượng không chỉ bó hẹp trong các hoạt động của phòng thí nghiệm, mà bao gồm mọi quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm.

17.2. Tính độc lập của bộ phận kiểm tra chất lượng so với bộ phận sản xuất được coi là yêu cầu cơ bản.

17.3. Mỗi nhà sản xuất (chủ sở hữu giấy phép sản xuất) đều phải có bộ phận kiểm tra chất lượng. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải độc lập với các bộ phận khác và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ và kinh nghiệm phù hợp, người này có thể điều hành một hoặc nhiều phòng thí nghiệm. Phải có đủ nguồn lực để đảm bảo rằng mọi biện pháp về kiểm tra chất lượng đều được thực hiện có hiệu quả và đáng tin cậy. Các yêu cầu cơ bản đối với kiểm tra chất lượng như sau:

a) Phải có đủ cơ sở trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt để thực hiện việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, và nếu phải để theo dõi điều kiện môi trường vì mục đích tuân thủ nguyên tắc GMP;

b) Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải được thực hiện bằng các phương pháp và do những nhân viên được bộ phận kiểm ra chất lượng phê duyệt;

c) Phải thực hiện việc đánh giá và thẩm định;

d) Phải lập hồ sơ (bằng tay và/hoặc bằng thiết bị ghi chép) để chứng minh rằng tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và thử nghiệm cần thiết đều đã thực sự được tiến hành, và bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đều đã được ghi đầy đủ vào hồ sơ và được điều tra;

e) Thành phẩm phải có chứa các chất theo đúng thành phần định tính và định lượng của sản phẩm như được mô tả trong giấy phép lưu hành; các thành phần phải đạt mức độ tinh khiết quy định, được đóng trong bao bì phù hợp và dán nhãn đúng;

f) Phải ghi lại kết quả kiểm tra và thử nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các nguyên vật liệu và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm; việc đánh giá sản phẩm phải bao gồm cả việc rà soát và đánh giá các hồ sơ tài liệu về sản xuất có liên quan, đánh giá những sai lệch so với quy trình đã định;

g) Phải lưu giữ đủ lượng mẫu nguyên liệu ban đầu và thành phẩm để có thể kiểm nghiệm sản phẩm sau này nếu cần thiết; mẫu lưu phải được giữ trong bao bì cuối trừ khi bao bì ngoài có kích cỡ đặc biệt lớn. Trong trường hợp này

có thể sử dụng bao bì tương đương với hệ thống đóng gói đang được lưu hành trên thị trường.

17.4. Các trách nhiệm khác của QC bao gồm:

a) Xây dựng, thẩm định và áp dụng tất cả các quy trình kiểm tra chất lượng.

b) Đánh giá, duy trì và bảo quản chất chuẩn.

c) Đảm bảo việc ghi nhãn chính xác cho bao bì chứa nguyên vật liệu và sản phẩm.

d) Đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của hoạt chất và sản phẩm.

e) Tham gia điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng sản phẩm.

f) Tham gia giám sát môi trường.

g) Tham gia vào chương trình QRM (Quản lý rủi ro).

Tất cả các hoạt động này đều phải được thực hiện theo quy trình bằng văn bản và ghi vào hồ sơ, nếu cần thiết.

17.5. Nhân viên bộ phận kiểm tra chất lượng phải tiếp cận được khu vực sản xuất để lấy mẫu và điều tra, nếu phải.

Kiểm soát nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm

17.6. Tất cả các phép thử phải theo các hướng dẫn trong các quy trình thử nghiệm bằng văn bản có liên quan đối với mỗi nguyên vật liệu và sản phẩm. Kết quả phải được giám sát viên kiểm tra lại trước khi nguyên vật liệu hay sản phẩm được xuất hay bị loại.

17.7. Mẫu lấy phải đại diện cho lô nguyên vật liệu được lấy mẫu theo đúng quy trình bằng văn bản đã được duyệt.

17.8. Việc lấy mẫu phải được thực hiện sao cho tránh được tạp nhiễm hoặc các tác động bất lợi khác đối với chất lượng. Những thùng hàng được lấy mẫu phải được đánh dấu và niêm phong lại cẩn thận sau khi lấy mẫu

17.9. Phải thận trọng khi lấy mẫu để tránh gây tạp nhiễm hay lẫn lộn cho nguyên vật liệu được lấy mẫu hoặc khiến nó gây tạp nhiễm hoặc lẫn lộn cho những nguyên vật liệu khác. Tất cả dụng cụ lấy mẫu có tiếp xúc với nguyên vật liệu phải sạch. Phải đặc biệt thận trọng với một số loại nguyên vật liệu đặc biệt nguy hiểm hoặc có hoạt lực mạnh.

17.10. Dụng cụ lấy mẫu phải được làm vệ sinh và nếu phải được vô trùng trước và sau mỗi lần sử dụng; dụng cụ lấy mẫu phải được bảo quản riêng không cùng chỗ với các thiết bị kiểm nghiệm khác.

17.11. Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn mang những thông tin sau:

a) tên nguyên vật liệu được lấy mẫu;

b) số lô hoặc mẻ;

c) số của thùng hàng từ đó mẫu được lấy;

d) số mẫu lấy;

e) chữ ký của người lấy mẫu; và

f) ngày lấy mẫu.

17.12. Những kết quả không đạt thu được khi kiểm nghiệm nguyên vật liệu hoặc sản phẩm phải được điều tra theo một quy trình đã được duyệt. Phải lưu hồ sơ về vấn đề này.

Yêu cầu thử nghiệm

Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói

17.13. Trước khi cho xuất một nguyên liệu ban đầu hay nguyên vật liệu bao gói cho sử dụng, trưởng phòng kiểm tra chất lượng phải đảm bảo rằng nguyên vật liệu đó đã được thử nghiệm đạt tiêu chuẩn về định tính, nồng độ, độ tinh khiết và các chỉ tiêu chất lượng khác.

17.14. Mỗi thùng hàng nguyên liệu ban đầu phải được lấy mẫu để kiểm tra định tính (xem thêm khoản 14.14). Có thể chấp thuận việc chỉ lấy mẫu một tỷ lệ nhất định các thùng chứa nếu như đã thiết lập một quy trình đã thẩm định nhằm đảm bảo rằng không có thùng chứa nguyên liệu ban đầu đơn lẻ nào có thể bị dán nhãn không đúng. Việc thẩm định này phải chú ý đến ít nhất các khía cạnh sau:

- Bản chất và uy tín của nhà sản xuất và nhà cung cấp và hiểu biết của họ về các yêu cầu của GMP;
- Hệ thống đảm bảo chất lượng của nhà sản xuất nguyên liệu ban đầu;
- Các điều kiện cơ sở sản xuất tại đó nguyên liệu ban đầu được sản xuất và kiểm tra chất lượng;
- Tính chất của nguyên liệu ban đầu và các sản phẩm dược phẩm được sản xuất từ nguyên liệu đó;

Với một hệ thống như vậy, có thể chấp nhận có một quy trình đã được thẩm định về việc miễn trừ yêu cầu định tính mỗi thùng chứa nguyên liệu ban đầu nếu thỏa mãn các điều kiện sau đây :

- Nguyên liệu ban đầu được cung cấp từ một nhà sản xuất hoặc nhà máy sản xuất duy nhất một sản phẩm; hoặc
- Nguyên liệu ban đầu được cung cấp trực tiếp từ nhà sản xuất hoặc trong bao bì được niêm phong của nhà sản xuất, nơi có một lịch sử đáng tin cậy và có hệ thống đảm bảo chất lượng được thanh tra định kỳ bởi bên mua (nhà sản xuất thành phẩm thuốc) hoặc bởi tổ chức chứng nhận phù hợp đã được công nhận chính thức.

Không thể áp dụng một quy trình được thẩm định như trên cho các trường hợp:

- Nguyên liệu ban đầu được cung cấp qua trung gian, như qua người môi giới, khi nguồn gốc sản xuất không biết được, hoặc không được thanh tra, đánh giá; hoặc

- Nguyên liệu ban đầu dùng cho các dạng thuốc tiêm;

17.15. Mỗi lô (mẻ) nguyên vật liệu bao gói có in ấn phải được kiểm tra sau khi nhận.

17.16. Thay vì nhà sản xuất tiến hành toàn bộ các thử nghiệm, có thể chấp nhận phiếu thử nghiệm của nhà cung cấp, với điều kiện là nhà sản xuất phải xác định được độ tin cậy của các kiểm nghiệm của nhà cung cấp thông qua việc thẩm định kết quả kiểm nghiệm của nhà cung cấp theo định kỳ phù hợp (xem khoản 8.8 và 8.9) và thông qua việc kiểm tra cơ sở thực tế để đánh giá năng lực của nhà cung cấp. (Điều này không ảnh hưởng tới khoản 17.15). Phiếu kiểm nghiệm phải là bản gốc (không phải bản chụp) hoặc nếu không thì phải đảm về tính pháp lý của chúng. Phiếu kiểm nghiệm ít nhất phải có các thông tin sau (7):

a) đặc điểm nhận dạng (tên và địa chỉ) của nhà cung cấp đã cấp phiếu;

b) chữ ký của cán bộ có thẩm quyền, và công bố về năng lực của người đó;

c) tên của nguyên vật liệu được kiểm nghiệm;

d) số lô của nguyên vật liệu được kiểm nghiệm;

e) tiêu chuẩn và phương pháp sử dụng;

f) kết quả kiểm nghiệm;

g) ngày kiểm nghiệm;

Kiểm tra trong quá trình sản xuất

17.17. Hồ sơ về kiểm tra trong quá trình sản xuất phải được lưu giữ và trở thành một phần trong hồ sơ lô (xem khoản 15.25).

Thành phẩm

17.18. Đối với mỗi lô thành phẩm, phải xác định bằng biện pháp kiểm nghiệm phù hợp rằng sản phẩm thoả mãn các tiêu chuẩn thành phẩm trước khi được xuất.

17.19. Những sản phẩm không đạt tiêu chuẩn quy định hoặc bất kỳ tiêu chí chất lượng phù hợp nào đều phải bị loại.

Xem xét hồ sơ lô

17.20. Hồ sơ kiểm nghiệm phải được xem xét, việc này là một hoạt động nằm trong quy trình phê duyệt để xuất lô sản phẩm. Bất kỳ sai lệch hoặc không đáp ứng tiêu chuẩn nào của lô đó cũng phải được điều tra thấu đáo. Nếu phải việc điều tra phải mở rộng sang các lô khác của cùng sản phẩm và cả các sản

phẩm khác có thể có liên quan đến sự sai hỏng hoặc thiếu sót đó. Phải lập hồ sơ điều tra trong đó có nêu kết luận và biện pháp tiếp theo.

17.21. Mẫu lưu của mỗi lô thành phẩm phải được lưu giữ cho tới sau khi hết hạn sử dụng ít nhất một năm. Thành phẩm thường phải được lưu trong bao bì ngoài và bảo quản trong điều kiện khuyến cáo. Nếu bao bì ngoài đặc biệt lớn, có thể lưu mẫu nhỏ hơn trong các bao bì phù hợp. Mẫu lưu của hoạt chất phải được lưu giữ cho tới ít nhất một năm sau khi hết hạn sử dụng của thành phẩm tương ứng. Các nguyên liệu ban đầu khác (không phải là dung môi, khí và nước), phải được lưu tối thiểu hai năm nếu độ ổn định của chúng cho phép. Mẫu lưu của nguyên liệu và sản phẩm phải đủ cho ít nhất hai lần kiểm nghiệm lại đầy đủ tất cả các chỉ tiêu.

Nghiên cứu độ ổn định

17.22. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải đánh giá chất lượng và độ ổn định của thành phẩm dược và nếu phải thì của cả nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian.

17.23. Bộ phận kiểm tra chất lượng cần thiết lập được ngày hết hạn và các tiêu chuẩn về tuổi thọ dựa trên cơ sở các thử nghiệm về độ ổn định liên quan đến điều kiện bảo quản.

17.24. Phải xây dựng và thực hiện một chương trình bằng văn bản cho việc xác định độ ổn định lâu dài, chương trình phải có các yếu tố như:

a) mô tả đầy đủ về thuốc được nghiên cứu độ ổn định;

b) bộ tiêu chí thử nghiệm đầy đủ và phương pháp thử nghiệm, có mô tả tất cả phép thử về hoạt lực, độ tinh khiết, các đặc tính vật lý và các dẫn chứng có trong hồ sơ tài liệu cho thấy những thử nghiệm này chứng minh được độ ổn định;

c) quy định có đủ số lượng lô nghiên cứu;

d) lịch thử nghiệm cho mỗi thuốc;

e) quy định điều kiện bảo quản đặc biệt;

f) quy định việc lưu đủ mẫu; và

g) tóm tắt tất cả các số liệu thu được, kể cả việc đánh giá và kết luận nghiên cứu.

17.25. Độ ổn định phải được xác định trước khi cho lưu hành sản phẩm và sau khi có những thay đổi đáng kể đối với quy trình sản xuất, máy móc thiết bị, nguyên vật liệu bao gói...

PHẦN II
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

1. Giới thiệu

1.1. Mục đích

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

Trong tài liệu 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 hoạt động kiểm soát liên quan của API.

Các tài liệu về 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 các quy định của luật pháp.

Tài liệu này không nhằm mục đích xác định các yêu cầu của việc đăng ký hoặc sửa đổi quy định của dược điển. Tài liệu cũng không ảnh hưởng đến thẩm quyền của cơ quan quản lý có thẩm quyền trong việc quy định các yêu cầu đăng ký liên quan đến API trong việc cấp 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 toàn cầu, việc phân loại nguyên liệu là API có thể thay đổi theo sự phân loại theo quy định của pháp luật từng nước. Khi tại một khu vực hoặc một đất nước, một nguyên liệu được phân loại là API trong sản xuất hoặc được sử dụng trong sản xuất thuốc, thì nguyên liệu đó 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 API sử dụng trong sản xuất thuốc thành phẩm. Đối với sản xuất API vô trùng, hướng dẫn chỉ áp dụng cho đến thời điểm ngay trước khi API được tiệt trùng. Việc tiệt trùng và chế biến vô khuẩn API vô trùng không được quy định trong tài liệu này, nhưng phải được thực hiện phù hợp với các nguyên tắc tiêu chuẩn GMP cho thuốc thành phẩm được quy định bởi cơ quan quản lý dược/cơ quan quản lý có thẩm quyền.

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

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

Tài liệu này không bao gồm các nội dung liên quan đến vắc xin, tế bào toàn phần (whole cells), máu và huyết tương nguyên thể hoặc dẫn xuất máu và huyết tương (phân đoạn huyết tương) và các API sản xuất bằng công nghệ gen. Tuy nhiên, tài liệu này được áp dụng cho API được sản xuất bằng cách sử dụng máu và huyết tương là nguyên liệu ban đầu. Phải ghi nhớ, các chất nền 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 đều 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 này chỉ áp dụng cho sản xuất API sử dụng trong sản xuất 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 mảng cấu trúc quan trọng được gắn vào cấu trúc của API. Nguyên liệu ban đầu API có thể là một vật phẩm thương mại, một nguyên liệu được mua từ một hoặc nhiều nhà cung cấp theo hợp đồng hoặc thỏa thuận thương mại, hoặc được sản xuất nội bộ.

Nguyên liệu ban đầu API thường có thuộc tính hóa học và cấu trúc xác định. Nhà sản xuất phải xác định và lập thành hồ sơ lý giải việc lựa chọn công đoạn/điểm mà tại đó việc sản xuất API bắt đầu. Đối với quá trình tổng hợp, đó là công đoạn/thời điểm "Nguyên liệu ban đầu của API" được đưa vào quá trình. Đối với các quá trình khác (ví dụ như quá trình lên men, chiết xuất, tinh chế, v.v..), việc xác định công đoạn/thời điểm bắt đầu phải dựa trên từng trường hợp cụ thể.

Bảng 1 đưa ra hướng dẫn về công đoạn/thời điểm tại đó Nguyên liệu ban đầu của API thường được đưa vào quá trình. Từ thời điểm này, các yêu cầu thích hợp của GMP được xác định trong tài liệu này phải được áp dụng cho các công đoạn sản xuất sản phẩm trung gian và/hoặc API. Điều này sẽ bao gồm cả việc thẩm định các công đoạn công nghệ trọng yếu quyết định đến chất lượng API. Tuy nhiên, phải lưu ý rằng thực tế là nhà sản xuất có thể chọn và thẩm định một công đoạn chế biến mà không nhất thiết phải xác định đó là công đoạn trọng yếu.

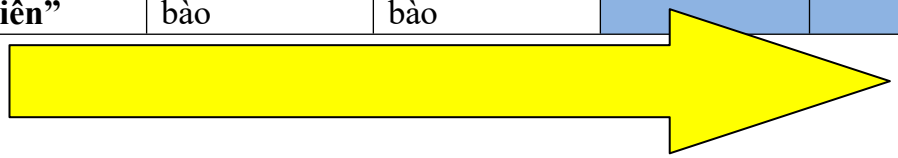
Tài liệu này thường được áp dụng cho các công đoạn được thể hiện bằng màu xám trong Bảng 1. Điều này không có nghĩa là tất cả các công đoạn chỉ ra phải được hoàn thành. Tính chặt chẽ trong việc áp dụng GMP trong sản xuất

API phải tăng lên khi tiến hành quá trình từ công đoạn bắt đầu cho tới công đoạn cuối cùng, tinh chế và đóng gói. Các thao tác xử lý vật lý API, chẳng hạn như tạo hạt, bao, hoặc thao tác vật lý thủ công về cỡ hạt (ví dụ xay, siêu mịn hóa) phải được tiến hành tối thiểu theo tiêu chuẩn của tài liệu này.

Tài liệu GMP này không áp dụng cho các công đoạn trước khi "Nguyên liệu ban đầu của API" đã xác định được đưa vào quy trình.

Bảng 1. [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 là trách nhiệm của tất cả mọi người tham gia sản xuất.

2.11. Mỗi nhà sản xuất phải thiết lập, ghi chép và thực hiện một hệ thống quản lý chất lượng hiệu quả bao gồm sự tham gia tích cực của ban quản lý và nhân viên sản xuất.

2.12. Hệ thống quản lý chất lượng phải bao gồm cơ cấu tổ chức, các quy trình, quá trình và các nguồn lực, cũng như các hoạt động cần thiết để đảm bảo API sẽ đáp ứng tiêu chuẩn dự kiến về chất lượng và độ tinh khiết. Phải xác định và ghi chép tất cả các hoạt động liên quan đến chất lượng.

2.13. Phải có một đơn vị chất lượng độc lập với sản xuất và thực hiện cả trách nhiệm đảm bảo chất lượng (QA) và kiểm tra chất lượng (QC). Tùy thuộc vào quy mô và cơ cấu tổ chức, có thể theo 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. Phải xác định người chịu trách nhiệm xuất xưởng sản phẩm trung gian và API.

2.15. Phải ghi chép tất cả hoạt động liên quan đến chất lượng tại thời điểm chúng được thực hiện.

2.16. Bất kỳ sai lệch nào với quy định của quy trình phải được ghi chép và giải thích. Các sai lệch nghiêm trọng phải được điều tra, việc điều tra và các kết luận phải được ghi lại.

2.17. Không được xuất hoặc sử dụng nguyên liệu trước khi đơn vị chất lượng hoàn tất và đánh giá là đạt yêu cầu, trừ khi có một hệ thống phù hợp tại chỗ để cho phép điều này (ví dụ xuất khi đang biệt trữ theo mô tả ở Mục 10.20 hoặc sử dụng nguyên liệu hay sản phẩm trung gian đang trong quá trình hoàn tất đánh giá).

2.18. Phải có quy trình thông báo kịp thời cho người quản lý có trách nhiệm về các cuộc thanh tra của cơ quan quản lý, về các sai sót GMP nghiêm trọng, các khiếm khuyết sản phẩm và các hoạt động liên quan (ví dụ khiếu nại liên quan đến chất lượng, thu hồi và các hành động quản lý, v.v..).

2.2. Trách nhiệm của đơn vị chất lượng

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

2.21. Đơn vị chất lượng phải 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 thì không được ủy quyền. Phải có văn bản mô tả những trách nhiệm này, ít nhất phải bao gồm các nội dung sau:

1. Xuất xưởng hoặc từ chối tất cả API. Xuất xưởng hoặc từ chối các sản phẩm trung gian để sử dụng ngoài sự kiểm soát của công ty sản xuất;

2. Thiết lập một hệ thống để cho xuất hoặc từ chối nguyên liệu ban đầu, 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 API;

7. Đảm bảo thực hiện kiểm tra nội bộ (tự thanh tra);

8. Phê chuẩn các nhà sản xuất hợp đồng sản phẩm trung gian và API;

9. Phê duyệt các thay đổi ảnh hưởng tiềm tàng đến chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API;

10. Xem xét và phê duyệt đề cương và báo cáo thẩm định;

11. Đảm bảo các khiếu nại liên quan đến chất lượng được điều tra và giải quyết;

12. Đảm bảo sử dụng hiệu quả các hệ thống bảo trì và hiệu chuẩn thiết bị quan trọng;

13. Đảm bảo nguyên liệu được kiểm tra thích hợp và kết quả được báo cáo;

14. Đảm bảo có dữ liệu về độ ổn định để hỗ trợ cho việc kiểm tra lại hoặc ghi hạn dùng và điều kiện bảo quản API và/hoặc sản phẩm trung gian; 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

Phải có văn bản mô tả các trách nhiệm đối với hoạt động sản xuất, ít nhất phải bao gồm các nội dung sau:

1. Soạn, xem xét, phê duyệt và phân phát các hướng dẫn sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API đối với các quy trình bằng văn bản;

2. Sản xuất API và sản phẩm trung gian, khi thích hợp theo hướng dẫn đã phê duyệt;

3. Đánh giá tất cả hồ sơ lô sản phẩm và đảm bảo chúng được hoàn thành và ký tên;

4. Đảm bảo là tất cả các sai lệch về sản xuất được báo cáo và đánh giá, và các sai lệch quan trọng được điều tra, các kết luận được lưu hồ sơ;

5. Đảm bảo cơ sở sản xuất sạch sẽ và được khử khuẩn khi cần thiết;

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 sữa chữa, khi thích hợp.

2.4. Đánh giá nội bộ (Tự thanh tra)

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

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

2.5. Đánh giá chất lượng sản phẩm

2.50. Phải tiến hành đánh giá chất lượng API thường xuyên nhằm mục đích xác nhận sự phù hợp/ổn định của quy trình. Thông thường phải tiến hành đánh giá và ghi chép hàng năm và phải 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;
- Đánh giá đầy đủ các biện pháp khắc phục.

2.51. Phải đánh giá kết quả của các đánh giá này và thực hiện một đánh giá là liệu có phải thực hiện biện pháp khắc phục hoặc tái thẩm định. Phải ghi lại lý do về các biện pháp khắc phục này. Phải 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. Phải 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 API.

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

3.12. Việc đào tạo phải tiến hành thường xuyên bởi những người có trình độ và phải bao gồm tối thiểu các hoạt động cụ thể mà nhân viên thực hiện và về GMP vì điều này liên quan đến chức năng của nhân viên. Phải lưu giữ hồ sơ đào tạo. Phải định kỳ đánh giá hiệu quả của việc đào tạo.

3.2. Vệ sinh cá nhân

3.20. Nhân viên phải thực hành thói quen giữ sức khỏe và vệ sinh tốt.

3.21. Nhân viên phải mặc quần áo sạch thích hợp cho hoạt động sản xuất mà họ tham gia và quần áo này phải thay đổi phù hợp. Phải trang bị trang phục bảo hộ bổ sung khi cần thiết, như là để che đầu, mặt, tay và cánh tay, để bảo vệ sản phẩm trung gian và API khỏi tạp nhiễm.

3.22. Nhân viên phải tránh tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm trung gian hoặc API.

3.23. Phải hạn chế hút thuốc, ăn, uống, nhai và giữ thực phẩm ở các 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 ảnh hưởng tới chất lượng của API. Phải ngăn bất kỳ ai, bất cứ lúc nào có biểu hiện (thông qua khám bệnh hoặc quan sát giám sát) có bệnh rõ ràng hoặc có vết thương hở, khỏi các hoạt động mà tình trạng sức khỏe có thể ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng của API cho đến khi tình trạng bệnh đã khỏi hoặc nhân viên y tế xác định là không gây nguy hiểm cho sự an toàn hay chất lượng của API.

3.3. Chuyên gia tư vấn

3.30. Chuyên gia tư vấn tư vấn về sản xuất và kiểm tra sản phẩm trung gian hoặc API phải có đủ kiến thức, có quá trình đào tạo và kinh nghiệm, hoặc kết hợp các khả năng này để tư vấn về các vấn đề mà họ được thuê.

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

4. Nhà xưởng và phương tiện

4.1. Thiết kế và xây dựng

4.10. Nhà xưởng và phương tiện sử dụng để sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API phải được định vị, thiết kế và xây dựng để dễ dàng làm vệ sinh, bảo dưỡng và vận hành phù hợp với loại hình và công đoạn sản xuất. Cơ sở phải được thiết kế sao cho giảm thiểu khả năng tạp nhiễm. Trong trường hợp tiêu chuẩn sản phẩm trung gian hoặc API có quy định chỉ tiêu vi sinh vật, cơ sở phải được thiết kế phù hợp để hạn chế phơi nhiễm với vi sinh vật gây bệnh.

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 đã được thiết kế, chế tạo để đảm bảo cung cấp một sự bảo vệ đầy đủ đối với nguyên vật liệu (ví dụ các hệ thống kín hoặc khép kín), các thiết bị này có thể được đặt ở ngoài trời.

4.13. Nhà xưởng phải được thiết kế phù hợp đảm bảo dòng lưu chuyển của nguyên vật liệu và nhân viên tránh được nguy cơ lẫn lộn hoặc tạp nhiễm.

4.14. Phải có các khu vực xác định hoặc hệ thống kiểm soát khác cho các hoạt động sau:

- Tiếp nhận, phân loại, lấy mẫu và biệt trữ nguyên liệu đầu vào, trong khi chờ cho xuất hoặc từ chối;
- Biệt trữ trước khi xuất hoặc từ chối sản phẩm trung gian và API;
- Lấy mẫu sản phẩm trung gian và API;
- Bảo quản các nguyên liệu bị loại trước khi xử lý tiếp theo (ví dụ, trả lại, chế biến lại hoặc hủy);
- Bảo quản nguyên liệu cho xuất sử dụng;
- Hoạt động sản xuất;
- Hoạt động đóng gói và dán nhãn; và
- Hoạt động kiểm nghiệm.

4.15. Phải có các khu vực/tiện ích vệ sinh, rửa tay sạch sẽ và phù hợp cho nhân viên. Các khu vực rửa tay phải có nước nóng và nước lạnh thích hợp, xà phòng hoặc chất tẩy rửa, máy sấy hoặc khăn dùng riêng. Khu vực rửa tay và vệ sinh phải tách biệt, nhưng dễ dàng tiếp cận với khu vực sản xuất. Trường hợp cần thiết, phải có đủ phòng tắm và/hoặc thay trang phục.

4.16. Thông thường, khu vực kiểm nghiệm và hoạt động kiểm nghiệm phải 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 API.

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) phải được đánh giá và theo dõi thích hợp và phải thực hiện các biện pháp khắc phục khi giới hạn bị vượt quá. Phải có bản vẽ của các hệ thống tiện ích.

4.21. Phải có hệ thống thông gió, lọc và xả không khí thích hợp. Các hệ thống này phải được thiết kế và lắp đặt để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo, và phải bao gồm thiết bị kiểm soát áp suất không khí, vi sinh vật

(nếu phù hợp), bụi, độ ẩm và nhiệt độ phù hợp với công đoạn sản xuất. Phải đặc biệt chú ý các khu vực mà API tiếp xúc với môi trường.

4.22. Phải thực hiện các biện pháp thích hợp để kiểm soát nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo trong trường hợp không khí được tái tuần hoàn vào khu vực sản xuất.

4.23. Phải định danh hệ thống đường ống lắp đặt cố định. Điều này có thể thực hiện bằng ghi tên trên từng đường ống, bằng tài liệu, kiểm soát bằng máy tính hoặc phương tiện thay thế khác. Hệ thống đường ống phải được lắp đặt phù hợp tránh nguy cơ tạp nhiễm cho sản phẩm trung gian hoặc API.

4.24. Cống rãnh thoát nước phải có kích thước thích hợp và phải có nút gió hoặc thiết bị phù hợp để ngăn chặn việc trào ngược.

4.3. Nước

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

4.31. Trừ trường hợp có lý do khác, nước xử lý phải tối thiểu đáp ứng theo Hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về chất lượng nước uống.

4.32. Trường hợp nước uống được chưa có chất lượng để đảm bảo chất lượng API, và yêu cầu nước có tiêu chuẩn chất lượng chặt chẽ hơn về mặt hóa học và/hoặc vi sinh vật, phải thiết lập tiêu chuẩn thích hợp về thuộc tính lý/hóa, tổng số vi khuẩn đếm được, sinh vật độc hại và/hoặc nội độc tố.

4.33. Trường hợp nhà sản xuất tự xử lý để có nước sử dụng đạt chất lượng yêu cầu, thì quy trình xử lý phải được thẩm định và giám sát, có giới hạn hành động phù hợp.

4.34. Trường hợp nhà sản xuất API không vô trùng có dự định hoặc công bố API phù hợp để sử dụng trong chế biến tiếp theo để sản xuất ra dược phẩm vô trùng, nước sử dụng trong công đoạn cô lập và tinh chế cuối cùng phải được theo dõi và kiểm soát về tổng số vi sinh vật, vi sinh vật gây bệnh và nội độc tố.

4.4. Hệ thống kín

4.40. Phải sử dụng khu vực sản xuất chuyên dụng, bao gồm cả các tiện ích, thiết bị xử lý không khí và/hoặc các thiết bị sản xuất, để sản xuất các nguyên liệu gây mẫn cảm cao, chẳng hạn như penicillin hay cephalosporin.

4.41. Khu vực sản xuất chuyên dụng cũng phải được xem xét trong trường hợp nguyên liệu có bản 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 trường hợp, quy trình bất hoạt và/hoặc quy trình vệ sinh đã được thiết lập và thẩm định và được duy trì thực hiện.

4.42. Phải thiết lập và thực hiện các biện pháp thích hợp để ngăn ngừa nhiễm chéo từ nhân viên, nguyên liệu, v.v.. di chuyển từ khu vực chuyên dụng sang khu vực khác.

4.43. Không được thực hiện bất kỳ hoạt động sản xuất nào (kể cả cân, xay hoặc đóng gói) nguyên liệu độc tính cao không phải dược phẩm như thuốc diệt cỏ và thuốc trừ sâu tại nhà xưởng và/hoặc thiết bị được sử dụng để sản xuất API. Việc xử lý và bảo quản các nguyên liệu độc tính cao không phải dược phẩm này phải tách biệt với API.

4.5. Chiếu sáng

4.50. Phải trang bị chiếu sáng đầy đủ cho tất cả các khu vực để tạo dễ dàng cho việc làm vệ sinh, bảo trì và các hoạt động thích hợp.

4.6. Nước thải và phế liệu

4.60. Nước thải, phế liệu và các chất thải khác (ví dụ chất rắn, chất lỏng, hoặc các sản phẩm phụ thể khí từ quá trình sản xuất) trong nhà xưởng và các khu vực lân cận phải được xử lý một cách an toàn, kịp thời và hợp vệ sinh. Phải định danh rõ ràng thùng chứa và/hoặc đường ống dẫn chất thải.

4.7. Điều kiện vệ sinh và bảo dưỡng

4.70. Nhà xưởng sử dụng cho sản xuất sản phẩm trung gian và API phải được bảo dưỡng và sửa chữa thích hợp và duy trì trong tình trạng sạch.

4.71. Phải xây dựng các quy trình bằng văn bản phân công trách nhiệm vệ sinh và mô tả rõ ràng lịch trình, phương pháp, thiết bị và vật liệu sử dụng trong vệ sinh nhà xưởng và phương tiện.

4.72. Phải xây dựng quy trình bằng văn bản cho việc sử dụng thuốc diệt chuột, thuốc trừ sâu, thuốc diệt nấm, chất xông khói, các chất làm sạch và vệ sinh để phòng ngừa tạp nhiễm thiết bị, nguyên liệu, vật liệu bao gói/nhãn, sản phẩm trung gian và API.

5. Thiết bị chế biến

5.1. Thiết kế và chế tạo

5.10. Thiết bị sử dụng trong sản xuất sản phẩm trung gian và API phải được thiết kế và có kích thước thích hợp, được bố trí phù hợp với mục đích sử dụng, thuận lợi cho việc sạch, khử trùng (khi cần) và bảo trì, bảo dưỡng.

5.11. Thiết bị phải được chế tạo sao cho bề mặt tiếp xúc với nguyên liệu, sản phẩm trung gian hoặc API không làm biến đổi chất lượng của sản phẩm trung gian và API vượt ngoài tiêu chuẩn chính thức hoặc tiêu chuẩn được xây dựng khác.

5.12. Thiết bị sản xuất chỉ được sử dụng trong khoảng thông số vận hành đã được đánh giá.

5.13. Thiết bị chính (ví dụ bình phản ứng, thùng chứa) và dây chuyền sản xuất lắp đặt cố định sử dụng trong quá trình sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API phải được định danh một cách thích hợp.

5.14. Các chất liên quan đến hoạt động của thiết bị, chẳng hạn chất bôi trơn, chất lỏng làm nóng hoặc chất làm nguội, không được tiếp xúc với sản phẩm trung gian hoặc API để làm biến đổi chất lượng của chúng vượt ra ngoài tiêu chuẩn chính thức hoặc quy định khác. Bất kỳ sai lệch nào với điều này phải được đánh giá để đảm bảo rằng không có ảnh hưởng bất lợi đến sự phù hợp với mục đích của nguyên liệu. Phải sử dụng chất bôi trơn và dầu đạt tiêu chuẩn thực phẩm, trừ trường hợp được xem xét là bất khả thi.

5.15. Trường hợp thích hợp, cần sử dụng thiết bị kín hoặc hệ thống khép kín. Trường hợp sử dụng thiết bị hở hoặc thiết bị được mở ra, phải thực hiện biện pháp phòng ngừa thích hợp để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm.

5.16. Phải lưu giữ bộ bản vẽ hiện có về thiết bị và các hệ thống lắp đặt quan trọng (ví dụ hệ thống thiết bị và hệ thống tiện ích).

5.2. Bảo trì và vệ sinh thiết bị

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

5.21. Phải thiết lập quy trình bằng văn bản cho việc vệ sinh thiết bị và việc cho phép sử dụng thiết bị sau đó để sản xuất các chất trung gian và API. Quy trình vệ sinh phải đủ chi tiết để cho phép nhân viên thao tác làm sạch từng loại thiết bị theo cách thức lặp đi lặp lại một cách hiệu quả. Các quy trình này phải bao gồm:

- Phân công trách nhiệm làm vệ sinh thiết bị;
- Lịch trình vệ sinh, bao gồm chương trình sát trùng;
- Bản mô tả đầy đủ các phương pháp và vật liệu, bao gồm cả việc pha loãng chất làm sạch sử dụng để vệ sinh thiết bị;
- Hướng dẫn tháo và lắp lại mỗi bộ phận của thiết bị để đảm bảo làm sạch thích hợp;
- Hướng dẫn di dời hoặc xóa ký hiệu của lô trước đó;
- Hướng dẫn bảo vệ thiết bị sạch tránh tạp nhiễm trước khi sử dụng;
- Kiểm tra độ sach thiết bị ngay trước khi sử dụng, nếu khả thi; và
- Xác lập thời gian tối đa có thể giữa việc hoàn thành sản xuất và vệ sinh thiết bị, khi thích hợp.

5.22. Thiết bị và vật dụng phải được vệ sinh, bảo quản và tẩy trùng để phòng ngừa tạp nhiễm và hoặc mang theo chất có thể làm biến đổi chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API vượt ra ngoài tiêu chuẩn chính thức hoặc tiêu chuẩn quy định khác.

5.23. Trường hợp thiết bị được sử dụng để sản xuất liên tục hoặc sản xuất theo đợt các lô liên tiếp của cùng sản phẩm trung gian hoặc API, phải vệ sinh thiết bị vào các khoảng thời gian thích hợp để ngăn ngừa tích tụ và mang theo tác nhân gây nhiễm (ví dụ chất làm phân hủy hoặc mức độ độc của vi sinh vật).

5.24. Thiết bị không chuyên dụng phải được vệ sinh giữa các đợt sản xuất nguyên liệu khác nhau để phòng ngừa nhiễm chéo.

5.25. Phải xác định và lý giải/biện minh tiêu chí chấp nhận về dư lượng và việc lựa chọn quy trình vệ sinh và chất làm sạch.

5.26. Phải xác định tình trạng sạch sẽ của thiết bị bằng các phương tiện thích hợp.

5.3. Hiệu chuẩn

5.30. Thiết bị kiểm tra, cân, đo lường, giám sát và thử nghiệm đóng vai trò quyết định để đảm bảo chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API phải được hiệu chuẩn theo quy trình bằng văn bản và theo lịch trình xác định.

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

5.32. Hồ sơ hiệu chuẩn phải được lưu giữ.

5.33. Tình trạng hiệu chuẩn của các thiết bị quan trọng phải được nhận biết và được kiểm tra.

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

5.35. Những sai lệch với mẫu chuẩn được phê duyệt trong hiệu chuẩn của các thiết bị đo quan trọng phải được điều tra để xác định xem liệu chúng có ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API được sản xuất bởi 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 phải được thẩm định. Mức độ và phạm vi thẩm định tùy thuộc vào tính đa dạng, sự phức tạp và tầm quan trọng của ứng dụng trên máy tính.

5.41. Việc đánh giá lắp đặt và đánh giá vận hành thích hợp phải chứng minh sự phù hợp của phần cứng và phần mềm máy tính để thực hiện công việc đã định.

5.42. Phần mềm thương mại có sẵn đã được đánh giá không yêu cầu cùng mức độ kiểm tra. Nếu hệ thống hiện có không được thẩm định tại thời điểm lắp đặt, phải tiến hành thẩm định hồi cứu nếu tài liệu phù hợp có thể.

5.43. Phải có các kiểm soát đầy đủ hệ thống máy tính để ngăn chặn việc truy cập hoặc thay đổi dữ liệu trái phép. Phải có bộ kiểm soát để đề phòng bỏ sót dữ liệu (ví dụ hệ thống bị tắt và dữ liệu không được thu nạp). Phải có hồ sơ về việc thay đổi dữ liệu được thực hiện, việc nhập trước đó, ai thực hiện thay đổi và thay đổi được thực hiện khi nào.

5.44. Phải có quy trình bằng văn bản về vận hành và bảo dưỡng hệ thống máy tính.

5.45. Trường hợp dữ liệu quan trọng được nhập bằng tay, phải có sự kiểm tra bổ sung về tính chính xác của các mục nhập. Việc kiểm tra có thể được thực hiện bởi một nhân viên thao tác thứ hai hoặc bởi chính hệ thống.

5.46. Phải ghi nhận và điều tra các sự cố liên quan đến hệ thống máy tính mà có thể ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API, hoặc đến độ tin cậy của hồ sơ hay kết quả thử nghiệm.

5.47. Các thay đổi đối với hệ thống máy tính phải thực hiện theo một quy trình về thay đổi và phải được phê duyệt chính thức, ghi chép và kiểm tra. Phải lưu giữ hồ sơ tất cả các thay đổi, bao gồm các thay đổi và nâng cấp thực hiện đối với phần cứng, phần mềm và thành phần quan trọng khác của hệ thống. Các hồ sơ này phải chứng minh là hệ thống được duy trì trong trạng thái được thẩm định.

5.48. Phải trang bị hệ thống sao dự phòng, nếu các hư hỏng hoặc sự cố hệ thống có thể dẫn đến việc mất hồ sơ vĩnh viễn. Phải thiết lập một biện pháp bảo vệ dữ liệu cho tất cả các hệ thống 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 API phải 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. Phải kiểm soát việc ban hành, sửa đổi, thay thế và thu hồi tất cả các tài liệu cùng với việc xác nhận lịch sử sửa đổi.

6.12. Phải xây dựng quy trình lưu giữ tất cả tài liệu thích hợp (ví dụ báo cáo lịch sử phát triển, báo cáo nâng cỡ lô, báo cáo chuyển giao kỹ thuật, báo cáo thẩm định quy trình, hồ sơ đào tạo, hồ sơ sản xuất, hồ sơ kiểm nghiệm và hồ sơ phân phối). Phải xác định thời gian lưu giữ đối với các tài liệu này.

6.13. Tất cả hồ sơ sản xuất, kiểm nghiệm và phân phối phải lưu giữ tối thiểu 1 năm kể từ ngày hết hạn của lô. Đối với API có ngày thử lại, hồ sơ phải lưu giữ tối thiểu 3 năm sau khi lô được phân phối hoàn toàn.

6.14. Khi việc nhập liệu được thực hiện trong hồ sơ, phải ghi, không tẩy xóa được trong khoảng trống dành cho việc này ngay sau khi thực hiện hoạt động và phải xác định người nhập. Việc sửa chữa nhập liệu phải đề ngày, ký tên và giữ cho nhập liệu ban đầu vẫn có thể đọc được.

6.15. Trong giai đoạn lưu giữ, bản gốc hoặc bản sao của hồ sơ phải có sẵn tại nhà máy, nơi diễn ra hoạt động được mô tả trong hồ sơ đó. Hồ sơ có thể truy tìm nhanh chóng từ một địa điểm khác bằng phương tiện điện tử hoặc phương tiện khác được chấp nhận.

6.16. Các tiêu chuẩn, hướng dẫn, quy trình và hồ sơ có thể lưu giữ bản gốc hay bản sao thật, chẳng hạn như photocopy, vi phim, tấm vi phim hoặc bản sao chính xác khác của hồ sơ gốc. Trường hợp sử dụng kỹ thuật thu nhỏ như hồ sơ vi phim hoặc hồ sơ điện tử, phải có sẵn thiết bị phục hồi thích hợp và phương tiện để tạo ra bản sao trên giấy.

6.17. Phải thiết lập, làm thành văn bản tiêu chuẩn chất lượng đối với nguyên liệu thô, sản phẩm trung gian, các API, vật liệu bao gói và dán nhãn. Ngoài ra, cũng cần phải thiết lập tiêu chuẩn cho một số nguyên vật liệu khác, chẳng hạn như phụ gia chế biến, các miếng đệm, hoặc các nguyên liệu khác được sử dụng trong quá trình sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API mà chúng có ảnh hưởng quan trọng đến chất lượng sản phẩm thu được. Phải xây dựng, làm thành văn bản tiêu chí chấp nhận đối với kiểm soát trong quá trình.

6.18. Trường hợp sử dụng chữ ký điện tử trên tài liệu, chúng phải 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 các thiết bị chính, hồ sơ vệ sinh, khử trùng hoặc tiệt trùng và bảo trì phải chỉ rõ ngày tháng, thời gian (nếu phù hợp), sản phẩm và số lô của từng lô được chế biến trên thiết bị, người thực hiện vệ sinh và bảo trì.

6.21. Trường hợp sử dụng thiết bị 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 quá trình sản xuất 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 phải lưu giữ bao gồm:

➢ Tên nhà sản xuất, định danh và số lượng mỗi chuyến hàng của từng lô nguyên liệu, sản phẩm trung gian hoặc vật liệu bao gói và nhãn của API; tên nhà cung cấp; số kiểm soát của nhà cung cấp, nếu biết, hoặc số định danh khác; số trên hóa đơn; và ngày của hóa đơn;

➢ Kết quả thử nghiệm hoặc kiểm tra thực hiện và kết luận;

➢ Hồ sơ 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. Phải lưu giữ nhãn gốc (được phê duyệt) để so sánh với nhãn cấp phát.

6.4. Hướng dẫn sản xuất gốc (Hồ sơ sản xuất và kiểm nghiệm gốc)

6.40. Để đảm bảo tính thống nhất của các lô, hướng dẫn sản xuất gốc cho mỗi sản phẩm trung gian và API phải được một người soạn thảo, ghi ngày và ký tên và một người khác thuộc đơn vị chất lượng kiểm tra độc lập, ghi ngày và ký tên.

6.41. Hướng dẫn sản xuất gốc phải bao gồm:

➢ Tên sản phẩm trung gian hoặc API được sản xuất và xác định mã tham chiếu tài liệu, nếu có;

➢ Danh mục đầy đủ các nguyên liệu và sản phẩm trung gian được đặt hoặc mã riêng đầy đủ để xác định các đặc tính chất lượng riêng;

➢ Công bố chính xác về số lượng hoặc tỷ lệ của mỗi nguyên liệu hoặc sản phẩm trung gian được sử dụng, bao gồm cả đơn vị đo lường. Trường hợp số lượng không cố định, phải bao gồm việc tính toán kích cỡ hoặc tỷ lệ của mỗi lô sản xuất. Sự khác nhau về số lượng phải được chứng minh hợp lý;

➢ Địa điểm sản xuất và thiết bị sản xuất chính được sử dụng;

➢ Hướng dẫn sản xuất chi tiết phải bao gồm:

- Trình tự phải tuân theo,

- Khoảng thông số quá trình được sử dụng,

- Hướng dẫn lấy mẫu và các kiểm soát trong quá trình với tiêu chí chấp nhận, nếu phù hợp,

- Thời hạn hoàn thành các công đoạn sản xuất riêng lẻ và/hoặc toàn bộ quá trình, khi thích hợp, và

- Mức sản lượng dự kiến tại công đoạn sản xuất hoặc thời gian thích hợp;

➢ Các ký hiệu hoặc phòng ngừa đặc biệt phải tuân theo hoặc tham khảo chéo tới, khi thích hợp; và

➢ Hướng dẫn bảo quan sản phẩm trung gian hoặc API để đảm bảo phù hợp cho sử dụng, bao gồm vật liệu bao gói và nhãn và điều kiện bảo quản đặc biệt có thời hạn, khi thích hợp.

6.5. Hồ sơ sản xuất lô (Hồ sơ sản xuất và kiểm nghiệm lô)

6.50. Hồ sơ sản xuất lô phải được soạn thảo cho mỗi sản phẩm trung gian và API và phải bao gồm đầy đủ thông tin liên quan đến sản xuất và kiểm soát của từng lô. Hồ sơ sản xuất lô phải được kiểm tra trước khi phát hành để đảm bảo đó là phiên bản chính xác và một bản sao chính xác rõ ràng của hướng dẫn sản xuất gốc phù hợp. Nếu hồ sơ sản xuất lô được tạo ra từ một phần riêng biệt của tài liệu gốc, tài liệu này phải tham chiếu đến hướng dẫn sản xuất gốc đang được sử dụng.

6.51. Hồ sơ phải được đánh số với một số định danh hoặc lô duy nhất, ngày tháng và chữ ký khi ban hành. Khi sản xuất liên tục, mã sản phẩm cùng với ngày và thời điểm có thể sử dụng như một ký hiệu nhận dạng duy nhất cho đến khi số cuối cùng được cấp.

6.52. Tài liệu đầy đủ của từng công đoạn quan trọng trong hồ sơ sản xuất lô (hồ sơ sản xuất và kiểm nghiệm lô) phải bao gồm:

➢ Ngày và 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. Phải quy định và tuân thủ quy trình bằng văn bản về việc điều tra các sự cố hoặc sai lệch tiêu chuẩn nghiêm trọng của lô sản phẩm trung gian hoặc

API. Phải mở rộng điều tra sang các lô khác có thể liên quan với sự cố hoặc sai lệch đặc biệt.

6.6. Hồ sơ kiểm nghiệm

6.60. Hồ sơ kiểm nghiệm phải bao gồm đầy đủ dữ liệu từ tất cả thử nghiệm tiến hành để đảm bảo phù hợp với các đặc điểm kỹ thuật và tiêu chuẩn quy định, bao gồm các kiểm tra và định lượng sau:

- Mô tả mẫu nhận để kiểm tra, bao gồm tên hoặc nguồn gốc nguyên liệu, số lô hoặc mã đặc biệt khác, ngày lấy mẫu, số lượng và ngày nhận mẫu, nếu thích hợp;
- Nêu rõ hoặc tham chiếu tới từng phương pháp sử dụng;
- Nêu rõ trọng lượng hoặc đơn vị đo lường của mẫu sử dụng cho từng thử nghiệm như mô tả bằng phương pháp; dữ liệu hoặc tham khảo chéo về việc pha chế và kiểm tra chất chuẩn đối chiếu, thuốc thử và dung dịch chuẩn;
- Bên cạnh các đồ thị, biểu đồ và quang phổ từ các thiết bị đo của phòng kiểm nghiệm, hồ sơ đầy đủ tất cả dữ liệu thô phát sinh trong mỗi thử nghiệm, được xác định đúng đắn để chứng minh nguyên liệu và lô kiểm tra cụ thể;
- Bản ghi chép tất cả các tính toán thực hiện liên quan đến việc kiểm tra, bao gồm, ví dụ, đơn vị đo lường, hệ số chuyển đổi và các yếu tố tương đương;
- Công bố các kết quả kiểm tra và so sánh chúng với tiêu chí chấp nhận quy định;
- Chữ ký của người thực hiện mỗi phép thử và ngày thực hiện phép thử; và
- Ngày và chữ ký của người thứ hai chứng tỏ hồ sơ gốc đã được đánh giá về tính chính xác, đầy đủ và phù hợp với tiêu chuẩnquy định.

6.61. Phải lưu giữ hồ sơ đầy đủ đối với:

- Mọi sự thay đổi đối với phương pháp phân tích quy định;
- Hiệu chuẩn định kỳ dụng cụ, máy móc, thiết bị đo và thiết bị ghi chép của phòng thí nghiệm;
- Tất cả thử nghiệm độ ổn định API đã thực hiện; và
- Điều tra kết quả ngoài tiêu chuẩn (OOS).

6.7. Đánh giá hồ sơ sản xuất lô

6.70. Phải xây dựng và tuân theo quy trình bằng văn bản về việc xem xét và phê duyệt hồ sơ sản xuất lô và hồ sơ kiểm nghiệm, bao gồm cả đóng gói và dán nhãn, để xác định sự phù hợp của sản phẩm trung gian hoặc API với tiêu chuẩn quy định trước khi xuất hoặc phân phối lô.

6.71. Hồ sơ sản xuất lô và hồ sơ kiểm nghiệm của các công đoạn sản xuất quan trọng phải được đơn vị chất lượng xem xét và phê duyệt trước khi xuất hoặc phân phối lô API. Hồ sơ sản xuất và hồ sơ kiểm nghiệm của các công đoạn sản xuất không quan trọng có thể do nhân viên có trình độ của đơn vị sản xuất hoặc đơn vị khác xem xét, tiếp theo quy trình phê duyệt của đơn vị chất lượng.

6.72. Tất cả các báo cáo về sai lệch, điều tra, lệch chuẩn (OOS) phải được xem xét như một phần của đánh giá hồ sơ lô trước khi xuất lô.

6.73. Đơn vị chất lượng có thể ủy thác cho đơn vị sản xuất về trách nhiệm và thẩm quyền xuất sản phẩm trung gian, ngoại trừ sản phẩm vận chuyển ngoài sự kiểm soát của công ty sản xuất.

7. Quản lý nguyên vật liệu

7.1. Kiểm tra, kiểm soát chung

7.10. Phải có quy trình bằng văn bản mô tả việc tiếp nhận, định danh, biệt trữ, bảo quản, xử lý, lấy mẫu, kiểm tra và chấp thuận hoặc từ chối nguyên vật liệu.

7.11. Nhà sản xuất sản phẩm trung gian và/hoặc API phải có một hệ thống để đánh giá nhà cung cấp nguyên vật liệu chủ yếu.

7.12. Nguyên vật liệu phải được mua dựa trên tiêu chuẩn đã thỏa thuận từ một hoặc những nhà cung cấp được đơn vị chất lượng phê chuẩn.

7.13. Nếu nhà cung cấp nguyên liệu chủ yếu không phải là nhà sản xuất nguyên liệu đó thì nhà sản xuất sản phẩm trung gian và/hoặc API phải biết tên và địa chỉ của nhà sản xuất nguyên liệu.

7.14. Việc thay đổi nguồn cung cấp nguyên liệu chủ yếu phải được xử lý theo Mục 13, Kiểm soát Thay đổi.

7.2. Tiếp nhận và biệt trữ

7.20. Dựa trên hóa đơn và trước khi chấp nhận, từng thùng hoặc nhóm các thùng nguyên liệu phải được kiểm tra bằng mắt về việc ghi nhãn đúng (bao gồm sự tương quan giữa tên được nhà cung cấp sử dụng và tên nội bộ, nếu chúng khác nhau), thùng có bị hư hại, niêm phong bị rách và chứng cứ về giả mạo hoặc bị nhiễm. Nguyên liệu phải được biệt trữ cho đến khi chúng được lấy mẫu, kiểm tra hoặc thử nghiệm thích hợp, và xuất cho sử dụng.

7.21. Trước khi nguyên liệu mới nhận được trộn lẫn với tồn kho hiện tại (ví dụ các dung môi hoặc nguyên liệu chứa trong các xilô), chúng phải được định danh chính xác, thử nghiệm và chấp nhận nhập kho. Phải có quy trình để phòng ngừa việc đưa sai nguyên liệu mới nhập vào nguyên liệu hiện tại.

7.22. Nếu thực hiện giao hàng với lượng lớn trong các thùng chứa không chuyên dụng, phải đảm bảo không có nhiễm chéo từ thùng chứa. Biện pháp đảm bảo này có thể bao gồm một hoặc những điều sau:

- giấy chứng nhận vệ sinh
- Kiểm tra tạp chất vi lượng
- Kiểm tra nhà cung cấp

7.23. Với các thùng chứa lớn, có đầu cấp kèm theo, phải nhận dạng phù hợp dòng đóng vào và dòng xả ra.

7.24. Phải đặt và định danh cho mỗi thùng hoặc nhóm thùng (lô) nguyên liệu một mã, lô hoặc số tiếp nhận để phân biệt. Phải sử dụng số này trong việc ghi chép việc sắp xếp từng lô. Phải có sẵn 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. Phải tiến hành tối thiểu một phép thử để kiểm tra định tính mỗi lô nguyên liệu, ngoại trừ các nguyên liệu mô tả ở khoản 7.32 dưới đây. Có thể sử dụng Phiếu Kiểm nghiệm của nhà cung cấp thay cho việc thực hiện các thử nghiệm khác, với điều kiện là nhà sản xuất có phương thức để đánh giá nhà cung cấp.

7.31. Việc phê duyệt nhà cung cấp phải bao gồm một đánh giá trong đó cung cấp đầy đủ bằng chứng (ví dụ, lịch sử chất lượng trong quá khứ) là nhà sản xuất có thể cung cấp nhất quán nguyên liệu đạt tiêu chuẩn. Phải tiến hành phân tích đầy đủ trên tối thiểu ba lô trước khi giảm bớt thử nghiệm nội bộ. Tuy nhiên, phải thực hiện ít nhất một phân tích đầy đủ vào các khoảng thời gian thích hợp và so sánh với Phiếu Kiểm nghiệm. Phải thường xuyên kiểm tra độ tin cậy của Phiếu Kiểm nghiệm.

7.32. Phụ gia chế biến, nguyên liệu nguy hiểm hoặc độc tính cao, các nguyên liệu đặc biệt khác, hoặc nguyên liệu chuyển giao cho một đơn vị khác trong vòng kiểm soát của công ty không cần 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. Phải giải thích và ghi lại việc không thử nghiệm tại chỗ các nguyên liệu này.

7.33. Mẫu phải đại diện cho lô nguyên liệu được lấy. Phương pháp lấy mẫu phải xác định số thùng nguyên liệu được lấy, lấy ở phần nào của thùng và lượng nguyên liệu lấy từ mỗi thùng. Số thùng lấy mẫu và kích cỡ mẫu phải dựa trên kế hoạch lấy mẫu có xem xét đến mức độ quan trọng của nguyên liệu, tính biến đổi của nguyên liệu, lịch sử chất lượng trước nay của nhà cung cấp, và số lượng cần cho phân tích.

7.34. Phải tiến hành lấy mẫu tại địa điểm xác định và theo quy trình được soạn thảo để phòng ngừa tạp nhiễm của nguyên liệu được lấy mẫu và làm nhiễm nguyên liệu khác.

7.35. Phải mở một cách cẩn thận thùng nguyên liệu để lấy mẫu và đóng kín lại sau đó. Các thùng này cần được đánh dấu để cho biết là thùng đã lấy mẫu.

7.4. Bảo quản

7.40. Nguyên liệu phải được xử lý và bảo quản sao cho ngăn ngừa sút giảm chất lượng, tạp nhiễm và nhiễm chéo.

7.41. Nguyên liệu chứa trong túi, hộp hoặc thùng bằng sợi phải đặt cách mặt sàn, xếp cách nhau phù hợp để cho phép làm vệ sinh và kiểm tra.

7.42. Phải bảo quản nguyên liệu trong điều kiện và giai đoạn nhất định để không ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng, và thường phải kiểm tra để lô nguyên liệu cũ nhất phải được sử dụng trước.

7.43. Một số nguyên liệu chứa trong thùng thích hợp có thể được lưu trữ ngoài trời, với điều kiện nhãn định danh rõ ràng và thùng được làm sạch thích hợp trước khi mở và sử dụng.

7.44. Nguyên liệu bị từ chối phải được định danh và kiểm soát theo phương thức biệt trữ để phòng ngừa sử dụng trái phép trong sản xuất.

7.5. Đánh giá lại

7.50. Phải đánh giá lại nguyên liệu khi thích hợp để xác định sự phù hợp của chúng (ví dụ, sau thời gian bảo quản dài hoặc tiếp xúc với nóng hoặc ẩm).

8. Sản xuất và kiểm soát trong quá trình

8.1. Hoạt động sản xuất

8.10. Nguyên liệu để sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API phải được cân hoặc đong trong điều kiện thích hợp. Thiết bị cân hoặc đong phải 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 phải phù hợp và có nhãn ghi các thông tin sau:

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

8.12. Các thao tác cân, đong hoặc phân chia phải được chứng kiến hoặc một sự kiểm soát tương đương. Trước khi sử dụng, nhân viên sản xuất phải 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 phải được chứng kiến hoặc sự kiểm tra tương đương.

8.14. Phải so sánh sản lượng thực tế với sản lượng dự kiến ở các công đoạn đã định trong quá trình sản xuất. Phải 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 phải 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. Phải ghi chép và giải thích về mọi sự sai lệch. Các sai lệch quan trọng phải được điều tra.

8.16. Phải chỉ rõ tình trạng vận hành 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. Phải 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), phải đáp ứng giới hạn thời gian này để đảm bảo chất lượng của sản phẩm trung gian và API. Phải ghi chép và đánh giá các sai lệch. Giới hạn thời gian có thể không phù hợp khi xử lý một giá trị mục tiêu (ví dụ, điều chỉnh pH, hydro hóa, sấy đến tiêu chuẩn định trước) bởi vì 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 phải được bảo quản trong điều kiện thích hợp.

8.3. Lấy mẫu và kiểm soát trong quá trình

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

8.31. Tiêu chí chấp nhận, loại và mức độ kiểm tra phụ thuộc vào bản chất của sản phẩm trung gian hoặc API được sản xuất, công đoạn phản ứng hoặc sản xuất thực hiện, và mức độ 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 phải được đơn vị chất lượng công bố và phê duyệt bằng văn bản.

8.33. Việc kiểm soát trong quá trình có thể được nhân viên 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 phải được ghi chép đầy đủ như một phần của hồ sơ lô.

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

8.35. Phải 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 API khác. Phải xây dựng quy trình để đảm bảo tính toàn vẹn của mẫu sau khi thu thập.

8.36. Thông thường không phải 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 API

8.40. Theo mục đích của tài liệu này, trộn được định nghĩa là quá trình kết hợp các nguyên liệu cùng tiêu chuẩn để sản xuất một sản phẩm trung gian hoặc API đồng nhất. Việc trộn lẫn các phần 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 phải được sản xuất bởi việc sử dụng một quy trình xác định và phải 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 phải được kiểm soát và ghi chép đầy đủ và lô đã trộn phải được kiểm tra phù hợp với tiêu chuẩn quy định khi thích hợp.

8.44. Hồ sơ lô của quá trình trộn phải cho phép truy nguyên trở lại các lô riêng tạo nên mẻ trộn.

8.45. Trường hợp các thuộc tính vật lý của API là quan trọng (ví dụ, các API dự định dùng trong dạng bào chế rắn để uống hoặc nhũ dịch), phải thẩm định thao tác trộn để chứng minh tính đồng nhất của lô kết hợp. Việc thẩm định

phải bao gồm kiểm tra các thuộc tính quan trọng (ví dụ, phân bố kích thước tiểu phân, tỷ trọng khối và tỷ trọng gõ) có thể bị ảnh hưởng bởi quá trình trộn.

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

8.47. Hạn dùng hoặc ngày thử lại của lô trộn phải dựa trên ngày sản xuất của phần cuối hoặc lô cũ nhất trong mẻ trộn.

8.5. Kiểm soát tạp nhiễm

8.50. Nguyên liệu dư có thể chuyển sang lô kế tiếp của cùng sản phẩm trung gian hoặc API nếu có sự kiểm soát thích hợp. Ví dụ, bao gồm dư lượng dính ở thành máy phun khí dung, lớp tinh thể ẩm còn lại trong máy ly tâm sau khi xả, hoặc chất lỏng hay tinh thể xả không hoàn toàn từ các thùng chế biến khi chuyển nguyên liệu đến bước tiếp theo trong quá trình. Việc chuyển sang này không được dẫn đến việc mang chất gây phân hủy hoặc nhiễm vi sinh vật có thể làm thay đổi bất lợi hồ sơ tạp chất API đã xác định.

8.51. Hoạt động sản xuất phải được tiến hành theo phương pháp phòng ngừa tạp nhiễm cho sản phẩm trung gian hoặc API bởi các nguyên liệu khác.

8.52. Phải thận trọng để tránh tạp nhiễm khi xử lý API sau tinh chế.

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

9.1. Quy định chung

9.10. Phải có quy trình bằng văn bản mô tả việc tiếp nhận, 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. Phải loại những vật liệu không đúng tiêu chuẩn để đề phòng sử dụng không phù hợp.

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

9.2. Vật liệu bao gói

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

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 phải được làm sạch theo đúng quy trình bằng văn bản và phải gỡ hoặc xóa tất cả nhãn trước đó.

9.3. Cấp phát và kiểm soát nhãn

9.30. Phải hạn chế để chỉ người có thẩm quyền mới được tiếp cận khu vực bảo quản nhãn.

9.31. Phải có quy trình để đối chiếu số lượng nhãn cấp phát, sử dụng và trả lại, và để đánh giá những sai lệch giữa số thùng đã dán nhãn và số nhãn phát ra. Những sai lệch này phải được điều tra, và việc điều tra phải được đơn vị chất lượng phê duyệt.

9.32. Phải hủy bỏ tất cả nhãn dư đã có số lô hoặc in số lô liên quan khác. Nhãn trả lại phải lưu giữ và bảo quản sao cho ngăn ngừa lẫn lộn và định danh phù hợp.

9.33. Nhãn quá hạn và không còn dùng phải hủy bỏ.

9.34. Phải kiểm tra thiết bị in sử dụng để in nhãn cho hoạt động đóng gói để đảm bảo toàn bộ in ấn phù hợp với chữ in quy định trong hồ sơ sản xuất lô.

9.35. Phải kiểm tra cẩn thận nhãn đã in cấp phát cho một lô về nhận dạng và phù hợp với tiêu chuẩn trong hồ sơ sản xuất gốc. Phải ghi lại kết quả kiểm tra.

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

9.4. Thao tác đóng gói và dán nhãn

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

9.41. Phải quy định các thao tác dán nhãn để tránh lẫn lộn. Phải có sự ngăn cách cơ học hoặc không gian với các hoạt động liên quan đến các sản phẩm trung gian hoặc API khác.

9.42. Nhãn sử dụng trên thùng chứa sản phẩm trung gian hoặc API phải chỉ rõ tên hoặc mã nhận dạng, số lô của sản phẩm và điều kiện bảo quản, khi những thông tin này là quan trọng để đảm bảo chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API.

9.43. Nếu sản phẩm trung gian hoặc API 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 phải bao gồm trên nhãn. Đối với sản phẩm trung gian hoặc API có hạn dùng, phải chỉ rõ thời hạn sử dụng trên nhãn và Phiếu Kiểm nghiệm. Đối với sản phẩm trung gian hoặc API có ngày thử lại, thì phải ghi rõ ngày thử lại trên nhãn và/hoặc Phiếu Kiểm nghiệm.

9.44. Phải 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. Phải ghi lại việc kiểm tra này trong hồ sơ sản xuất lô, nhật ký cơ sở hoặc hệ thống tài liệu khác.

9.45. Phải kiểm tra sản phẩm trung gian hoặc API đã đóng gói và dán nhãn để đảm bảo các thùng và bao gói trong lô có nhãn đúng. Việc kiểm tra này phải là một phần của hoạt động đóng gói. Kết quả các kiểm tra này phải được ghi lại trong hồ sơ sản xuất hoặc kiểm soát lô.

9.46. Các thùng sản phẩm trung gian hoặc API được vận chuyển bên ngoài sự kiểm soát của nhà sản xuất phải được niêm phong, nếu niêm phong bị xâm phạm hoặc không có, thì người nhận sẽ được cảnh báo là có khả năng hàng bên trong có thể bị thay đổi.

10. Bảo quản và phân phối

10.1. Quy trình lưu kho

10.10. Phải có các phương tiện để bảo quản tất cả nguyên liệu trong điều kiện thích hợp (ví dụ, kiểm soát nhiệt độ, độ ẩm). Phải 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, phải quy định khu vực bảo quản riêng biệt cho việc bảo quản tạm thời cho đến khi đưa ra quyết định về sử dụng các nguyên liệu này sắp tới.

10.2. Quy trình phân phối

10.20. Chỉ được xuất để phân phối API và sản phẩm trung gian cho bên thứ ba sau khi đã được đơn vị chất lượng cho xuất. API 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. API và sản phẩm trung gian phải 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 phải được chỉ rõ trên nhãn.

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

10. 24. Phải 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 tra của phòng thí nghiệm (Kiểm tra chất lượng)

11.1. Kiểm tra, kiểm soát chung

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

11.11. Phải 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 phải được lưu giữ phù hợp với Mục 6.6.

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

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

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

11.15. Phải điều tra và ghi chép theo quy trình các kết quả lệch chuẩn (OOS). Quy trình này phải 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 phải thực hiện theo một quy trình bằng văn bản.

11.16. Thuốc thử và dung dịch chuẩn phải được pha chế và dán nhãn theo quy trình bằng văn bản. Phải 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 API. Phải ghi lại nguồn gốc chuẩn đối chiếu sơ cấp. Phải lưu giữ hồ sơ bảo quản và sử dụng từng chuẩn đối chiếu sơ cấp theo 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 phải 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, phải thiết lập "chuẩn sơ cấp nội bộ". Phải thực hiện các thử nghiệm thích hợp để xác định đầy đủ về định tính và độ tinh khiết của chuẩn đối chiếu sơ cấp. Phải lưu giữ tài liệu phù hợp của các thử nghiệm này.

11.19. Các chuẩn đối chiếu thứ cấp phải được pha chế, định danh, thử nghiệm, phê duyệt và bảo quản thích hợp. Phải xác định sự phù hợp của từng lô chuẩn đối chiếu thứ cấp trước khi sử dụng lần đầu bằng cách so sánh với một chuẩn đối chiếu sơ cấp. Phải định kỳ đánh giá từng chuẩn đối chiếu thứ cấp theo một đề cương bằng văn bản.

11.2. Kiểm tra sản phẩm trung gian và API

11.20. Phải 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 phải xây dựng một bản mô tả tạp chất cho mỗi API bằng cách mô tả các tạp chất xác định và không xác định có trong một lô điển hình được sản xuất bởi một quy trình sản xuất có kiểm soát đặc biệt. Bản mô tả tạp chất phải 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 phải 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. Phải 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, phải 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. Phải xuất Phiếu kiểm nghiệm xác thực cho từng lô sản phẩm trung gian hoặc API theo yêu cầu.

11.41. Phải 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 phải được ghi trên nhãn và Phiếu kiểm nghiệm. Đối với sản phẩm trung gian hoặc API có ngày thử lại thì ngày thử lại phải được ghi trên nhãn và/hoặc Phiếu kiểm nghiệm.

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

11.43. Phiếu kiểm nghiệm phải được người có thẩm quyền của đơn vị chất lượng ghi ngày và ký tên và phải chỉ rõ tên, địa chỉ và số điện thoại của nhà sản xuất gốc. Trong trường hợp việc phân tích được thực hiện bởi một nhà đóng gói lại hoặc một nhà chế biến lại, Phiếu kiểm nghiệm phải chỉ rõ tên, địa chỉ và số điện thoại của nhà đóng gói lại/nhà chế biến lại và tham chiếu tới tên của nhà sản xuất gốc.

11.44. Nếu Phiếu kiểm nghiệm mới được cấp bởi hoặc nhân danh nhà đóng gói lại/nhà chế biến lại, đại lý hoặc nhà môi giới, thì các phiếu này phải chỉ rõ tên, địa chỉ và số điện thoại của phòng thí nghiệm đã thực hiện phân tích. Chúng cũng phải tham chiếu đến tên và địa chỉ của nhà sản xuất gốc và Phiếu kiểm nghiệm gốc của lô, phải đính kèm một bản sao của Phiếu kiểm nghiệm.

11.5. Theo dõi độ ổn định của API

11.50. Phải thiết kế một chương trình kiểm tra liên tục, được ghi chép để theo dõi độ ổn định của API, và kết quả phải 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 phải được thẩm định và phải có tính ổn định.

11.52. Mẫu ổn định phải được bảo quản trong thùng chứa mô phỏng thùng chứa lưu hành trên thị trường. Ví dụ nếu API được bán trong túi, đựng trong thùng bằng sợi, mẫu độ ổn định phải đóng gói trong túi cùng chất liệu và đặt trong thùng có thành phần chất liệu giống hệt hoặc tương tự với thùng lưu hành trên thị trường với kích thước nhỏ hơn.

11.53. Thông thường phải đưa vào chương trình theo dõi độ ổn định ba lô sản xuất thương mại đầu tiên để xác nhận ngày thử lại hoặc hạn sử dụng. Tuy nhiên, khi dữ liệu từ nghiên cứu trước đây cho thấy API dự kiến sẽ vẫn ổn định ít nhất hai năm thì có thể sử dụng ít hơn ba lô.

11.54. Sau đó, phải đưa thêm vào chương trình theo dõi độ ổn định ít nhất một lô API được sản xuất mỗi năm (trừ khi năm đó không sản xuất) và kiểm tra tối thiểu hàng năm để xác nhận độ ổn định.

11.55. Đối với các API có tuổi thọ ngắn, phải thực hiện thử nghiệm thường xuyên hơn. Ví dụ, đối với API công nghệ sinh học/sinh học và các API khác có tuổi thọ một năm hoặc ngắn hơn, mẫu ổn định phải lấy và thử hàng tháng với ba tháng đầu tiên, và cách khoảng ba tháng sau đó. Khi dữ liệu hiện có xác nhận độ ổn định của API không bị tổn hại, có thể xem xét bỏ bớt khoảng thời gian kiểm tra quy định (ví dụ, thử nghiệm 9 tháng).

11.56. Các điều kiện bảo quản phải phù hợp với Hướng dẫn về độ ổn định của Hội đồng quốc tế về hài hòa các yêu cầu kỹ thuật đối với dược phẩm sử dụng cho con người (ICH).

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, phải có thông tin xác nhận độ ổn định (ví dụ, dữ liệu công bố, kết quả kiểm tra).

11.61. Ngày hết hạn hoặc thử lại của API phải dựa trên đánh giá dữ liệu nhận được từ việc nghiên cứu độ ổn định. Trong thực tế thường là sử dụng ngày thử 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. Phải lấy một mẫu đại diện cho mục đích thử lại.

11.7. Mẫu lưu

11.70. Việc đóng gói và xử lý mẫu dự trữ nhằm mục đích có thể đánh giá sau này về chất lượng của lô API và không nhằm mục đích thử nghiệm độ ổn định trong tương lai.

11.71. Mẫu dự trữ xác định phù hợp của mỗi lô API phải giữ lại một năm sau ngày hết hạn của lô do nhà sản xuất ấn định, hoặc ba năm sau khi phân phối lô, trường hợp khác sẽ lâu hơn. Đối với các API có ngày thử lại, mẫu lưu cùng loại phải giữ lại ba năm sau khi lô được nhà sản xuất phân phối hoàn toàn.

11.72. Mẫu dự trữ phải bảo quản giống như phương pháp đóng gói mà API được bảo quản hoặc theo phương thức có thể bảo vệ tương đương hoặc tốt hơn phương thức đóng gói trên thị trường. Phải lưu đủ số lượng để tiến hành tối thiểu hai lần phân tích trọn vẹn theo dược điển, hoặc hai lần phân tích đầy đủ các tiêu chuẩn trong trường hợp không có chuyên luận dược điển.

12. Thẩm định

12.1. Chính sách thẩm định

12.10. Chính sách thẩm định tổng thể, mục đích và phương pháp thẩm định của công ty, bao gồm thẩm định quy trình sản xuất, quy trình vệ sinh, phương pháp phân tích, quy trình kiểm tra và kiểm soát trong quá trình, hệ thống máy tính, và trách nhiệm cá nhân để soạn thảo, đánh giá, phê duyệt và tài liệu của mỗi bước thẩm định, phải được lập thành văn bản.

12.11. Thông thường, phải xác định các thông số/thuộc tính quan trọng trong giai đoạn phát triển, hoặc từ dữ liệu lịch sử, và phải xác định phạm vi cần thiết cho hoạt động lặp lại. Các thông số và thuộc tính bao gồm:

➢ Xác định API về mặt thuộc tính sản phẩm quan trọng;

➢ Xác định các thông số quá trình có thể ảnh hưởng quan trọng đến thuộc tính chất lượng của API;

➢ Xác định khoảng cho mỗi thông số quá trình quan trọng dự kiến sẽ được sử dụng trong sản xuất và kiểm soát quá trình thường quy.

12.12. Phải mở rộng thẩm định đến các hoạt động được xác định là quan trọng đối với chất lượng và độ tinh khiết của API.

12.2. Tài liệu thẩm định

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

12.21. Đề cương thẩm định phải xác định các công đoạn quá trình chủ yếu và tiêu chí chấp nhận cũng như loại thẩm định được thực hiện (ví dụ, hồi cứu, tiên lượng, đồng thời) và số lần thực hiện quy trình.

12.22. Phải chuẩn bị báo cáo thẩm định tham khảo chéo đến đề cương thẩm định, bằng việc tóm tắt các kết quả thu được, bình luận về các sai lệch đã quan sát, và đưa ra kết luận thích hợp, bao gồm những thay đổi khuyến nghị để khắc phục khiếm khuyết.

12.23. Phải ghi chép và giải trình thích hợp những thay đổi so với đề cương thẩm định.

12.3. Đánh giá

12.30. Trước khi bắt đầu hoạt động thẩm định quá trình, phải hoàn tất việc đánh giá phù hợp các hệ thống thiết bị và hệ thống phụ trợ chủ yếu. Việc đánh giá thường được thực hiện bằng cách tiến hành riêng lẻ hoặc kết hợp các hoạt động sau:

➢ Đánh giá thiết kế (DQ): hoạt động xác minh được ghi lại thành văn bản chứng minh thiết kế được đề nghị về nhà xưởng, tiện ích, thiết bị hoặc hệ thống phù hợp với mục đích dự định;

➢ Đánh giá lắp đặt (IQ): hoạt động xác minh được ghi lại thành văn bản chứng minh thiết bị hoặc hệ thống, khi lắp đặt hoặc sửa chữa phù hợp với thiết kế được duyệt, khuyến nghị của nhà sản xuất và/hoặc yêu cầu của người sử dụng;

➢ Đánh giá vận hành (OQ): hoạt động xác minh được ghi lại thành văn bản chứng minh thiết bị hoặc hệ thống, khi lắp đặt hoặc sửa chữa, vận hành như dự định trong toàn bộ khoảng vận hành dự kiến.

➢ Đánh giá hiệu năng (PQ): hoạt động xác minh được ghi lại thành văn bản chứng minh hệ thống thiết bị và hệ thống phụ trợ, khi kết nối với nhau, có

thể thực hiện hiệu quả và lặp lại thông số kỹ thuật và phương pháp công nghệ đã phê duyệt.

12.4. Phương pháp thẩm định quy trình

12.40. Thẩm định quy trình (PV) là bằng chứng bằng văn bản ghi nhận quy trình, được vận hành trong khoảng các thông số đã thiết lập, có thể thực hiện hiệu quả và lặp đi lặp lại để sản xuất một sản phẩm trung gian hoặc API đáp ứng tiêu chuẩn và thuộc tính chất lượng định trước.

12.41. Có ba phương pháp thẩm định. Thẩm định tiên lượng là phương pháp được ưu tiên nhất, nhưng cũng có những trường hợp ngoại lệ có thể sử dụng các phương pháp khác. Những phương pháp này và ứng dụng của chúng được liệt kê dưới đây.

12.42. Thông thường phải thực hiện thẩm định tiên lượng đối với tất cả các quy trình sản xuất API như quy định tại 12.12. Thẩm định tiên lượng một quy trình sản xuất API phải hoàn tất trước khi phân phối ra thị trường sản phẩm thuốc được sản xuất từ API đó.

12.43. Thẩm định đồng thời có thể thực hiện khi không thể có dữ liệu từ các tiến trình sản xuất lặp lại bởi chỉ có một số lượng lô API hạn chế đã sản xuất, các lô API sản xuất không thường xuyên, hoặc các lô API được sản xuất bởi một quy trình đã thẩm định, nay được sửa đổi. Trước khi hoàn thành thẩm định đồng thời, các lô có thể được xuất và sử dụng cho dược phẩm để phân phối trên thị trường trên cơ sở giám sát và thử nghiệm kỹ lưỡng lô API.

12.44. Chấp nhận việc thực hiện thẩm định hồi cứu đối với các quy trình ổn định 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) Đã thiết lập được bản theo dõi về tỷ lệ của tạp chất trong API.

11.45. Các lô lựa chọn để thẩm định hồi cứu phải đại diện cho tất các các lô được sản xuất trong quá trình xem xét, bao gồm các lô không đạt tiêu chuẩn và phải đủ số lượng để chứng minh sự nhất quán của quy trình. Có thể kiểm tra mẫu lưu để có dữ liệu đánh giá hồi cứu quy trình.

12.5. Chương trình thẩm định quy trình

12.50. Số lần thực hiện quy trình sản xuất để thẩm định nên tùy thuộc vào độ phức tạp của quy trình và tính nghiêm trọng của việc thay đổi quy trình đang xem xét. Đối với thẩm định tiên lượng và thẩm định đồng thời, phải sử dụng ba lô sản xuất thành công liên tiếp theo hướng dẫn, tuy nhiên có thể có những tình huống phải thực hiện thêm quy trình để đảm bảo chứng minh sự nhất quán của quy trình (ví dụ, các quy trình sản xuất API phức tạp hoặc quy trình sản xuất API với thời gian hoàn thành kéo dài). Đối với thẩm định hồi cứu, thông thường phải kiểm tra dữ liệu từ mười đến ba mươi lô liên tiếp để đánh giá sự nhất quán của quy trình, nhưng có thể kiểm tra ít lô hơn nếu hợp lý.

12.51. Phải kiểm soát và theo dõi các thông số quá trình quan trọng trong suốt nghiên cứu thẩm định quy trình. Các thông số quá trình không liên quan đến chất lượng, chẳng hạn như các biến số kiểm soát nhằm giảm thiểu tiêu thụ năng lượng hoặc sử dụng thiết bị, không cần thiết đưa vào trong thẩm định quy trình.

12.52. Việc thẩm định quy trình phải xác nhận là mô tả tạp chất của từng API là trong giới hạn quy định. Mô tả tạp chất 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. Phải định kỳ đánh giá hệ thống và các quy trình để xác nhận là chúng vẫn hoạt động một cách hợp lý. Thường không phải tái thẩm định trong trường hợp không có những thay đổi đáng kể đối với hệ thống hoặc quy trình, và việc đánh giá chất lượng khẳng định là hệ thống hoặc quy trình đang sản xuất nguyên liệu đáp ứng tiêu chuẩn kỹ thuật một cách nhất quán.

12.7. Thẩm định vệ sinh

12.70. Thông thường phải thẩm định quy trình vệ sinh. Nhìn chung, thẩm định vệ sinh phải chú ý đến các vị trí hoặc công đoạn của quá trình mà tạp nhiễm hoặc việc mang sang các chất gây ra nguy cơ lớn nhất đối với chất lượng API. Ví dụ, khi bắt đầu sản xuất có thể không cần thiết thẩm định quy trình vệ sinh thiết bị do dư lượng được loại bỏ bởi công đoạn tinh chế tiếp theo.

12.71. Việc thẩm định quy trình vệ sinh phải phản ánh biểu đồ sử dụng thiết bị thực tế. Nếu các API hoặc sản phẩm trung gian khác nhau được sản xuất trên cùng một thiết bị và việc vệ sinh thiết bị là cùng quy trình, phải chọn một mẫu đại diện của sản phẩm trung gian hoặc API để thẩm định vệ sinh. Việc lựa chọn này phải dựa trên độ hòa tan, mức độ khó làm vệ sinh và tính toán giới hạn dư lượng trên cơ sở hoạt lực, độc tính và độ bền vững.

12.72. Đề cương thẩm định vệ sinh phải mô tả thiết bị được làm vệ sinh, quy trình, vật liệu, mức độ làm sạch chấp nhận, các thông số giám sát và kiểm

soát, và phương pháp phân tích. Đề cương cũng phải chỉ rõ loại mẫu phải thu được, cách lấy và dán nhãn.

12.73. Việc lấy mẫu phải bao gồm lấy bằng gạc, tráng rửa hoặc các phương pháp khác, khi thích hợp (ví dụ, chiết trực tiếp) để phát hiện cả dư lượng không hòa tan và dư lượng hòa tan. Phương pháp lấy mẫu sử dụng phải có khả năng đo lường định lượng mức dư lượng trên bề mặt thiết bị sau khi vệ sinh. Việc lấy mẫu bằng gạc có thể là không thực tế khi bề mặt tiếp xúc sản phẩm khó tiếp cận do thiết kế của thiết bị và/hoặc những hạn chế của phương pháp (ví dụ, mặt trong của các đường ống, ống truyền dẫn, thùng phản ứng có miệng nhỏ hoặc xử lý nguyên liệu độc, và thiết bị nhỏ phức tạp chẳng hạn như máy phun khí dung và máy sấy tầng sôi kích thước nhỏ).

12.74. Phải sử dụng phương pháp phân tích được thẩm định có đủ độ nhạy để phát hiện dư lượng hoặc chất gây nhiễm. Giới hạn phát hiện của mỗi phương pháp phân tích phải đủ nhạy để phát hiện mức dư lượng hoặc chất gây nhiễm chấp nhận đã quy định. Phải quy định mức độ phục hồi đạt được của phương pháp. Mức dư lượng phải thực tế, khả thi, có thể kiểm tra và dựa trên dư lượng có hại nhất. Giới hạn có thể đươc xác lập dựa trên kiến thức tối thiểu về dược lý học, độc chất học hoặc hoạt tính sinh lý của API hoặc thành phần có hại nhất của nó.

12.75. Nghiên cứu về vệ sinh/tẩy trùng thiết bị phải chú ý đến tạp nhiễm vi sinh vật và nội độc tố đối với quá trình khi có yêu cầu giảm tổng số vi sinh vật đếm được hoặc nội độc tố trong API, hoặc các quá trình khác mà tạp nhiễm có thể liên quan (ví dụ, sử dụng API không tiệt trùng để sản xuất các sản phẩm vô trùng).

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

12.8. Thẩm định phương pháp phân tích

12.80. Phải thẩm định phương pháp phân tích trừ khi phương pháp sử dụng có trong dược điển hoặc tiêu chuẩn tham khảo được công nhận liên quan khác. Tuy nhiên, sự phù hợp của tất cả các phương pháp thử nghiệm phải được xác nhận trong điều kiện sử dụng thực tế và được ghi chép.

12.81. Phải thẩm định các phương pháp bao gồm các tiêu chuẩn trong hướng dẫn phương pháp thẩm định và phân tích của ICH. Mức độ thẩm định phân tích thực hiện phải phản ánh mục đích của việc phân tích và công đoạn của quá trình sản xuất API.

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

12.83. Phải lưu giữ hồ sơ đầy đủ về mọi thay đổi của phương pháp phân tích đã thẩm định. Hồ sơ này phải bao gồm lý do của việc sửa đổi và dữ liệu thích hợp để xác nhận rằng kết quả từ quy trình sửa đổi là chính xác và đáng tin cậy như phương pháp quy định.

13. Kiểm soát thay đổi

13.10. Phải thiết lập một hệ thống kiểm soát thay đổi chính thức để đánh giá tất cả những thay đổi có thể ảnh hưởng đến sản xuất và kiểm soát sản phẩm trung gian hoặc API.

13.11. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc xác định, tài liệu, đánh giá phù hợp, và phê duyệt những thay đổi đối với nguyên liệu, tiêu chuẩn, phương pháp phân tích, cơ sở, hệ thống phụ trợ, thiết bị (bao gồm phần cứng máy tính), các công đoạn chế biến, vật liệu dán nhãn và bao gói, và phần mềm máy tính.

13.12. Bất kỳ đề xuất nào về các thay đổi liên quan đến GMP, phải được đơn vị tổ chức thích hợp soạn thảo, xem xét, phê duyệt và được đơn vị chất lượng xem xét, phê chuẩn.

13.13. Phải đánh giá khả năng tác động của thay đổi được đề xuất đến chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API. Một quy trình phân loại có thể giúp xác định mức độ kiểm tra, thẩm định và tài liệu cần thiết để chứng minh những thay đổi về một quy trình đã thẩm định. Những thay đổi có thể được phân loại (ví dụ như, nhỏ hoặc lớn) tùy thuộc vào bản chất và mức độ của thay đổi, và ảnh hưởng có thể của những thay đổi này đến quá trình. Đánh giá khoa học phải quyết định kiểm tra và nghiên cứu thẩm định bổ sung nào là thích hợp để chứng minh cho việc thay đổi quy trình đã thẩm định.

13.14. Khi thực hiện những thay đổi đã được phê duyệt, phải có các biện pháp để đảm bảo rằng tất cả tài liệu bị ảnh hưởng bởi những thay đổi này đã được điều chỉnh.

13.15. Sau khi thực hiện thay đổi, phải có một đánh giá với lô đầu tiên được sản xuất hoặc kiểm tra theo sự thay đổi.

13.16. Phải đánh giá khả năng ảnh hưởng đến ngày thử lại hoặc hạn dùng đã xác lập đối với những thay đổi quan trọng. Nếu cần thiết, mẫu sản phẩm trung gian hoặc API được sản xuất bởi quá trình sửa đổi có thể được đưa vào chương trình thử độ ổn định cấp tốc và/hoặc có thể bổ sung vào chương trình theo dõi độ ổn định.

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

14. Loại bỏ và sử dụng lại nguyên liệu

14.1. Loại bỏ

14.10. Phải xác định tình trạng và biệt trữ sản phẩm trung gian và API không đạt tiêu chuẩn quy định. Những sản phẩm trung gian hoặc API này có thể được chế biến lại hoặc phục hồi như mô tả dưới đây. Phải ghi lại việc xử lý cuối cùng đối với nguyên liệu bị từ chối.

14.2. Chế biến lại

14.20. Việc đưa một sản phẩm trung gian hoặc API, kể cả sản phẩm trung gian hoặc API không phù hợp với tiêu chuẩn trở lại quá trình và tái chế bằng cách lặp lại công đoạn kết tinh hoặc công đoạn thao tác vật lý hoặc hóa học thích hợp khác (ví dụ, chưng cất, lọc, sắc ký, xay) là một phần quy trình sản xuất đã quy định thường được coi là chấp nhận được. Tuy nhiên, nếu việc chế biến lại được sử dụng cho phần lớn của các lô thì việc chế biến lại này phải đưa vào như một phần của quy trình sản xuất chuẩn.

14.21. Việc kéo dài một công đoạn chế biến sau khi kiểm tra trong quá trình cho thấy công đoạn chưa hoàn thành thì được xem là một phần của quá trình bình thường. Đây không được coi là chế biến lại.

14.22. Việc đưa một nguyên liệu chưa phản ứng trở lại quá trình và lặp lại một phản ứng hóa học được coi là tái chế trừ khi điều này là một phần quy định của quy trình. Việc tái chế như vậy phải đánh giá cẩn thận trước để đảm bảo chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API không bị ảnh hưởng bất lợi do khả năng hình thành sản phẩm phụ và nguyên liệu phản ứng quá mức.

14.3. Tái chế

14.30. Phải thực hiện điều tra nguyên nhân không phù hợp trước khi đưa ra quyết định phục hồi một lô không phù hợp tiêu chuẩn quy định.

14.31. Lô đã phục hồi phải được đánh giá, kiểm tra thích hợp, thử độ ổn định nếu đảm bảo, và tài liệu chứng minh là sản phẩm phục hồi có chất lượng tương đương sản phẩm được sản xuất bởi quy trình gốc. Thông thường, thẩm định đồng thời là phương pháp thẩm định thích hợp cho sản phẩm phục hồi. Thẩm định đồng thời chấp nhận đề cương xác định quy trình phục hồi được thực hiện như thế nào, và kết quả dự kiến. Nếu chỉ có một lô được phục hồi, thì có thể viết một báo cáo và xuất lô khi nhận thấy có thể chấp nhận.

14.32. Phải có quy trình để so sánh mô tả tạp chất của mỗi lô phục hồi với các lô được sản xuất theo quy trình quy định. Trường hợp phương pháp phân tích thường quy không đủ để mô tả lô phục hồi, phải sử dụng phương pháp bổ sung.

14.4. 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. Phải 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 phải được xác định tình trạng và biệt trữ.

14.51. Nếu các điều kiện bảo quản hoặc vận chuyển sản phẩm trung gian hoặc API trước hoặc trong quá trình trả lại, hoặc tình trạng các thùng hàng bị quăng quật nghi ngờ về chất lượng, sản phẩm trung gian hoặc API phải được tái chế, phục hồi hoặc hủy bỏ thích hợp.

14.52. Phải lưu giữ hồ sơ sản phẩm trung gian hoặc API trả lại. Hồ sơ mỗi lần trả lại phải bao gồm:

- Tên và địa chỉ của người nhận
- Số lô và số lượng sản phẩm trung gian hoặc API trả lại
- Lý do trả lại
- Việc sử dụng hoặc hủy bỏ sản phẩm trung gian hoặc API trả lại.

15. Khiếu nại và thu hồi

15.10. Mọi khiếu nại liên quan đến chất lượng, dù bằng miệng hoặc bằng văn bản, phải được ghi nhận và điều tra theo một quy trình bằng văn bản.

15.11. Hồ sơ khiếu nại phải 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 giạn hoặc API.

15.12. Hồ sơ khiếu nại phải được giữ lại để đánh giá xu hướng, tần suất liên quan đến sản phẩm, và mức độ nghiêm trọng với quan điểm nhằm đưa ra biện pháp khắc phục bổ sung tức thì, nếu thích hợp.

15.13. Phải có quy trình bằng văn bản xác đinh các trường hợp phải xem xét thu hồi một sản phẩm trung gian hoặc API.

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

15.15. Trong trường hợp tình trạng nghiệm trọng hoặc có khả năng đe dọa đến tính mạng, phải thông báo cho cơ quan quản lý địa phương, quốc gia hoặc quốc tế.

16. Nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm phòng thí nghiệm)

16.10. Tất cả các nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm các phòng thí nghiệm) phải tuân thủ quy định của GMP trong Hướng dẫn này. Phải quan tâm đặc biệt để phòng ngừa nhiễm chéo và để cung cấp cho truy xuất nguồn gốc.

16.11. Bên hợp đồng phải đánh giá các nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm các phòng thí nghiệm) để đảm bảo các hoạt động diễn ra tại cơ sở hợp đồng phù hợp với GMP.

16.12. Phải có hợp đồng bằng văn bản được phê chuẩn hoặc thỏa thuận chính thức giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng trong đó xác định chi tiết trách nhiệm về GMP, bao gồm các biện pháp về chất lượng, của mỗi bên.

16.13. Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng kiểm tra cơ sở của bên nhận hợp đồng về việc tuân thủ GMP.

16.14. Trường hợp cho phép hợp đồng phụ, bên nhận hợp đồng không được chuyển giao cho bên thứ ba các công việc ủy thác cho mình trong hợp đồng mà không có sự đánh giá và phê duyệt thỏa thuận trước của bên hợp đồng.

16.15. Phải lưu giữ và có sẵn hồ sơ sản xuất và thí nghiệm tại cơ sở hoạt động diễn ra.

16.16. Không được thực hiện những thay đổi về quy trình, thiết bị, phương pháp kiểm tra, tiêu chuẩn hoặc các điều kiện khác của hợp đồng trừ khi bện 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 phải tuân thủ theo quy định GMP tại Hướng dẫn này.

17.2. Truy xuất nguồn gốc của API và sản phẩm trung gian đã phân phối

17.20. Các đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải cung cấp khả năng truy xuất đầy đủ nguồn gốc của API và sản phẩm trung gian mà mình phân phối. Phải lưu giữ và có sẵn các tài liệu bao gồm:

- Danh tính nhà sản xuất gốc
- Địa chỉ của nhà sản xuất gốc
- Đơn đặt hàng
- Vận đơn (tài liệu vận chuyển)
- Tài liệu tiếp nhận
- Tên hoặc tên được đặt của API hoặc sản phẩm trung gian
- Số lô của nhà sản xuất
- Hồ sơ vận chuyển và phân phối
- Tất cả các Phiếu kiểm nghiệm xác thực, bao gồm Phiếu kiểm nghiệm của nhà sản xuất gốc
- Ngày thử lại hoặc ngày hết hạn

17.3. Quản lý chất lượng

17.30. Đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải thiết lập, ghi chép và thực hiện một hệ thống kiểm soát chất lượng hiệu quả, như quy định tại Mục 2.

17.4. Đóng gói lại, dán nhãn lại và lưu giữ API và sản phẩm trung gian

17.40. Việc đóng gói lại, dán nhãn lại và lưu giữ API và sản phẩm trung gian phải thực hiện với các kiểm soát GMP thích hợp, như được quy định trong hướng dẫn này để tránh lẫn lộn hay mất nhận dạng hoặc độ tinh khiết của API hoặc sản phẩm trung gian.

17.41. Việc đóng gói lại phải thực hiện trong điều kiện môi trường thích hợp để tránh tạp nhiễm và nhiễm chéo.

17.5. Độ ổn định

17.50. Phải tiến hành nghiên cứu độ ổn định để khẳng định hạn dùng hoặc ngày thử lại đã định nếu API hoặc sản phẩm trung gian được đóng gói lại trong bao bì khác với bao bì sử dụng của nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian.

17.6. Truyền đạt thông tin

17.60. Đại lý, môi giới, nhà phân phối, đóng gói lại, hoặc dán nhãn lại phải truyền đạt tất cả thông tin về chất lượng hoặc quy chế nhận được từ nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian cho khách hàng, và từ khách hàng tới nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian.

17.61. Đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại khi cung cấp API hoặc sản phẩm trung gian cho khách hàng phải cung cấp tên của nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc và số lô cung cấp.

17.62. Đại lý cũng phải cung cấp danh tính của nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc cho cơ quan quản lý theo yêu cầu. Nhà sản xuất gốc có thể phản hồi trực tiếp cho cơ quan quản lý hoặc thông qua các đại lý ủy quyền, tùy thuộc vào mối quan hệ pháp lý giữa đại lý ủy quyền và nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc (trong ngữ cảnh này "ủy quyền" đề cập đến ủy quyền của nhà sản xuất).

17.63. Phải đáp ứng hướng dẫn cụ thể về Phiếu kiểm nghiệm tại Mục 11.4.

17.7. Xử lý khiếu nại và thu hồi

17.70. Đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải lưu giữ hồ sơ khiếu nại và thu hồi của tất cả khiếu nại và thu hồi theo quy định tại Mục 15.

17.71. Trường hợp cho phép, đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải cùng với nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc xem xét đơn khiếu nại để quyết định có phải triển khai thêm biện pháp với các khách hàng khác có thể nhận được API hoặc sản phẩm trung gian này, hay với cơ quan quản lý, hoặc cả hai. Phải tiến hành điều tra nguyên nhân khiếu nại hoặc thu hồi và được một bên thích hợp thực hiện và ghi chép.

17.72. Trường hợp khiếu nại liên quan đến nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc, hồ sơ lưu giữ của đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải bao gồm phản hồi nhận được từ nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc (gồm ngày tháng và thông tin được cung cấp).

17.8. Xử lý hàng trả lại

17.80. Hàng trả lại phải xử lý theo quy định tại Mục 14.52. Đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải lưu giữ tài liệu về API và sản phẩm trung gian trả lại.

18. Hướng dẫn cụ thể 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 API hoặc sản phẩm trung gian được sản xuất bằng cách nuôi cấy tế bào hoặc lên men sử dụng các sinh vật tự nhiên hoặc tái tổ hợp và chưa bao gồm đầy đủ trong các mục trước. Mục này không phải là một Mục độc lập. Nói chung, các nguyên tắc GMP trong các mục khác của tài liệu này phải được áp dụng. Phải lưu ý rằng nguyên tắc lên men của quy trình "cổ điển" sản xuất các phân tử nhỏ và của quy trình sử dụng sinh vật tái tổ hợp và không tái tổ hợp để sản xuất protein và/hoặc polypeptide là giống nhau, dù rằng mức độ kiểm soát sẽ có sự khác biệt. Trên thực tế, mục này sẽ đề cập đến các khác biệt đó. Nói chung, mức độ kiểm soát đối với các quy trình công nghệ sinh học được sử dụng để sản xuất protein và polypeptide là cao hơn so với quy trình lên men cổ điển.

18.11. Thuật ngữ "quy trình công nghệ sinh học" (công nghệ sinh học) đề cập đến việc sử dụng các tế bào hoặc sinh vật đã được tạo ra hoặc biến đổi DNA tái tổ hợp, lai tạo hoặc công nghệ khác để sản xuất API. API được sản xuất bằng công nghệ sinh học thường gồm các chất trọng lượng phân tử cao, chẳng hạn như protein và polypeptide, được hướng dẫn cụ thể trong Mục này. Một số API có trọng lượng phân tử thấp, như các kháng sinh, amino acid, vitamin và cacbonhydrate cũng có thể được sản xuất bởi công nghệ DNA tái tổ hợp. Mức độ kiểm soát đối với các loại API này là tương tự như sử dụng cho quá trình lên men cổ điển.

18.12. Thuật ngữ "lên men cổ điển" đề cập đến các quy trình sử dụng vi sinh vật tồn tại trong tự nhiên và/hoặc được biến đổi bởi các phương pháp thông thường để sản xuất API (ví dụ, chiếu xạ hoặc đột biến hóa học). API sản xuất bằng "lên men cổ điển" thường là các sản phẩm trọng lượng phân tử thấp chẳng hạn như các kháng sinh, amino acid, vitamin và cacbonhydrate.

18.13. Việc sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian từ nuôi cấy tế bào hoặc lên men liên quan đến các quá trình sinh học như cấy tế bào hoặc chiết xuất và tinh chế nguyên liệu từ sinh vật sống. Phải Lưu ý rằng có thể có thêm những công đoạn quy trình, chẳng hạn như biến đổi lý hóa, là một phần của quy trình sản xuất. Các nguyên liệu sử dụng (thành phần môi trường, chất đệm) có thể giúp khả năng phát triển của chất gây nhiễm vi sinh vật. Tùy thuộc vào nguồn, phương pháp pha chế và mục đích sử dụng của API hoặc sản phẩm trung

gian, có thể 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. Phải thiết lập các kiểm soát thích hợp tại các công đoạn sản xuất để đảm bảo chất lượng sản phẩm trung gian và/hoặc API. Khi mà Hướng dẫn này bắt đầu ở công đoạn nuôi cấy tế bào/lên men, các công đoạn trước đó (ví dụ, lập ngân hàng tế bào) phải được thực hiện dưới sự kiểm soát quá trình thích hợp. Hướng dẫn này bao gồm nuôi cấy tế bào/lên men tại thời điểm một lọ ngân hàng tế bào được lấy ra để sử dụng trong sản xuất.

18.15. Phải sử dụng các kiểm soát thiết bị và môi trường thích hợp để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm. Tiêu chí chấp nhận về chất lượng của môi trường và tần suất giám sát phải tùy thuộc vào công đoạn sản xuất và điều kiện sản xuất (hở, kín, hoặc hệ thống kín).

18.16. Nhìn chung, việc kiểm soát quy trình phải chú ý đến:

- Duy trì ngân hàng tế bào làm việc (nếu thích hợp);
- Cấy mầm và mở rộng nuôi cấy thích hợp;
- Kiểm soát các thông số hoạt động chủ yếu trong quá trình lên men/nuôi cấy tế bào;
- Giám sát quá trình về khả năng sống và phát triển của tế bào (đối với hầu hết quy trình nuôi cấy tế bào) và năng suất khi thích hợp;
- Các quy trình thu hoạch và tinh chế, loại bỏ các tế bào, mảnh vụn tế bào và thành phần môi trường trong khi bảo vệ sản phẩm trung gian hoặc API khỏi tạp nhiễm (đặc biệt vi sinh vật tự nhiên) và giảm chất lượng.
- Giám sát mức độ ô nhiễm vi sinh vật và mức nội độc tố, khi cần thiết tại các công đoạn thích hợp của sản xuất; và
- Vấn đề an toàn virus như mô tả trong Hướng dẫn Q5A của ICH (Đánh giá an toàn virus của chế phẩm công nghệ sinh học dẫn xuất từ các dòng tế bào có nguồn gốc từ người hoặc động vật).

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

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

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

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

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

18.23. Phải định kỳ theo dõi ngân hàng tế bào để xác định phù hợp cho sử dụng, khi cần.

18.24. Xem Hướng dẫn Q5D của ICH (Nguồn gốc và đặc tính của chất nền nuôi cấy tế bào sử dụng trong sản xuất chế phẩm công nghệ sinh học/Chế phẩm sinh học) để thảo luận đầy đủ hơn về ngân hàng tế bào.

18.3. Nuôi cấy/Lên men tế bào

18.30. Phải sử dụng hệ thống kín khi việc đưa thêm chất nền tế bào, môi trường, chất đệm, khí vô trùng là cần thiết, nếu có thể. Nếu việc cấy ở bình ban đầu hoặc chuyển và thêm vào sau đó (môi trường, chất đệm) trong các bình hở, phải có các kiểm soát và quy trình để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm.

18.31. Trường hợp chất lượng của API có thể bị ảnh hưởng bởi nhiễm vi sinh vật, các thao tác sử dụng bình hở phải thực hiện trong tủ an toàn sinh học hoặc môi trường được kiểm soát tương tự.

18.32. Nhân viên phải mặc áo choàng thích hợp và có biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi xử lý môi trường.

18.33. Các thông số hoạt động chủ yếu (ví dụ, nhiệt độ, pH, tốc độ khuấy, bổ sung khí, áp suất) phải được giám sát để đảm bảo sự nhất quán với quy định của quy trình. Phải theo dõi khả năng sống, phát triển của tế bào (đối với hầu hết quy trình nuôi cấy tế bào), và năng suất khi thích hợp. Các thông số chủ yếu sẽ thay đổi từ quy trình này sang quy trình khác, và đối với lên men cổ điển, có thể không phải theo dõi một số thông số (ví dụ, khả năng sống của tế bào).

18.34. Phải làm sạch và tiệt trùng thiết bị nuôi cấy tế bào sau khi sử dụng. Thiết bị lên men phải được làm sạch, sát trùng hoặc tiệt trùng, khi thích hợp.

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

18.36. Phải có quy trình thích hợp để phát hiện tạp nhiễm và quyết định hướng thực hiện hành động. Các quy trình này phải bao gồm việc xác định tác động của tạp nhiễm lên sản phẩm và quy trình khử nhiễm thiết bị và trả chúng về điều kiện được sử dụng trong lô tiếp theo. Phải xác định sinh vật ngoại lai quan sát được trong quá trình lên men khi phù hợp và phải đánh giá tác động của chúng đến chất lượng sản phẩm, nếu cần thiết. Kết quả đánh giá này phải được xem xét trong việc xác định nguyên liệu sản xuất.

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

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

18.4. 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, phải 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) phải thích hợp để đảm bảo sản phẩm trung gian hoặc API được phục hồi có chất lượng phù hợp.

18.42. Tất cả các thiết bị phải được vệ sinh đúng cách, và sát trùng sau khi sử dụng, nếu cần. Có thể sử dụng để sản xuất nhiều lô liên tục mà không phải vệ sinh nếu chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API không bị ảnh hưởng.

18.43. Nếu sử dụng hệ thống hở, phải thực hiện tinh chế trong điều kiện môi trường thích hợp cho việc bảo vệ chất lượng sản phẩm.

18.44. Các kiểm soát bổ sung, chẳng hạn như sử dụng nhựa sắc ký riêng hoặc kiểm tra thêm chỉ tiêu, có thể thích hợp nếu thiết bị được sử dụng cho nhiều sản phẩm.

18.5. Công đoạn loại/bất hoạt Virus

18.50. Xem Hướng dẫn Q5A của ICH (Đánh giá an toàn virus của chế phẩm công nghệ sinh học dẫn xuất từ các dòng tế bào có nguồn gốc từ người hoặc động vật) để có thông tin cụ thể hơn.

18.51. Công đoạn loại virus và bất hoạt virus là công đoạn xử lý chủ yếu đối với một số quy trình và phải được thực hiện trong khoảng các thông số đã thẩm định của chúng.

18.52. Phải có các biện pháp phòng ngừa thích hợp để ngăn chặn việc nhiễm virus tiềm tàng từ các công đoạn loại/bất hoạt tiền virus tới hậu virus. Do đó, việc chế biến hở c phải thực hiện trong các khu vực tách biệt với các hoạt động chế biến khác và có hệ thống xử lý không khí riêng biệt.

18.53. Thường không được sử dụng cùng thiết bị cho các công đoạn tinh chế khác nhau. Tuy nhiên, nếu sử dụng cùng thiết bị thì phải vệ sinh và tẩy trùng thiết bị thích hợp trước khi sử dụng lại. Phải có sự phòng ngừa thích hợp để ngăn chặn khả năng mang virus từ công đoạn trước đó sang (ví dụ, qua thiết bị hoặc môi trường).

19. API sử dụng trong thử lâm sàng

19.1. Quy định chung

19.10. Không phải tất cả kiểm soát trong các mục trước của Hướng dẫn này là phù hợp cho việc sản xuất một API mới để sử dụng trong quá trình

nghiên cứu phát triển của nó. Mục 19 cung cấp hướng dẫn cụ thể duy nhất cho những trường hợp này.

19.11. Các kiểm soát sử dụng trong sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng phải phù hợp với giai đoạn phát triển của sản phẩm thuốc chứa API. Các quy trình chế biến và kiểm tra phải linh hoạt để cung cấp những thay đổi, như hiểu biết về quy trình nâng lên và việc thử nghiệm lâm sàng sản phẩm thuốc tiến triển từ giai đoạn tiền lâm sàng sang các giai đoạn lâm sàng. Một khi việc phát triển thuốc đạt đến giai đoạn mà API được sản xuất để sử dụng trong sản phẩm thuốc dành cho thử lâm sàng, nhà sản xuất phải đảm bảo là API được sản xuất tại cơ sở phù hợp, sử dụng các quy trình sản xuất và kiểm soát thích hợp để đảm bảo chất lượng của API.

19.2. Chất lượng

19.20. Phải áp dụng khái niệm GMP phù hợp trong sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng với cơ chế phê duyệt thích hợp cho mỗi lô.

19.21. Phải quy định một đơn vị chất lượng độc lập với sản xuất để chấp nhận hay từ chối mỗi lô API sử dụng trong thử lâm sàng.

19.22. Một số chức năng kiểm tra thường do đơn vị chất lượng thực hiện có thể được thực hiện trong các đơn vị tổ chức khác.

19.23. Các biện pháp chất lượng phải bao gồm một hệ thống để kiểm tra nguyên liệu, vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, và API.

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

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

19.3. Thiết bị và hệ thống tiện ích

19.30. Trong tất cả các giai đoạn phát triển lâm sàng, bao gồm cả việc sử dụng nhà xưởng/hệ thống tiện ích và phòng thí nghiệm có quy mô nhỏ để sản xuất các lô API sử dụng trong thử lâm sàng, phải có các quy trình để đảm bảo là thiết bị được hiệu chuẩn, sạch sẽ và phù hợp với mục đích sử dụng.

19.31. Quy trình sử dụng cơ sở phải đảm bảo là nguyên liệu được xử lý sao cho giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo.

19.4. Kiểm tra nguyên liệu

19.40. Nguyên liệu sử dụng trong sản xuất API dùng thử lâm sàng phải được đánh giá bằng cách thử nghiệm, hoặc có phiếu phân tích của nhà cung cấp và phải thử định tính. Khi một nguyên liệu được coi là nguy hiểm, phải có đủ phân tích của nhà cung cấp.

19.41. Trong một số trường hợp, có thể xác định sự phù hợp của nguyên liệu trước khi sử dụng trên cơ sở chấp nhận các phản ứng ở quy mô nhỏ (nghĩa là bằng kiểm tra sử dụng) hơn là chỉ thử nghiệm phân tích.

19.5. Sản xuất

19.50. Việc sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng phải được ghi lại trong sổ tay phòng thí nghiệm, hồ sơ lô hoặc phương tiện thích hợp khác. Những tài liệu này phải bao gồm thông tin về sử dụng nguyên liệu, thiết bị, quy trình sản xuất, và các nhận xét khoa học.

19.51. Sản lượng dự kiến có thể dao động nhiều ít so với sản lượng dự kiến sử dụng trong quá trình thương mại. Việc điều tra sự khác nhau về sản lượng là không yêu cầu.

19.6. Thẩm định

19.60. Việc thẩm định đối với quy trình sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng thường không phù hợp, khi một lô API duy nhất được sản xuất, hoặc những thay đổi quy trình trong quá trình phát triển API gây cho việc tái tạo lô khó khăn hoặc không chính xác. Sự kết hợp các kiểm tra, hiệu chuẩn, và đánh giá thiết bị khi thích hợp sẽ đảm bảo chất lượng API trong giai đoạn phát triển này.

19.61. Phải tiến hành thẩm định quy trình theo Mục 12 khi các lô được sản xuất cho sử dụng thương mại, ngay cả khi các lô này được sản xuất trên quy mô thử nghiệm hoặc quy mô nhỏ.

19.7. Các thay đổi

19.70. Những thay đổi có thể xảy ra trong quá trình phát triển, khi sự hiểu biết và quy mô sản xuất được nâng lên. Mỗi một thay đổi về sản xuất, tiêu chuẩn kỹ thuật, hoặc quy trình kiểm tra phải được ghi chép đầy đủ.

19.8. Kiểm tra của phòng thí nghiệm

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

19.81. Phải có một hệ thống để lưu giữ các mẫu dự trữ của tất cả các lô. Hệ thống này phải đảm bảo mỗi mẫu dự trữ đủ số lượng, được lưu giữ một thời gian dài thích hợp sau khi phê duyệt, chấm dứt hoặc ngừng một áp dụng.

19.82. Việc ghi ngày hết hạn và ngày thử lại quy định tại Mục 11.6 áp dụng đối với API sử dụng trong thử lâm sàng hiện có. Đối với API mới, thường không áp dụng Mục 11.6 trong giai đoạn đầu của thử lâm sàng.

19.9. Tài liệu

19.90. Phải có một hệ thống để đảm bảo thông tin thu được trong quá trình phát triển và sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng được ghi chép và có sẵn.

19.91. Việc phát triển và thực hiện các phương pháp phân tích sử dụng để hỗ trợ xuất lô API sử dụng trong thử lâm sàng phải được ghi chép phù hợp.

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

20. Giải thích thuật ngữ

Tiêu chí chấp nhận

Các gới 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 môt lô (hoặc mẻ) và từ đó có thể xác định lịch sử sản xuất và phân phối.

Mức độ nhiễm vi sinh vật

Mức độ và loại (ví dụ, có thể độc hoặc không) vi sinh vật có thể hiện diện trong nguyên liệu, nguyên liệu ban đầu của API, sản phẩm trung gian hoặc API. Mức độ nhiễm vi sinh vật sẽ không được coi là nhiễm trừ khi mức này đã bị vượt quá hoặc đã phát hiện sinh vật độc xác định.

Hiệu chuẩn

Việc chứng minh dụng cụ hoặc thiết bị đưa ra kết quả trong giới hạn quy định bằng cách so sánh với kết quả đưa ra bởi một chuẩn đối chiếu hoặc chuẩn liên kết trong một khoảng đo lường thích hợp.

Hệ thống máy tính

Một nhóm các thành phần cứng và phần mềm kết hợp, được thiết kế và lắp đặt để thực hiện một chức năng hoặc nhóm chức năng cụ thể.

Hệ thống sử dụng máy tính

Một quá trình hoặc hoạt động tích hợp với hệ thống máy tính.

Tạp nhiễm

Việc đưa các tạp chất không mong muốn về hóa học hay vi sinh vật hoặc chất lạ vào hoặc lên một nguyên liệu, sản phẩm trung gian, hoặc API trong quá trình sản xuất, lấy mẫu, đóng gói hay đóng gói lại, bảo quản và vận chuyển.

Nhà sản xuất hợp đồng

Một nhà sản xuất thực hiện một số hoạt động sản xuất nhân danh nhà sản xuất gốc.

Tiêu chí

Các mô tả quy định về công đoạn của quy trình, điều kiện của quy trình, kiểm tra, hoặc thông số hay khoản mục liên quan khác phải được kiểm tra trong các tiêu chí định trước để đảm bảo là API đáp ứng tiêu chuẩn.

Nhiễm chéo

Việc nhiễm một nguyên liệu hoặc sản phẩm với nguyên liệu hoặc sản phẩm khác.

Độ lệch

Sự lệch khỏi hướng dẫn hoặc tiêu chuẩn quy định đã phê duyệt.

Sản phẩm thuốc (Thuốc)

Dạng bào chế trong bao bì trực tiếp cuối cùng dành cho tiếp thị (Tham khảo Q1A).

Dược chất

Xem Hoạt chất dược dụng.

Hạn sử dụng (Ngày hết hạn)

Ngày được ghi trên bao bì/nhãn của một API ấn định thời gian trong khoảng đó API được dự kiến sẽ vẫn giữ trong tiêu chuẩn tuổi thọ xác lập nếu được bảo quản trong điều kiện xác định, và sau đó nó không được dùng.

Tạp chất

Bất kỳ thành phần không mong muốn nào có trong sản phẩm trung gian hoặc API.

Mô tả tạp chất

Bản mô tả các tạp chất được hay không được phát hiện có trong API.

Kiểm soát trong quá trình (hoặc kiểm soát quá trình)

Các kiểm tra thực hiện trong qúa trình sản xuất để theo dõi và để điều chỉnh quy trình và/hoặc để đảm bảo là sản phẩm trung gian hoặc API phù hợp với tiêu chuẩn, nếu thích hợp,.

Sản phẩm trung gian

Một chất được tạo ra trong các công đoạn chế biến API mà phải qua sự biến đổi phân tử hoặc tinh chế tiếp theo trước khi trở thành API. Sản phẩm trung gian có thể được tách chiết hoặc không tách chiết. (Lưu ý: Hướng dẫn này chỉ đề cập đến những sản phẩm trung gian được sản xuất sau thời điểm mà công ty đã xác định là tại đó việc sản xuất API bắt đầu).

Mẻ

Xem lô.

Số mẻ

Xem Số lô.

Sản xuất (Manufacture)

Tất cả các hoạt động nhận nguyên liệu, sản xuất, đóng gói, đóng gói lại, dán nhãn, dán nhãn lại, kiểm tra chất lượng, xuất, tồn trữ và phân phối API và các kiểm soát liên quan.

Nguyên liệu (Material)

Một thuật ngữ chung dùng để chỉ các nguyên vật liệu (nguyên liệu ban đầu, các thuốc thử, dung môi), phụ gia chế biến, sản phẩm trung gian, API và vật liệu bao gói và dán nhãn.

Dung dịch mẹ

Chất lỏng còn lại sau quá trình kết tinh hoặc tách chiết. Dung dịch mẹ có thể chứa các nguyên liệu không phản ứng, sản phẩm trung gian, mức của API và/hoặc các tạp chất. Dung dịch mẹ có thể được sử dụng để chế biến tiếp.

Vật liệu bao gói

Các vật liệu nhằm bảo vệ sản phẩm trung gian hoặc API trong quá trình bảo quản và vận chuyển.

Quy trình

Một văn bản mô tả các thao tác được thực hiện, các phòng ngừa và các biện pháp được áp dụng trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến việc sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API.

Phụ gia chế biến

Các nguyên liệu, trừ dung môi, được sử dụng như một phụ gia trong sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API mà không tham gia vào phản ứng hóa học hay sinh học (ví dụ, chất trợ lọc, các bon hoạt tính, v.v..).

Kiểm soát quá trình

Xem Kiểm soát trong quá trình.

Sản xuất (Production)

Tất cả các hoạt động liên quan đến việc điều chế một API từ khi nhận nguyên liệu qua quá trình chế biến và đóng gói API.

Đánh giá

Hoạt động chứng minh và bằng văn bản là hệ thống thiết bị hoặc thiết bị phụ trợ được lắp đặt đúng, làm việc một cách chuẩn xác và thực sự đưa đến kết quả mong đợi. Đánh giá là một phần của thẩm định, nhưng các bước đánh giá riêng lẻ không cấu thành quá trình thẩm định.

Đảm bảo chất lượng (QA)

Toàn bộ các kế hoạch tổ chức được thực hiện với mục đích đảm bảo rằng tất cả API có chất lượng đạt yêu cầu và hệ thống chất lượng được duy trì.

Kiểm tra chất lượng

Việc kiểm tra và thử nghiệm là các tiêu chuẩn được đáp ứng.

Đơn vị chất lượng

Một đơn vị của tổ chức độc lập với sản xuất thực hiện cả nhiệm vụ đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng. Đơn vị chất lượng có thể theo hình thức tách riêng các đơn vị QA và QC hoặc một đơn vị hoặc nhóm duy nhất, tùy thuộc vào quy mô và cơ cấu của tổ chức.

Biệt trữ

Tình trạng nguyên liệu được cách ly vật lý hoặc bằng phương tiện hữu hiệu khác trong khi chờ quyết định chấp nhận hoặc từ chối .

Nguyên liệu (Raw Material)

Một thuật ngữ chung dùng để chỉ nguyên liệu ban đầu, các thuốc thử và dung môi dự định để sử dụng trong sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API.

Chất chuẩn 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 phải được kiểm tra lại để đảm bảo là nó vẫn phù hợp để sử dụng.

Phục hồi

Việc đưa một sản phẩm trung gian hoặc API không đạt tiêu chuẩn vào một hoặc nhiều công đoạn chế biến khác với quy định của quy trình sản xuất để thu được sản phẩm trung gian hoặc API có chất lượng chấp nhận (ví dụ, kết tinh lại với dung môi khác).

Chữ ký (ký tên)

Xem định nghĩa ký tên.

Ký tên (chữ ký)

Sự ghi chép riêng biệt của người thực hiện một hoạt động hoặc đánh giá cụ thể. Ghi chép này có thể là chữ viết tắt, chữ ký viết tay đầy đủ, con dấu cá nhân, hoặc chữ ký điện tử an toàn và được chứng thực.

Dung môi

Một chất lỏng vô cơ hoặc hữu cơ được sử dụng làm phương tiện để pha chế dung dịch hoặc hỗn dịch trong sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API.

Tiêu chuẩn

Một danh mục các thử nghiệm tham chiếu tới quy trình phân tích, và các tiêu chí chấp nhận thích hợp đó là các giới hạn, khoảng hoặc tiêu chí khác bằng số đối với thử nghiệm đã mô tả. Tiêu chuẩn xác định một bộ tiêu chí mà nguyên liệu phải phù hợp để được coi là có thể chấp nhận cho mục đích sử dụng. "Phù hợp với tiêu chuẩn" có nghĩa là nguyên liệu, khi thử theo quy trình phân tích, sẽ đáp ứng tiêu chí chấp nhận.

Thẩm định

Một chương trình bằng văn bản cung cấp sự đảm bảo ở mức cao rằng quy trình, phương pháp hoặc hệ thống sẽ tạo ra một kết quả nhất quán đáp ứng tiêu chí chấp nhận xác định trước.

Đề cương thẩm định

Một kế hoạch bằng văn bản nêu rõ cách thực hiện thẩm định và xác định tiêu chí chấp nhận. Ví dụ, đề cương về một quy trình sản xuất xác định thiết bị chế biến, thông số /khoảng vận hành quá trình chủ yếu, đặc tính sản phẩm, việc lấy mẫu, thu thập số liệu thử nghiệm, số lần thực hiện thẩm định, và kết quả thử nghiệm chấp nhận được.

Sản lượng dự kiến

Lượng nguyên liệu hoặc tỷ lệ phần trăm sản lượng lý thuyết dự đoán tại các giai đoạn thích hợp của quá trình sản xuất dựa trên số liệu thí nghiệm, quy mô sản xuất thử hoặc số liệu sản xuất.

Sản lượng lý thuyết

Lượng được sản xuất tại các công đoạn thích hợp của quá trình sản xuất, dựa trên lượng nguyên liệu sử dụng, trong trường hợp không có các tổn thất hoặc lỗi trong sản xuất thực tế.

PHẦN III
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC SINH HỌC

Các chữ viết tắt

AEFI	phản ứng có hại sau tiêm chủng
ATMP	dược phẩm điều trị hiện đại
BCG	bacille Calmette–Guérin
GMP	thực hành tốt sản xuất
HEPA	hệ thống lọc không khí hiệu năng cao
HVAC	hệ thống sưởi, thông gió và điều hòa không khí
IgE	immunoglobulin E
mAb	kháng thể đơn dòng
MCB	ngân hàng tế bào đầu dòng/gốc
MSL	mẻ giống đầu dòng/gốc
MVS	giống vi-rút đầu dòng/gốc
NRA	cơ quan quản lý quốc gia
PDL	population doubling level
PQR	đánh giá chất lượng sản phẩm
PQS	hệ thống chất lượng dược phẩm
QRM	quản lý nguy cơ đối với chất lượng
rDNA	DNA tái tổ hợp
SPF	sạch bệnh
TSE	bệnh nhũn não truyền nhiễm
WCB	ngân hàng tế bào sản xuất
WSL	mẻ giống sản xuất
WVS	giống vi-rút sản xuất

1. Giới thiệu

Chế phẩm sinh học phần lớn được xác định bằng nguồn gốc nguyên liệu và phương pháp sản xuất. Các chế phẩm sinh học có nguồn gốc từ các tế bào, mô hoặc vi sinh vật vì vậy thừa hưởng tính biến thiên của các nguyên liệu sống. Do tính chất đặc biệt phức tạp của các hoạt chất trong chế phẩm sinh học nên rất khó xác định chính xác các đặc tính của các hoạt chất này nếu chỉ sử dụng phương pháp kiểm nghiệm hóa lý thông thường và các hoạt chất này có thể

không đồng nhất giữa các lần pha chế và/hoặc các lô. Do đó, phải đặc biệt lưu ý khi sản xuất chế phẩm sinh học để duy trì tính ổn định chất lượng sản phẩm.

Tài liệu này được ban hành để làm cơ sở cho việc xây dựng các hướng dẫn thực hành tốt sản xuất chế phẩm sinh học.

2. Phạm vi áp dụng

Hướng dẫn này áp dụng cho việc sản xuất, kiểm tra chất lượng chế phẩm sinh học - từ nguyên liệu đầu vào và sản phẩm trung gian (bao gồm lô chủng, ngân hàng tế bào và các sản phẩm trung gian) đến thành phẩm.

Các quy trình sản xuất trong phạm vi của tài liệu này bao gồm:

- Nuôi cấy các chủng vi sinh vật và tế bào eukaryotic;

- Chiết xuất các chất từ mô sinh học, bao gồm cả mô người, mô động vật, mô thực vật và nấm;

- Các kỹ thuật tái tổ hợp DNA (rDNA);

- Các kỹ thuật lai tế bào;

- Nhân giống vi sinh trong phôi hoặc động vật.

Chế phẩm sinh học được sản xuất theo các quy trình này bao gồm kháng nguyên gây dị ứng, kháng nguyên, vắc xin, một số hooc-môn , cytokines, kháng thể đơn dòng (mAbs), các enzym, các huyết thanh miễn dịch từ động vật, các sản phẩm từ quá trình lên men (bao gồm cả các sản phẩm có nguồn gốc từ rDNA), sinh phẩm chẩn đoán dùng làm thuốc thử trên cơ thể sống (in vivo) và các sinh phẩm điều trị hiện đại (ATMPs) được sử dụng, v.d. trong liệu pháp gen và liệu pháp tế bào.

Đối với các chế phẩm có nguồn gốc từ máu, các thành phần của máu và huyết tương để sử dụng trong điều trị áp dụng hướng dẫn của WHO đối với Thực hành tốt sản xuất thuốc sinh học là dẫn xuất của máu và huyết tương người.

Việc sản xuất các dược phẩm theo quy trình sản xuất trên thì phải tuân thủ các hướng dẫn này.

Việc pha chế thuốc nghiên cứu để sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng phải theo các nguyên tắc cơ bản về GMP đã nêu tại hướng dẫn này và các hướng dẫn liên quan về GMP khác của WHO. Tuy nhiên, một số yêu cầu khác (như thẩm định quy trình và thẩm định phương pháp phân tích) có thể được hoàn thành trước khi cấp phép lưu hành.

Các sản phẩm sinh học cụ thể khác (chẳng hạn như vắc xin) phải tuân thủ các tài liệu liên quan khác của WHO và đặc biệt là các khuyến cáo nhằm đảm bảo chất lượng, an toàn hiệu quả của sản phẩm

Bảng 1 việc áp dụng hướng dẫn này dựa theo nguy cơ (lưu ý bảng này chỉ mang tính minh họa).

Bảng 1. Phạm vi áp dụng của tài liệu hiện hành (minh họa)					
Loại và nguồn nguyên liệu	**Ví dụ về sản phẩm**	**Áp dụng tài liệu này cho các bước sản xuất**			
1. Nguồn động, thực vật: không chuyển gen	Heparins, insulin, enzymes, proteins, chiết xuất chất gây dị ứng, ATMPs, huyết thanh miễn dịch động vật	Tập hợp các loại cây, bộ phận của cây, mô hoặc dịch	Cắt, trộn và/ hoặc bào chế ban đầu	Phân lập và tinh chế	Pha chế và đóng lọ
2. Vi-rút hoặc vi khuẩn/ lên men/ nuôi cấy tế bào	Vắc xin vi-rút hoặc vi khuẩn, enzymes, proteins	Thiết lập và duy trì ngân hàng tế bào gốc (MCB), ngân hàng tế bào sản xuất (WCB), lô giống gốc (MSL)/ Giống vi-rút gốc (MVS), lô giống sản xuất (WSL)/giống vi-rút sản xuất (WVS)	Nuôi cấy tế bào và/ hoặc lên men	Bất hoạt (nếu có), phân lập và tinh chế	Pha chế và đóng lọ
3. Lên men bằng công nghệ sinh học/ nuôi cấy tế bào	Các sản phẩm tái tổ hợp, mAbs, allergens, vaccines, liệu pháp gien (vectors virus hoặc không virus, plasmids)	Thiết lập và duy trì MCB, WCB, MSL, WSL	Nuôi cấy tế bào và/ hoặc lên men	Phân lập, tinh chế và biến đổi	Pha chế và đóng lọ
4. Nguồn động vật: chuyển gen	Proteins tái tổ hợp, ATMPs	Ngân hàng gốc giống chuyển gen và ngân hàng sản xuất giống chuyển gen	Thu thập, cắt, trộn và/ hoặc sơ chế	Phân lập, tinh chế và biến đổi.	Pha chế và đóng lọ
5. Nguồn thực vật: chuyển gen	Proteins tái tổ hợp, vắc xin, ATMPs	Ngân hàng gốc giống chuyển gen và ngân hàng sản xuất giống chuyển gen	Trồng và/ hoặc thu hoạch	Chiết xuất ban đầu, phân lập, tinh chế và biến đổi	Pha chế và đóng lọ
6. Nguồn từ con người	Enzymes, hormones từ nước tiểu	Thu dịch	Trộn và/ hoặc sơ bộ	Phân lập và tinh chế	Pha chế và đóng lọ

Bảng 1. Phạm vi áp dụng của tài liệu hiện hành (minh họa)					
Loại và nguồn nguyên liệu	**Ví dụ về sản phẩm**	**Áp dụng tài liệu này cho các bước sản xuất**			
7. Nguồn từ con người và/hoặc động vật	Liệu pháp gien: Tế bào biến đổi gien	Hiến tặng, mua và thử nghiệm mô/tế bào ban đầu *	Sản xuất vector, tinh chế và bào chế.	Biến đổi gien tế bào ngoài cơ thể sống Xây dựng MCB, WCB hoặc kho tế bào.	Pha chế và đóng lọ.
	Liệu pháp tế bào soma	Hiến tặng, mua và thử nghiệm mô/tế bào ban đầu *	Thiết lập và duy trì MCB, WCB, kho tế bào sơ cấp.	Phân lập, nuôi cấy tế bào, tinh chế và kết hợp với các thành phần vô bào.	Pha chế, hỗn và đóng lọ.
	Các sản phẩm áp dụng kỹ thuật mô	Hiến tặng, mua và thử nghiệm mô/tế bào ban đầu *	Bào chế sơ bộ, phân lập và lọc, Xây dựng và duy trì MCB, WCB, kho tế bào tiên phát.	Phân lập, nuôi cấy tế bào, tinh chế và kết hợp với các thành phần vô bào.	Pha chế, hỗn và đóng lọ.
* Hướng dẫn GMP, như mô tả trong tài liệu này, không được áp dụng cho bước này. Có thể áp dụng các quy định, yêu cầu, khuyến cáo và/hoặc hướng dẫn khác của quốc gia nếu cơ quan quản lý thấy cần thiết. MCB = ngân hàng tế bào gốc; MSL = lô giống gốc; MVS = giống vi-rút gốc; WCB = ngân hàng tế bào sản xuất; WSL = lô giống sản xuất; WVS = giống vi-rút sản xuất.					

3. Thuật ngữ

Ngoài các thuật ngữ được định nghĩa trong tài liệu *Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất dược phẩm: các nguyên tắc chính của Tổ chức Y tế thế giới* và *Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất dược phẩm vô trùng của Tổ chức Y tế thế giới* (WHO) thì các định nghĩa dưới đây được áp dụng cho các thuật ngữ sử dụng trong tài liệu này (Các thuật ngữ này có thể có các nghĩa khác nhau trong các tài liệu khác).

Các tác nhân ngoại lai: là các vi sinh vật tạp nhiễm trong quá trình nuôi cấy tế bào, từ nguyên liệu ban đầu hoặc trong quá trình sản xuất, bao gồm vi khuẩn, nấm mốc, mycoplasmas/spiroplasmas, mycobacteria, rickettsia, protozoa, ký sinh trùng, các tác nhân truyền bệnh nhũn não (TSE) và các loại vi-rút . Nguồn gốc của các tạp nhiễm này có thể phát sinh từ chính dòng tế bào, hay các nguyên liệu thô được sử dụng trong môi trường nuôi cấy để nhân tế bào (trong lưu trữ, trong sản xuất hay trong chính từng nguyên liệu thô), môi trường, con người, thiết bị hoặc bất cứ đâu.

Tác nhân gây dị ứng: là một phân tử có khả năng gây ra kháng thể immunoglobulin E (IgE) và/hoặc phản ứng dị ứng tuýp I.

Kháng thể: là các protein do các tế bào lympho-B sản sinh ra một cách tự nhiên và gắn với các kháng nguyên đặc hiệu. Các kháng thể sử dụng công nghệ tái tổ hợp rDNA cũng có thể được sản xuất với các dòng tế bào thường trực khác. Các kháng thể có thể được chia thành hai loại chính – kháng thể đơn dòng và kháng thể đa dòng- dựa trên những đặc điểm khác biệt cơ bản trong phương pháp sản xuất. Chúng còn được gọi là immunoglobulins.

Kháng nguyên: là các chất (ví dụ như độc tố, các protein ngoại lai, vi khuẩn, mô tế bào và nọc độc) có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

Axenic: là hỗn dịch nuôi cấy chỉ có duy nhất một vi sinh vật, không bị tạp nhiễm bởi bất kỳ vi sinh vật nào khác.

Mức độ nhiễm vi sinh vật (Bioburden): là mức độ và chủng loại vi sinh vật (có hại hoặc không) xuất hiện trong các nguyên liệu thô, môi trường nuôi cấy, các chất sinh học, các sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm. Nó được coi là tạp nhiễm khi mức độ và/hoặc chủng loại vi sinh vật vượt quá các tiêu chuẩn kỹ thuật.

Nguy cơ sinh học: là bất kỳ nguyên liệu sinh học nào được coi là nguy hại đối với con người và/hoặc môi trường.

Nguyên liệu đầu sinh học: là các nguyên liệu có nguồn gốc sinh học, nó đánh dấu bước khởi đầu của quá trình sản xuất thuốc, được mô tả trong giấy phép lưu hành sản phẩm hoặc hồ sơ xin cấp phép lưu hành sản phẩm, và từ đósẽ thu được hoạt chất theo cách trực tiếp (v.d. từ huyết tương, dịch phúc mạc và

phổi bò) hoặc theo cách gián tiếp (v.d. các dịch tế bào, các tế bào chủ/tế bào sản sinh vec-tơ, trứng và các chủng vi-rút).

Nhóm nguy cơ an toàn sinh học: là bao hàm các điều kiện ngăn chặn cần thiết để xử lý an toàn các vi sinh vật liên quan đến các mối nguy hiểm khác nhau, được sắp xếp từ nguy cơ thuộc Nhóm 1 (nhóm nguy cơ thấp nhất, không có nguy cơ hoặc nguy cơ thấp đối với cá nhân và cộng đồng và không gây bệnh) đến nguy cơ thuộc Nhóm 4 (nhóm nguy cơ cao nhất, rủi ro hoặc nguy cơ cao đối với cá nhân và cộng đồng, thường gây bệnh trầm trọng và có khả năng lây lan mà không có sẵn biện pháp dự phòng hoặc điều trị).

Sản xuất theo chiến dịch: là việc sản xuất liên tục một loạt các mẻ/lô của cùng một sản phẩm hoặc sản phẩm trung gian trong một khoảng thời gian xác định, tuân thủ nghiêm ngặt theo các biện pháp kiểm soát đã được chấp nhận trước khi chuyển sang một sản phẩm khác hoặc loại huyết thanh khác. Các sản phẩm khác nhau không được sản xuất cùng lúc nhưng có thể được sản xuất trên cùng thiết bị.

Ngân hàng tế bào: là một tập hợp các dụng cụ chứa phù hợp có chứa thành phần đồng nhất và được lưu trữ trong điều kiện xác định. Mỗi đơn vị chứa này đại diện cho một số lượng hỗn dịch tế bào thuần nhất.

Nuôi cấy tế bào: là quá trình mà theo đó các tế bào không còn được sắp xếp thành các mô và được nuôi cấy *in vitro* trong các điều kiện xác định và có kiểm soát. Việc nuôi cấy tế bào được tiến hành và xử lý trong các điều kiện axenic nhằm bảo đảm một môi trường nuôi cấy tinh khiết không có mặt của vi sinh vật tạp nhiễm.

Tế bào lưu trữ: làcác tế bào nguyên phát được nhân lên về số lượng để được đạt nồng độ nhất định, sau đó được sử dụng như nguyên liệu đầu để sản xuất một số giới hạn lô sản phẩm thuốc có nguồn gốc tế bào.

Biện pháp ngăn chặn: là khái niệm về việc sử dụng một quy trình, thiết bị, con người, phụ trợ, hệ thống và/hoặc nhà xưởng để ngăn chặn sản phẩm, bụi hoặc các chất tạp nhiễm của một khu vực nhằm mục đích không cho các chất này thâm nhập vào khu vực khác và/hoặc thoát ra ngoài.

Nuôi cấy liên tục: là quá trình mà theo đó sự phát triển của các tế bào được duy trì bằng cách định kỳ thay thế một phần tế bào và môi trường nuôi cấy sao cho không có pha trễ hoặc pha bão hòa.

Chiến lược kiểm soát: là một tập hợp các biện pháp kiểm soát đã định trước xuất phát từ hiểu biết về sản phẩm và về quá trình sản xuất hiện tại nhằm bảo đảm hiệu suất quá trình sản xuất và chất lượng sản phẩm. Các kiểm soát này có thể bao gồm các thông số và các thuộc tính liên quan đến hoạt chất, các nguyên liệu thành phẩm và các thành phần của thành phẩm; điều kiện vận hành nhà xưởng, trang thiết bị; các kiểm soát trong quá trình sản xuất, các tiêu chuẩn

kỹ thuật của thành phẩm cùng các phương pháp liên quan và tần suất theo dõi và kiểm soát.

Tạp nhiễm chéo: là tình trạng tạp nhiễm của nguyên liệu đầu, sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm với nguyên liệu đầu khác, sản phẩm khác trong quá trình sản xuất. Ở các khu sản xuất nhiều sản phẩm việc tạp nhiễm chéo có thể xuất hiện trong toàn bộ quá trình sản xuất, từ khâu sản xuất ngân hàng tế bào gốc (MCB) và ngân hàng tế bào sản xuất (WCB) đến thành phẩm.

Chuyên dụng: là nhà xưởng khu sản xuất, con người, thiết bị hoặc phụ kiện của thiết bị chỉ sử dụng sản xuất cho một sản phẩm cụ thể hoặc một nhóm các sản phẩm đã xác định có mức độ nguy cơ tương tự nhau.

Khu chuyên dụng: là khu có thể nằm trong cùng tòa nhà hoặc một khu khác nhưng được tách biệt bằng hàng rào vật lý. Ví dụ như có riêng các lối vào, nhân viên và hệ thống xử lý không khí riêng biệt. Khu này cũng được gọi là "khu khép kín" trong các tài liệu về GMP khác.

Tế bào hỗ trợ: là các tế bào được sử dụng trong nuôi cấy đồng thời nhằm duy trì các tế bào gốc đa tiềm năng. Đối với việc nuôi cấy tế bào gốc phôi người, lớp hỗ trợ điển hình bao gồm nguyên bào sợi phôi chuột hoặc các nguyên bào sợi phôi người đã được xử lý để ngăn các tế bào gốc này phân chia.

Thành phẩm: là dạng bào chế cuối cùng đã trải qua tất cả các công đoạn của quá trình sản xuất, kể cả đóng gói trong bao bì cuối cùng và dán nhãn. Nó còn được gọi với các tên "dạng bào chế hoàn thiện", "dược phẩm" hay "sản phẩm cuối cùng" trong các tài liệu khác.

Sự lên men: là việc duy trì hoặc nhân lên của các tế bào vi khuẩn *in vitro* (thiết bị lên men). Quá trình lên men được vận hành và phát triển trong các điều kiện axenic nhằm bảo đảm môi trường nuôi cấy tinh khiết không có mặt các vi sinh vật tạp nhiễm.

Thu hoạch: là qui trình mà theo đó các tế bào bao gồm toàn tế bào hoặc nước nổi thô có chứa các thành phần hoạt chất chưa tinh khiết được thu hồi.

Tế bào lai: là dòng tế bào vĩnh cửu giải phóng ra kháng thể (đơn dòng) mong muốn. Chúng thường được hình thành khi lai giữa các tế bào bạch cầu lympho-B với các tế bào khối u.

Bất hoạt: là việc loại bỏ hoặc giảm khả năng gây bệnh của vi sinh vật hoặc giải độc của độc tố tới một giới hạn chấp nhận được bằng cách biến đổi hóa học hoặc vật lý.

Ngân hàng tế bào gốc (MCB): là một số lượng các tế bào đặc trưng từ động vật hoặc từ nguồn khác, thu được từ tế bào bằng cách nhân đôi (PDL) hoặc cấy chuyển, sau đó được phân chia vào nhiều chai và bảo quản trong các điều kiện xác định. MCB được chuẩn bị từ một một hỗn hợp đồng nhất các tế bào.

Trong một số trường hợp, ví dụ như tế bào biến đổi gien, MCB có thể được sản xuất từ một clone tế bào chọn lọcđã được tạo ra trong các điều kiện xác định. Tuy nhiên, MCB không được là tế bào vô tính. MCB được sử dụng để sản xuất ngân hàng tế bào sản xuất (WCB).

Kháng thể đơn dòng (mAbs): Là nhóm kháng thể đồng nhất, được nhân bản từ một tế bào lympho hoặc bằng công nghệ tái tổ hợp và gắn với một epitope.

Hệ thống chất lượng dược phẩm (PQS): là hệ thống quản lý được một cơ sở dược sử dụng để định hướng và kiểm soát các hoạt động liên quan đến chất lượng của cơ sở mình.

Kháng thể đa dòng: là các kháng thể thu được từ một loạt các Clone của tế bào lympho. Chúng được sản sinh trong cơ thể người và động vật để đáp ứng với các epitope trên hầu hết các phân tử ’không tự thân/ ngoại lai”.

Biện pháp ngăn chặn sơ cấp: là hệ thống rào cản nhằm ngăn chặn tác nhân sinh học phát tán ra ngay tại môi trường làm việc. Hệ thống này bao gồm việc sử dụng các thùng kín hoặc tủ an toàn sinh học cùng với các quy trình vận hành an toàn

Quản lý nguy cơ chất lượng (QRM): là một quá trình dùng để đánh giá kiểm soát, trao đổi thông tin và xem xét các rủi ro về chất lượng một cách có hệ thống các dược phẩm trong toàn bộ vòng đời của sản phẩm.

Mẫu tham chiếu: là mẫu của một lô nguyên liệu đầu, nguyên liệu đóng gói, sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm được bảo quản với mục đích phục vụ việc phân tích khi cần trong suốt tuổi thọ của lô sản phẩm liên quan.

Mẫu lưu: là mẫu của một đơn vị đóng gói hoàn chỉnh được lấy từ một lô thành phẩm. Mẫu được bảo quản phục vụ mục đích nhận dạng (ví dụ: cách trình bày, đóng gói, tình trạng nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng, số lô và hạn sử dụng) khi cần trong suốt tuổi thọ của lô sản phẩm liên quan.

Lô chủng: là số lượng các tế bào hoặc vi-rút sống thu được từ mẻ nuôi cấy đơn (mặc dù không nhất thiết là vô tính), có thành phần đồng nhất và được phân chia và bảo quản trong các dụng cụ chứa phù hợp để sản xuất các sản phẩm trong tương lai hoặc là trực tiếp hoặc thông qua một hệ thống lô chủng. Các thuật ngữ phát sinh sau đây được sử dụng trong tài liệu này- **chủng gốc (MSL):** là một mẻ hoặc ngân hàng tế bào hoặc vi-rút dùng để sản xuất vắcxin trong tương lai. MSL đại diện cho một tập hợp các tế bào, vi-rút hoặc vi khuẩn có thành phần đồng nhất với các đặc tính đã được biết. Nó cũng còn được gọi là “chủng vi-rút gốc” (MVS) đối với vi-rút, “ngân hàng gốc”, “kháng nguyên gốc” hay “ngân hàng chuyển gen gốc” trong các tài liệu khác; và **chủng sản xuất (WSL):** là một tế bào hay vi-rút hay vi khuẩn có nguồn gốc từ MSL được nuôi cấy dưới các điều kiện xác định và được sử dụng để bắt đầu quá trình sản xuất

từng mẻ vắcxin. Nó còn được gọi là "chủng vi-rút sản xuất" (WVS) đối với các chủng vi-rút, "ngân hàng chủng sản xuất", "kháng nguyên giống sản xuất" hay "ngân hàng chuyển gen sản xuất" trong các tài liệu khác.

Không mang tác nhân gây bệnh (Sạch bệnh, SPF): là thuật ngữ dùng để chỉ các động vật hoặc nguyên liệu lấy từ động vật (như gà, phôi, trứng, hay nuôi cấy tế bào) thu được từ các quần thể động vật (ví dụ: bầy hoặc đàn) không mang mầm bệnh đặc hiệu và được sử dụng để sản xuất hay để kiểm soát chất lượng chế phẩm sinh học. Các bầy hay đàn như vậy được định nghĩa là nhóm các động vật có chung môi trường và có người chăm sóc riêng không tiếp xúc với các nhóm mang mầm bệnh.

Nguyên liệu đầu: là bất kỳ chất nào có chất lượng xác định được sử dụng trong sản xuất dược phẩm, trừ nguyên liệu đóng gói. Trong nội dung tài liệu sản xuất chế phẩm sinh học này, các ví dụ về nguyên liệu đầu có thể bao gồm các chất chống đông, tế bào hỗ trợ, các thuốc thử, môi trường nuôi cấy, các chất đệm, huyết thanh, các cytokines, các yếu tố tăng trưởng và các axit amin.

Chuyển gen: nghĩa là một vi sinh vật có chứa một gen lạ trong thành phần gen thông thường của nó để biểu thị các nguyên liệu dược sinh học.

Vắcxin: là một chế phẩm có chứa các kháng nguyên có khả năng gây đáp ứng miễn dịch chủ động nhằm phòng ngừa, cải thiện hoặc điều trị các bệnh truyền nhiễm.

Ngân hàng tế bào sản xuất (WCB): là một số lượng các tế bào từ động vật hoặc từ nguồn khác đã được biết đặc tính, thu được từ một MCB theo công nghệ PDL hoặc từ cấy chuyển, được chia vào nhiều dụng cụ chứa và bảo quản trong các điều kiện xác định. WCB được chuẩn bị từ hỗn dịch đồng nhất của 1 nhóm tế bào (thường là MCB). Mỗi đợt nuôi cấy sử dụng một hay nhiều lọ chứa WCB.

4. Các nguyên tắc và lưu ý chung

Việc sản xuất chế phẩm sinh học phải được thực hiện theo các nguyên tắc GMP cơ bản. Vì vậy, các nội dung mà tài liệu này đề cập đến phải được coi là nội dung bổ sung cho các nội dung được đưa ra trong *Hướng dẫn hiện hành của WHO về thực hành tốt sản xuất dược phẩm: các nguyên tắc cơ bản,* các hướng dẫn và kiến nghị chuyên sâu liên quan cũng như các tài liệu khác của WHO liên quan cụ thể đến việc sản xuất và kiểm soát chế phẩm sinh học do Ủy ban Chuyên gia về Tiêu chuẩn hóa chế phẩm sinh học của WHO xây dựng.

Việc sản xuất, kiểm soát và quản lý các hoạt chất sinh học và thành phẩm sinh học đòi hỏi phải cân nhắc và thận trọng do các phát sinh từ chính bản chất của các sản phẩm này và từ các quá trình của chúng. Không giống với các dược phẩm thông thường được sản xuất bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa lý vốn có độ ổn định cao, việc sản xuất các hoạt chất và thành phẩm sinh học có sự tham

gia của quá trình và nguyên liệu sinh học như nuôi cấy tế bào hoặc chiết xuất từ sinh vật sống. Vì các quá trình sinh học này có thể bộc lộ tính biến thiên vốn có nên phạm vi và tính chất của chính các sản phẩm cũng có thể biến thiên. Do đó, các nguyên tắc quản lý nguy cơ chất lượng đặc biệt quan trọng đối với nhóm nguyên liệu này và các nguyên tắc này phải được áp dụng để xây dựng chiến lược kiểm soát cho tất cả các công đoạn của quá trình sản xuất nhằm giảm thiểu khả năng biến đổi và giảm thiểu cơ hội tạp nhiễm và nhiễm chéo.

Các nguyên liệu và các điều kiện xử lý trong các quá trình nuôi cấy được thiết kế để tạo điều kiện cho các tế bào và vi sinh vật đích phát triển- chính vì vậy mà các tác nhân vi sinh vật ngoại lai tạp nhiễm cũng có cơ hội để tăng sinh. Hơn thế nữa, nhiều chế phẩm sinh học bị giới hạn khả năng chịu đựng với kỹ thuật tinh chế nào đó, đặc biệt là đối với quy trình có công đoạn bất hoạt hoặc loại bỏ các tác nhân vi-rút ngoại lai tạp nhiễm. Thiết kế của các quy trình, trang thiết bị, khu sản xuất, phụ trợ, các điều kiện bào chế và việc bổ sung các dung dịch đệm và thuốc thử, lấy mẫu và đào tạo cho người thực hiện phải được quan tâm nhằm giảm thiểu các trường hợp kiểu như tạp nhiễm. Các tiêu chuẩn kỹ thuật đưa ra trong các hướng dẫn và kiến nghị của WHO sẽ xác định liệu và ở giai đoạn nào của quá trình sản xuất thì các chất và các nguyên liệu có thể có một mức độ gánh nặng sinh học xác định hoặc phải được vô trùng. Tương tự, việc sản xuất phải đảm bảo ổn định với các tiêu chuẩn kỹ thuật khác nêu trong các hồ sơ tóm tắt sản phẩm, giấy phép lưu hành sản phẩm hoặc hồ sơ phê duyệt thử nghiệm lâm sàng (v.d. số lượng các thế hệ (được biểu thị bằng số lần nhân đôi hoặc số lần cấy chuyển) giữa lô chủng hoặc ngân hàng tế bào và thành phẩm).

Nhiều nguyên liệu sinh học (như vi khuẩn và vi-rút sống giảm độc lực) không thể áp dụng biện pháp tiệt trùng cuối bằng nhiệt, ga hay bức xạ. Hơn nữa, một vài sản phẩm như vắcxin sống và vắcxin sử dụng chất hấp phụ (v.d. bacille Calmette–Guérin (vắcxin BCG) hoặc vắcxin tả không thể áp dụng biện pháp tiệt trùng bằng các quy trình lọc. Đối với các sản phẩm axenic này, việc sản xuất phải được thực hiện một cách vô khuẩn nhằm giảm thiểu việc đưa thêm các tác nhân tạp nhiễm vào các khâu mà không thể loại bỏ được khả năng tạp nhiễm tiềm ẩn khỏi quá trình sản xuất. Phải tham khảo các tài liệu liên quan của WHO về việc thẩm định các bước sản xuất cụ thể như loại bỏ hay bất hoạt vi-rút. Các biện pháp mạnh nhằm kiểm soát và giám sát môi trường và, trong trường hợp khả thi, các hệ thống làm sạch và khử trùng tại chỗ, cùng với việc sử dụng các hệ thống kín có thể làm giảm đáng kể nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo ngẫu nhiên.

Kiểm soát thường bao gồm các kỹ thuật phân tích sinh học, chúng vốn dễ biến thiên hơn nhiều so với các thử nghiệm xác định bằng hóa lý. Việc kết hợp giữa khả năng biến thiên của nguyên liệu đầu với các thay đổi tiềm ẩn trong quá trình sản xuất chế phẩm sinh học cũng đòi hỏi phải chú trọng về với tính ổn định

trong quá trình sản xuất. Đây là mối quan tâm đặc biệt vì phải có sự gắn kết giữa tính nhất quán với các hồ sơ thử nghiệm lâm sàng ban đầu mà trong đó đã thể hiện rõ tính an toàn và hiệu quả của sản phẩm. Vì vậy, một quy trình sản xuất đủ chặt chẽlà cốt yếu và các kiểm soát trong quá trình đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong việc sản xuất các hoạt chất sinh học và chế phẩm sinh học y tế.

Do nguy cơ hiện hữu trong sản xuất và thao tác xử lý các vi sinh vật gây bệnh và dễ lây truyền trong quá trình sản xuất và kiểm nghiệm các nguyên liệu sinh học nên GMP phải ưu tiên an toàn đối với đối tượng sử dụng chế phẩm sinh học, an toàn cho con người trong quá trình thực hiện và bảo vệ môi trường.

Những lưu ý về an toàn sinh học phải tuân thủ các hướng dẫn quốc gia và các hướng dẫn quốc tế (nếu áp dụng và nếu có). Ở hầu hết các nước, quy định về GMP và an toàn sinh học do nhiều cơ quan khác nhau quản lý. Trong trường hợp sản xuất các chế phẩm sinh học gây bệnh thuộc Nguy cơ an toàn sinh học cấp 3 và 4 đặc biệt phải có sự hợp tác chặt chẽ giữa các cơ quan này nhằm bảo đảm rằng cả vấn đề tạp nhiễm đối với sản phẩm và vấn đề ô nhiễm môi trường đều được kiểm soát trong các giới hạn được chấp thuận. Các kiến nghị cụ thể về việc ngăn chặn các nguy cơ này được đưa ra trong phần 10 dưới đây.

5. Hệ thống chất lượng dược phẩm và quản lý nguy cơ chất lượng

Giống như bất kỳ sản phẩm dược nào, chế phẩm sinh học phải được sản xuất theo các yêu cầu của hệ thống chất lượng dược phẩm dựa trên phương pháp tiếp cận theo vòng đời sản phẩm như đã được quy định rõ trong *Hướng dẫn thực hành sản xuất tốt dược phẩm của WHO: các nguyên tắc cơ bản*. Phương pháp tiếp cận này tạo điều kiện cho việc đổi mới và cải tiến liên tục, đồng thời tăng cường mối quan hệ giữa các hoạt động phát triển dược phẩm và các hoạt động sản xuất.

Các nguyên tắc QRM phải được áp dụng để xây dựng chiến lược kiểm soát trong toàn bộ các giai đoạn sản xuất và kiểm soát - kể cả nguồn nguyên liệu và bảo quản, đường đi của con người và các nguyên liệu, sản xuất và đóng gói, kiểm tra chất lượng, đảm bảo chất lượng, các hoạt động bảo quản và phân phối như được mô tả trong các hướng dẫn liên quan của WHO và các tài liệu khác. Do các quá trình sinh học và nguyên liệu đầu luôn có tính chất biến thiên nên việc phân tích xu hướng thường xuyên và rà soát định kỳ là các yếu tố đặc biệt quan trọng của hệ thống chất lượng. Vì vậy, nhằm bảo đảm tính ổn định trong quá trình sản xuất phải quan tâm đặc biệt đến việc kiểm soát nguyên liệu đầu, kiểm soát thay đổi, phân tích xu hướng và quản lý sai lệch. Các hệ thống theo dõi phải được thiết kế sao cho phát hiện sớm được bất kỳ tác nhân không mong muốn hoặc ngoài dự kiến nào có thể ảnh hưởng đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của sản phẩm. Đánh giá hiệu quả của chiến lược kiểm soát trong theo dõi, giảm thiểu và quản lý đối với các nguy cơ kiểu như vậy phải được xem xét

thường xuyên và các hệ thống được cập nhật theo yêu cầu tùy thuộc tiến độ phát triển của khoa học và kỹ thuật.

6. Nhân sự

6.1. Nhân sự chịu trách nhiệm về sản xuất và kiểm nghiệm phải có đủ kiến thức về các ngành khoa học có liên quan như vi sinh, sinh học, sinh trắc học, hóa học, y học, dược học, dược lý học, vi-rút học, miễn dịch học, công nghệ sinh học và thú y, cùng với kinh nghiệm thực tế đủ để họ thực hiện nhiệm vụ của mình.

6.2. Tình trạng sức khỏe của các nhân viên phải được xem xét như một phần của công tác bảo đảm an toàn sản phẩm. Trong trường hợp cần thiết, các nhân viên tham gia vào các hoạt động sản xuất, bảo dưỡng, kiểm nghiệm và chăm sóc động vật thí nghiệm (và thanh tra) phải được tiêm phòng các loại vắcxin đặc hiệu phù hợp và khám sức khỏe định kỳ. Bất kỳ sự thay đổi nào về tình trạng sức khỏe của nhân viên mà có thể ảnh hưởng bất lợi đối với chất lượng sản phẩm thì đều không được bố trí nhân viên đó làm việc trong khu sản xuất và những thay đổi này phải được ghi chép và lưu giữ trong hồ sơ phù hợp. Phạm vi và tần suất theo dõi tình trạng sức khỏe phải phù hợp với mức độ rủi ro đối với sản phẩm và con người.

6.3. Việc đào tạo về các quy trình làm sạch và khử trùng, vệ sinh cá nhân và vi sinh học phải nhấn mạnh đến nguy cơ tạp nhiễm vi sinh và các tác nhân ngoại lai, và bản chất của các vi sinh vật đích và môi trường nuôi cấy được sử dụng thường xuyên.

6.4. Trong trường hợp yêu cầu phải giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo, phải quy định việc hạn chế di chuyển của toàn bộ nhân sự (kể cả nhân sự kiểm tra chất lượng, bảo dưỡng và vệ sinh) và phải dựa trên các nguyên tắc QRM. Nhìn chung, toàn bộ nhân sự, kể cả những người không tham gia thường xuyên vào các hoạt động sản xuất (như cán bộ quản lý, kỹ sư, nhân viên thẩm định hay thanh tra viên) không được đi từ các khu vực có phơi nhiễm với các vi sinh vật sống, các vi sinh vật biến đổi gen, mô động vật, độc tố, nọc độc hoặc động vật sang các khu vực nơi mà các sản phẩm khác (đã bất hoạt hoặc vô trùng) hoặc các vi sinh vật khác đang được xử lý. Nếu việc di chuyển như vậy là bất khả kháng trong một ngày làm việc thì ngay sau đó phải tiến hành các biện pháp kiểm soát lây nhiễm (ví dụ như là thay toàn bộ trang phục và giày phù hợp, tắm nếu có thể) đối với toàn bộ các nhân sự đã đi qua các khu vực sản xuất như vậy, trừ trường hợp đã được xem xét trên nguyên tắc QRM.

6.5. Vì khó để quản lý những nguy cơ nên phải hạn chế việc các nhân sự làm việc tại các cơ sở chăn nuôi động vật được ra vào các khu vực sản xuất nơi luôn tiềm ẩn nguy cơ về nhiễm chéo.

6.6. Nhân sự được giao nhiệm vụ sản xuất các sản phẩm BCG không được làm việc với các tác nhân có khả năng lây nhiễm khác. Đặc biệt, những nhân sự này không được làm việc với các chủng độc lực *Mycobacterium tuberculosis*, cũng không được tiếp xúc với nguồn nguy cơ nhiễm lao đã biết. Ngoài ra, họ phải được theo dõi cẩn thận bằng cách kiểm tra sức khỏe định kỳ nhằm sàng lọc về nhiễm bệnh lao.

6.7. Nếu cần chuyển các nhân sự đang làm việc tại các bộ phận sản xuất vắcxin BCG và khu nuôi động vật thí nghiệm sang làm việc ở các bộ phận sản xuất khác thì các đối tượng này phải đạt yêu cầu về kiểm tra sức khỏe trước khi điều chuyển.

7. Nguyên liệu đầu

7.1. Nguồn gốc, lai lịch và sự phù hợp của các hoạt chất, nguyên liệu đầu (v.d. chất bảo vệ khi đông đá (cryo-protectant) và tế bào nguồn (feeder cell)), các dung dịch đệm và môi trường (v.d. các thuốc thử, môi trường nuôi cấy, huyết thanh, các enzyme, các cytokine, các yếu tố tăng sinh và axit amin) và các thành phần khác của thành phẩm phải được xác định rõ ràng và được kiểm soát theo các nguyên tắc trong hướng dẫn của WHO về thực hành tốt sản xuất dược phẩm.

7.2. Các nhà sản xuất phải lưu giữ các thông tin mô tả về nguồn gốc và chất lượng các nguyên liệu sinh học đã sử dụng sau ít nhất 01 năm tính từ ngày hết hạn sử dụng của thành phẩm và theo các quy định hiện hành liên quan đến chế phẩm sinh học. Thực tế cho thấy các tài liệu được lưu giữ trong thời gian lâu hơn có thể cung cấp những thông tin hữu ích liên quan đến việc điều tra các biến cố bất lợi sau tiêm chủng (AEFIs) và các điều tra khác.

7.3. Tất cả các cơ sở cung ứng nguyên liệu đầu (tức là cơ sở sản xuất nguyên liệu đầu) phải được đánh giá lần đầu dựa trên các tiêu chí đã được văn bản hóa và dựa trên nguy cơ. Phải thường xuyên tiến hành đánh giá lại tình trạng của các cơ sở này. Phải đặc biệt lưu ý đến việc xác định và giám sát đối với các biến động mà có thể ảnh hưởng đến các quá trình sinh học. Khi nguyên liệu đầu được cung cấp từ các cơ sở cung ứng trung gian có thực hiện đóng gói lại trong điều kiện GMP, do đó có thể làm tăng nguy cơ tạp nhiễm, thì các cơ sở này phải được đánh giá một cách cẩn thận; có thể phải tiến hành thanh tra tại cơ sở, nếu cần.

7.4. Mỗi khi tiếp nhận một lô nguyên liệu đầu trước khi đưa vào sử dụng phải thực hiện thử nghiệm định tính/nhận dạng hoặc tương đương. Số lượng đơn vị đóng gói được lấy mẫu phải được xác định/lý giải dựa trên các nguyên tắc QRM và thống nhất với tất cả các tài liệu hướng dẫn hiện đang được áp dụng. Việc định danh tất cả các nguyên liệu đầu phải tuân thủ các yêu cầu phù hợp cho từng giai đoạn của quá trình sản xuất. Mức độ kiểm tra phải phù hợp với mức độ

đáp ứng (trên cơ sở kết quả đánh giá nhà cung ứng) của cơ sở cung ứng và bản chất của các nguyên liệu được sử dụng. Trong trường hợp nguyên liệu đầu được sử dụng để sản xuất hoạt chất thì số lượng mẫu lấy phải dựa trên các tiêu chí thống kê đã được công nhận và các nguyên tắc QRM. Tuy nhiên, đối với các nguyên liệu đầu và các sản phẩm trung gian được sử dụng để pha chế thành phẩm thì phải lấy mẫu từng đơn vị đóng gói của nguyên liệu để thực hiện thử nghiệm nhận dạng theo các nguyên tắc cơ bản của thực hành tốt sản xuất dược phẩm trừ khi việc giảm bớt kiểm tra đã được thẩm định.

7.5. Quy trình lấy mẫu không được gây ảnh hưởng bất lợi đối với chất lượng sản phẩm. Các nguyên liệu đầu khi tiếp nhận phải được lấy mẫu trong các điều kiện phù hợp nhằm ngăn ngừa tình trạng tạp nhiễm và nhiễm chéo.

7.6. Trong trường hợp có giải trình phù hợp (như trường hợp đặc biệt về nguyên liệu đầu vô trùng) thì để giảm nguy cơ gây tạp nhiễm, có thể chấp nhận việc không thực hiện lấy mẫu tại thời điểm tiếp nhận mà thay vào đó là tiến hành kiểm tra muộn hơn trên các mẫu lấy tại thời điểm sử dụng. Trong những trường hợp như vậy, việc cho phép xuất xưởng thành phẩm phải có điều kiện là các thử nghiệm trên có kết quả đạt yêu cầu.

7.7. Trong trường hợp cần tốn nhiều thời giancho các thử nghiệm để phê duyệt nguyên liệu đầu, có thể cho phép một ngoại lệ là sử dụng nguyên liệu đầu đó trước khi có kết quả kiểm tra. Việc sử dụng các nguyên liệu này phải được giải trình rõ ràng trong hồ sơ và các nguy cơ liên quan phải được nắm vững và đánh giá theo các nguyên tắc QRM. Trong các trường hợp như vậy việc xuất xưởng thành phẩm phải có điều kiện là các kết quả kiểm nghiệm trên phải đạt yêu cầu. Phải bảo đảm rằng trường hợp này không phải là thực hành chuẩn (standard practice) và chỉ được thực hiện sau khi đã có giải trình phù hợp về nguy cơ.

7.8. Phải đánh giá nguy cơ tạp nhiễm đối với nguyên liệu đầu trong quá trình di chuyển trong chuỗi cung ứng và đặc biệt tập trung vào các tác nhân ngoại lai như tác nhân gây bệnh nhũn não TSEs. Cũng phải kiểm soát đối với các nguyên liệu khác có tiếp xúc trực tiếp với trang thiết bị sản xuất và/hoặc các bề mặt có khả năng tiếp xúc với sản phẩm (như màng lọc, môi trường nuôi cấy trong thẩm định mô phỏng quá trình vô trùng (aseptic process simulation) và các chất bôi trơn). Phải tiến hành đánh giá nguy cơ chất lượng để đánh giá khả năng tạp nhiễm các tác nhân ngoại lai trong các nguyên liệu đầu là nguyên liệu sinh học.

7.9. Khi cần thiết, nếu có thể, phải tiến hành tiệt trùng nguyên liệu bằng nhiệt. Trong trường hợp cần thiết, có thể sử dụng các phương pháp tiệt trùng phù hợp khác đã được thẩm định (như chiếu xạ và lọc).

7.10. Các biện pháp kiểm soát cần thiết để bảo đảm chất lượng của nguyên liệu đầu vô trùng và của quá trình sản xuất vô trùng phải dựa trên các

nguyên tắc và hướng dẫn trong tài liệu hiện hành của WHO về thực hành tốt sản xuất dược phẩm vô trùng.

7.11. Phải kiểm soát quá trình vận chuyển các nguyên liệu quan trọng, các nguyên liệu đối chiếu, các hoạt chất, tế bào và mô của người tới cơ sở sản xuất và đưa quy định kiểm soát này vào thỏa thuận bằng văn bản về chất lượng giữa các bên có trách nhiệm nếu các bên này là các đơn vị thương mại khác nhau. Các địa điểm sản xuất phải có bằng chứng bằng văn bản về việc tuân thủ các điều kiện bảo quản và điều kiện vận chuyển cụ thể, kể cả các yêu cầu về dây chuyền lạnh, nếu được yêu cầu. Phải bảo đảm, duy trì và lưu hồ sơ về việc truy xuất nguồn gốc - bắt đầu từ cơ sở cấy mô cho đến cơ sở/người tiếp nhận, và kể cả khả năng truy xuất nguồn gốc của các nguyên liệu có tiếp xúc với tế bào hoặc mô.

8. Lô chủng và ngân hàng tế bào

8.1. Phải tuân thủ *Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất hoạt chất* của WHO – đặc biệt là phần 18 về hướng dẫn cụ thể đối với các hoạt chất sản xuất bằng phương pháp nuôi cấy tế bào/lên men.

8.2. Trong trường hợp sử dụng tế bào động vật và tế bào người làm tế bào nguồn (feeder cell) trong quá trình sản xuất thì phải có các biện pháp kiểm soát phù hợp đối với nguồn cung cấp, việc kiểm tra, vận chuyển và bảo quản.

8.3. Để phòng ngừa sự sai lệch không mong muốn của các đặc tính di truyền, mà nguyên nhân có thể do việc cấy chuyển nhiều lần hoặc nhân lên qua nhiều thế hệ, việc sản xuất các chế phẩm sinh học bằng cách nuôi cấy vi khuẩn, nuôi cấy tế bào hoặc nhân chủng trong phôi và động vật phải dựa trên một hệ thống chủng gốc và chủng sản xuất và/hoặc ngân hàng tế bào; đó là điểm khởi đầu của quá trình sản xuất một chế phẩm sinh học (ví dụ, vắcxin).

8.4. Số lượng các thế hệ (được biểu thị bằng số lần cấy chuyển (passage) hoặc số lần nhân đôi(doubling)) giữa lô chủng hoặc ngân hàng tế bào và thành phẩm, được xác định như là mức tối đa, phải thống nhất với hồ sơ đăng ký lưu hành sản phẩm và không được vượt quá mức này.

8.5. Các sản phẩm y học dựa trên công nghệ tế bào thường được sản xuất từ một cụm tế bào (cell stock) thu được sau một số giới hạn lần cấy chuyển (passage). Ngược lại với các hệ thống hai cấp (two – tier) của MCB và WCBs, số lượng các lần sản xuất từ một cụm tế bào lại bị giới hạn bởi số lần thu/gặt hỗn dịch tế bào sau khi nuôi cấy nhân tế bào và không bao trùm toàn bộ vòng đời của sản phẩm. Những thay đổi của cụm tế bào phải được mô tả trong đề cương thẩm định và gửi cho cơ quan quản lý, nếu được áp dụng.

8.6. Việc thiết lập và thao tác với MCB và WCB phải được tiến hành trong những điều kiện phù hợp được minh chứng. Các điều kiện này bao gồm một môi trường được kiểm soát phù hợp nhằm bảo vệ lô chủng và ngân hàng tế

bào và nhân sự làm việc trong môi trường đó. Để thiết lập các yêu cầu tối thiểu đối với mức độ phòng sạch và giám sát môi trường đối với vắcxin, đề nghị tham khảo tài liệu: *Giám sát môi trường phòng sạch trong các cơ sở sản xuất vắcxin: những điểm cần chú ý đối với các cơ sở sản xuất vắcxin cho người (Environmental monitoring of clean roomsin vaccine manufacturing facilities: points to consider for manufacturers of human vaccines)*. Theo các tài liệu hiện hành của WHO, trong quá trình thiết lập lô chủng và ngân hàng tế bào, không được thực hiện đồng thời với các nguyên liệu sống hoặc nguyên liệu lây nhiễm khác (như vi-rút, các dòng tế bào, hoặc các chủng vi khuẩn) trong cùng khu vực hoặc bởi cùng nhân sự.

8.7. Phải tuân thủ các quy trình cách ly và xuất xưởng đối với các ngân hàng tế bào/chủng gốc và ngân hàng tế bào/chủng sản xuất, bao gồm việc mô tả đầy đủ đặc tính và thử nghiệm các chất tạp nhiễm. Ở giai đoạn ban đầu, phải tiến hành kiểm tra đầy đủ các đặc tính đối với MCB, kể cả việc định danh bằng kỹ thuật di truyền. Đối với mỗi MCB mới (có nguồn gốc từ một clone ban đầu trước đó, MCB hoặc WCB) phải tiến hành các kiểm tra giống như đã tiến hành trước đó đối với MCB nguyên bản, trừ trường hợp có giải trình phù hợp. Tiếp đó, phải tiến hành kiểm tra định kỳ đối với các tiêu chuẩn phù hợp về độ sống, độ thuần khiết và các thuộc tính về độ ổn định khác của lô chủng và ngân hàng tế bào. Các bằng chứng về độ ổn định và độ phục hồi lô chủng và ngân hàng tế bào phải được ghi chép vào hồ sơ và hồ sơ này phải được lưu giữ để có thể tiến hành đánh giá xu hướng.

8.8. Mỗi đơn vị chứa bảo quản chủng/tế bào phải được hàn kín, dán nhãn rõ ràng và giữ ở một nhiệt độ phù hợp. Phải lưu giữ hồ sơ kiểm kê kho. Nhiệt độ bảo quản phải được ghi chép một cách liên tục và trong trường hợp có thể thì phải theo dõi cả mức ni-tơ lỏng trong bình bảo quản. Bất kỳ sai lệch nào so với các giới hạn quy định, bất kỳ hành động sửa chữa và phòng ngừa nào đã áp dụng cũng đều phải được ghi vào hồ sơ. Sai lệch về nhiệt độ phải được phát hiện càng sớm càng tốt (v.d. sử dụng hệ thống báo động về nhiệt độ và mức ni-tơ lỏng).

8.9. Các lô chủng và ngân hàng tế bào phải được bảo quản và sử dụng sao cho giảm thiểu các nguy cơ tạp nhiễm hay biến đổi (v.d. bảo quản trong các tủ lạnh âm sâu hoặc các bình ni-tơ lỏng bảo quản đã được đánh giá theo quy định). Các biện pháp kiểm soát việc bảo quản đối với các chủng và/hoặc tế bào khác nhau trong cùng khu vực hoặc cùng thiết bị phải phòng ngừa được tình trạng lẫn lộn và phải tính đến bản chất lây nhiễm của các nguyên liệu để tránh nhiễm chéo.

8.10. MSLs, MCBs, cũng như WSLs và WCBs phải được bảo quản ở ít nhất hai khu vực riêng biệt có kiểm soát nhằm giảm thiểu nguy cơ thất thoát toàn bộ do thiên tai, hỏng hóc thiết bị hay do lỗi của con người. Phải có kế hoạch ứng cứu tại chỗ.

8.11. CPhải quy định các điều kiện bảo quản và xử lý đối với ngân hàng tế bào hay ngân hàng chủng giống. Phải kiểm soát và hạn chế việc tiếp cận khu vực này và chỉ những người có nhiệm vụ mới được phép tiếp cận; hồ sơ ghi chép các hoạt động tiếp cận phải được lưu giữ theo quy định. Phải lưu hồ sơ về sơ đồ vị trí, nhận dạng và kiểm kê của từng đơn vị chứa. Khi đã đưa các đơn vị chứa này ra khỏi hệ thống quản lý chủng giống/ngân hàng tế bào thì không được đưa chúng trở lại kho lưu trữ nữa.

9. Nhà xưởng và thiết bị

9.1. Nhìn chung, không được sản xuất/đóng lọ các bán thành phẩm trung gian, dịch pha chế, chế phẩm có chứa các vi sinh vật sống hoặc vi-rút sống trong những khu vực sản xuất của các dược phẩm khác. Tuy nhiên, nếu nhà sản xuất có thể chứng minh và thẩm định các biện pháp cách ly và khử nhiễm hiệu quả đối với các vi sinh vật và vi-rút sống thì có thể chấp nhận việc sử dụng chung các cơ sở sản xuất này cho nhiều loại sản phẩm khác nhau. Trong trường hợp như vậy, phải cân nhắc áp dụng các biện pháp như sản xuất theo chiến dịch, các hệ thống kín và/hoặc các hệ thống dùng một lần và phải dựa trên các nguyên tắc QRM (tham khảo các phần 10 và 13 về ngăn ngừa và sản xuất theo chiến dịch).

9.2. Phải có hồ sơ quản lý nguy cơ chất lượng (QRM) đối với mỗi sản phẩm được bổ sung/đưa vào sản xuất chung trong một cơ sở sản xuất có nhiều chế phẩm sinh học, hồ sơ có thể bao gồm cả việc đánh giá về hiệu lực và độc tính dựa trên nguy cơ nhiễm chéo. Các yếu tố khác phải được quan tâm bao gồm việc thiết kế và sử dụng nhà xưởng/thiết bị, đường đi của con người và nguyên liệu, kiểm soát vi sinh, các đặc tính hóa lý của hoạt chất, đặc tính của quá trình, quá trình làm sạch và khả năng phân tích các giới hạn liên quan được thiết lập từ việc đánh giá sản phẩm. Phải dựa trên cơ sở kết quả đầu ra của quá trình QRM để xác định sự cần thiết phải quy định dành riêng nhà xưởng và thiết bị để sản xuất cho một hay một nhóm sản phẩm chuyên biệt và quy mô cần thiết cho từng trường hợp này. Quy định này có thể bao gồm cả việc dành riêng các bộ phận có tiếp xúc với từng sản phẩm đặc thù. Đối với từng trường hợp cụ thể, NRA sẽ phê duyệt việc cho phép sử dụng chung nhà xưởng để sản xuất nhiều sản phẩm.

9.3. Các vắcxin bất hoạt, kháng huyết thanh và các chế phẩm sinh học khác (bao gồm các sản phẩm sản xuất bằng kỹ thuật ADN tái tổ hợp, giải độc tố và dịch chiết từ vi khuẩn) sau khi đã bất hoạt thì có thể sản xuất trong cùng nhà xưởng với điều kiện đã thực hiện đủ biện pháp khử nhiễm và làm sạch dựa trên các nguyên tắc QRM.

9.4. Việc làm sạch và vệ sinh môi trường phải lưu ý đến việc các quy trình thường có xử lý với các môi trường nuôi cấy và các tác nhân tăng sinh khác. Phải tiến hành thẩm định nhằm bảo đảm hiệu quả của hoạt động làm sạch,

vệ sinh môi trường và khử khuẩn, kể cả việc loại bỏ dư lượng các tác nhân đã sử dụng. Phải bảo đảm an toàn cho môi trường và con người trong quá trình làm sạch và vệ sinh môi trường. Việc sử dụng các chất để làm sạch và để vệ sinh không được gây ra nguy cơ lớn nào cho việc vận hành thiết bị.

Phải cân nhắc sử dụng các hệ thống kín để cải thiện điều kiện vô trùng và biện pháp cách ly nếu khả thi. Trong trường hợp có sử dụng các hệ thống hở trong các quá trình sản xuất (v.d. trong quá trình bổ sung các chất hỗ trợ tăng trưởng, môi trường nuôi cấy, các dung dịch đệm và các loại khí và trong quá trình lấy mẫu và thao tác vô trùng khi xử lý các tế bào sống trong sản xuất các sản phẩm trị liệu sử dụng công nghệ tế bào) phải có các biện pháp kiểm soát tại chỗ để ngăn ngừa tạp nhiễm, lẫn lộn và nhiễm chéo. Phải chú ýđến tính logic và một chiều của luồng di chuyển của con người, nguyên vật liệu, các quy trình và việc sử dụng hệ thống làm sạch tại chỗ (CIP) và khử trùng tại chỗ (SIP), khi có thể. Trong trường hợp sử dụng các hệ thống vô trùng dùng một lần như túi đựng và các khớp nối thì chúng phải được thẩm định về tính phù hợp, khả năng hòa tan, tách chiết từ vật liệuvà tính toàn vẹn.

9.5. Do tính chất biến thiên của chế phẩm sinh học và các quy trình sản xuất tương ứng nên các nguyên liệu đầu đã được phép sử dụng phải được cân, đong để đưa vào quá trình sản xuất (như môi trường nuôi cấy, dung dịch và các chất đệm). Chúng có thể được bảo quản với một lượng nhỏ trong các kho phụ tại khu vực sản xuất trong một khoảng thời gian cụ thể theo quy định - như trong khoảng thời gian sản xuất lô đó hoặc sản xuất chiến dịch đó. Phải duy trì các điều kiện bảo quản và kiểm soát phù hợp trong suốt quá trình bảo quản tạm thời đó. Những nguyên liệu này không được đưa quay trở về kho tổng. Những nguyên liệu đã dùng để pha chế các dung dịch đệm, môi trường nuôi cấy v.v. phải được cân và pha chế thành dung dịch trong khu cách ly có áp dụng các biện pháp bảo vệ tại chỗ (như booth cân chuyên dụng) và nằm ở bên ngoài các khu vực pha chế vô trùng nhằm giảm thiểu tình trạng tạp nhiễm tiểu phân sau đó.

9.6. Trong các khu sản xuất có xử lý các sinh vật thuộc Nhóm nguy cơ an toàn sinh học cấp 3 hoặc 4, không được bố trí chung một lối vừa đi vào và vừa đi ra cho nhân viên mà phải bố trí các phòng thay trang phục riêng biệt hoặc có các quy trình kiểm soát phù hợp.

10. Biện pháp ngăn chặn

10.1. Tránh phát tán các vi sinh vật và vi-rút sống sử dụng trong quá trình sản xuất, kể cả các vi sinh vật và vi-rút sống từ các nhân viên, ra ngoài không khí.

10.2. Phải thực hiện đầy đủ các biện pháp ngăn ngừa nhằm tránh sự lây nhiễm từ hệ thống thoát nước có chứa các chất thải nguy hại. Các hệ thống thoát nước phải được thiết kế sao cho các chất thải được trung hòa hoặc khử nhiễm

một cách hiệu quả nhằm giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo. Phải cân nhắc sử dụng các hệ thống khử nhiễm đặc thù và đã được thẩm định để xử lý nước thải khi sử dụng các nguyên liệu truyền nhiễm và/hoặc có khả năng truyền nhiễm trong sản xuất. Các quy định của địa phương nơi đặt cơ sở phải được tuân thủ nhằm giảm thiểu nguy cơ gây ô nhiễm cho môi trường bên ngoài tùy theo nguy cơ liên quan tới bản chất nguy hại về sinh học của các vật liệu phế thải.

10.3. Phải bố trí những khu sản xuất riêng để xử lý đối với các tế bào sống có khả năng lưu lại trong môi trường sản xuất, đối với các sinh vật gây bệnh thuộc các Nhóm nguy cơ an toàn sinh học cấp 3 hoặc 4 và/hoặc các sinh vật tạo bào tử cho đến khi quá trình bất hoạt hoàn tất và được khẳng định (verified). Đối với *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani* và *Clostridium botulinum* phải áp dụng chặt chẽ về quy định khu sản xuất riêng biệt cho từng sản phẩm. Phải cập nhật thông tin về các vi khuẩn này và các tác nhân có nguy cơ cao hoặc tác nhân "đặc biệt" khác từ các nguồn thông tin chính thống. Trong trường hợp sản xuất theo chiến dịch với các sinh vật tạo bào tử tại một cơ sở hay tại một cụm cơ sở thì tại một thời điểm chỉ được sản xuất một sản phẩm.

Việc sử dụng bất kỳ vi sinh vật gây bệnh nào từ Nhóm nguy cơ an toàn sinh học từ cấp 3 trở lên phải được sự cho phép của Cơ quan quản lý căn cứ vào phân loại mức độ nguy hại về sinh học của vi sinh vật, vào đánh giá nguy cơ của chế phẩm sinh học và nhu cầu khẩn cấp.

10.4. Việc sản xuất sản phẩm liên quan đến BCG phải được thực hiện tại khu vực riêng và bằng các thiết bị và hệ thống phụ trợ riêng(như hệ thống HVAC) nhằm giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo.

10.5. Những yêu cầu về biện pháp cách ly đặc thù áp dụng cho vắc xin bại liệt tuân theo *Kế hoạch hành động toàn cầu* của WHO nhằm giảm thiểu nguy cơ phát tán virut bại liệt từ các cơ sở sản xuất, xét nghiệm và tuân theo *Hướng dẫn của WHO về sản xuất an toàn và kiểm tra chất lượng vắcxin bại liệt bất hoạt từ các vi-rút bại liệt hoang dại*. Các biện pháp và quy trình cần thiết để cách ly (để bảo vệ môi trường và bảo đảm an toàn cho người thực hiện) không được mâu thuẫn với các biện pháp và quy trình để bảo đảm chất lượng sản phẩm.

10.6. Hệ thống xử lý không khí phải được thiết kế, xây dựng và duy trì để giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo giữa các khu vực sản xuất như yêu cầu. Yêu cầu phải có các bộ phận xử lý không khí riêng biệt hoặc các hệ thống một chiều được dựa trên nguyên tắc QRM, trong đó phải tính đến phân loại nguy cơ an toàn sinh học và các yêu cầu về biện pháp cách ly của các vi sinh vật liên quan và các nguy cơ liên quan tới quy trình và thiết bị. Đối với các vi sinh vật thuộc Nhóm nguy cơ an toàn sinh học cấp 3, không khí không được tái tuần hoàn sang bất kỳ khu vực nào khác trong khu sản xuất và phải được thải qua hệ thống lọc khí hiệu năng cao (HEPA) và hoạt động của hệ thống lọc thải này phải thường

xuyên được kiểm tra. Khi xử lý với các sinh vật thuộc Nhóm nguy cơ an toàn sinh học cấp 4 cũng yêu cầu hệ thống thông gió riêng biệt không tái tuần hoàn và hệ thống lọc HEPA cho khí thải.

10.7. Thiết bị ngăn chặn sơ cấp phải được thiết kế và thẩm định tính toàn vẹn khi bắt đầu sử dụng nhằm bảo đảm ngăn chặn các tác nhân và/hoặc nguyên liệu sinh học thoát ra môi trường làm việc trực tiếp và môi trường bên ngoài. Tiếp theo, căn cứ theo các hướng dẫn liên quan và nguyên tắc QRM, phải tiến hành kiểm tra định kỳ để bảo đảm thiết bị vẫn hoạt động tốt.

10.8. Các hoạt động có liên quan đến việc xử lý các tác nhân sinh học sống (như ly tâm và trộn sản phẩm mà có thể dẫn tới việc hình thành khí dung) phải được cách ly kín sao cho ngăn chặn được tình trạng tạp nhiễm cho các sản phẩm khác hoặc việc phát tán các tác nhân sống ra môi trường làm việc và/hoặc ra môi trường bên ngoài. Khi quản lý các nguy cơ này phải lưu ý đến khả năng sống sót của các vi sinh vật này và phân loại mức độ an toàn sinh học của chúng.

Các sự cố tràn đổ, đặc biệt là tràn đổ các vi sinh vật sống, đều phải được xử lý nhanh chóng và an toàn. Phải có sẵn biện pháp khử nhiễm đã được thẩm định cho mỗi loại vi sinh vật hoặc một nhóm vi sinh vật liên quan.Trong trường hợp có các chủng khác nhau của cùng một loài vi khuẩn đơn hoặc các vi-rút có độ tương đồng cao thì quá trình khử nhiễm có thể được thẩm định với một chủng đại diện, trừ trường hợp các chủng khác nhau đáng kể về khả năng kháng (các) chất khử nhiễm đã sử dụng.

10.9. Môi trường trong các khu làm việc với các vi sinh vật thuộc Nhóm nguy cơ an toàn sinh học cấp3 hoặc 4 phải luôn có áp suất không khí âm hơn so với môi trường. Điều này sẽ bảo đảm ngăn chặn các vi sinh vật này phát tán trong các trường hợp như hỏng khóa cửa interlock. Các cửa của chốt gió (Airlock) phải được khóa liên động (interlock) để ngăn tình trạng các cửa bị mở ra đồng thời. Phải trang bị các thiết bị báo động về chênh áp ở nơi cần thiết và hệ thống thiết bị báo động này phải được thẩm định và theo dõi.

10.10. Các bộ lọc thông khí phải là loại màng kỵ nước và phải được định kỳ kiểm tra tính toàn vẹn dựa theo QRM.

10.11. Trong trường hợp cần lọc khí thải thì phải bảo đảm an toàn khi thay thế các màng lọc này hoặc phải áp dụng loại giá đỡ túi kép (bag-in-bag-out). Sau khi được tháo ra, các màng lọc này phải được khử trùng và tiêu hủy phù hợp. Ngoài hệ thống lọc HEPA, cũng có thể xem xét sử dụng các công nghệ bất hoạt khác đối với khí thải như bất hoạt bằng nhiệt hay xịt bằng hơi nước nóng nhằm bảo đảm hiệu quả bất hoạt đối với các vi sinh vật gây bệnh thuộc các Nhóm nguy cơ an toàn sinh học cấp 3 hoặc cấp 4.

11. Phòng sạch

11.1. *Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất dược phẩm vô trùng* của WHO đưa ra định nghĩa và quy định yêu cầu về các cấp độ cho các khu sạch để sản xuất các sản phẩm vô trùng tùy thuộc vào các hoạt động được thực hiện, kể cả công đoạn đóng lọ vô trùng. Ngoài ra, đối với các quá trình sản xuất các chế phẩm sinh học và đặc biệt là vắcxin, có thể sử dụng tài liệu *Hướng dẫn Giám sát môi trường trong các phòng sạch trong các cơ sở sản xuất vắcxin: những điểm cần lưu ý đối với các nhà sản xuất vắcxin cho người* để xây dựng các yêu cầu phân loại môi trường phòng sạch cho sản xuất chế phẩm sinh học.

Vì là một phần của chiến lược kiểm soát, nên mức độ kiểm soát về tiểu phân và tạp nhiễm vi sinh trong môi trường tại nhà xưởng sản xuất phải phù hợp với sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm và cũng như phù hợp với từng bước của quy trình sản xuất, phải lưu ý đến mức độ tạp nhiễm tiềm ẩn của các nguyên liệu đầu và các nguy cơ đối với thành phẩm.

11.2. Chương trình giám sát môi trường phải được bổ trợ bằng các phương pháp để có thể phát hiện sự có mặt của một số vi sinh vật nhất định đã sử dụng trong sản xuất (v.d. nấm men tái tổ hợp và vi khuẩn sản sinh độc tố hoặc sản sinh polysaccharide). Chương trình giám sát môi trường có thể bao gồm việc phát hiện các vi sinh vật được sử dụng trong quá trình sản xuất và các tác nhân ngoại lai có nguồn gốc từ các vi sinh vật này, đặc biệt khi có áp dụng sản xuất theo chiến dịch dựa trên cơ sở nguyên tắc QRM.

12. Sản xuất

12.1. Vì các điều kiện nuôi cấy, môi trường nuôi cấy và các thuốc thử đều được thiết kế nhằm kích thích sự tăng trưởng của các tế bào hay các vi sinh vật, thường là trong trạng thái axenic, nên phải đặc biệt chú ý đến chiến lược kiểm soát để bảo đảm có sẵn các quy trình có hiệu quả để ngăn chặn hoặc giảm thiểu việc xuất hiện các nguy cơ không mong muốn như gánh nặng sinh học (bioburden), nội độc tố vi khuẩn, vi-rút có nguồn gốc từ động vật và con người, và các chất chuyển hóa liên quan.

12.2. Quá trình QRM phải là cơ sở cho việc triển khai các biện pháp kỹ thuật và quản lý cần thiết để kiểm soát nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo. Các biện pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các hoạt động sau:

- Tiến hành sản xuất và đóng lọ ở những khu vực riêng biệt;
- Đảm bảo cách ly kín quá trình vận chuyển nguyên liệu bằng chốt gió (airlock) và hộp trung chuyển (pass box) phù hợp, theo các quy trình vận chuyển đã được thẩm định, thay đổi trang phục bảo hộ, rửa và khử trùng thiết bị hiệu quả;
- Chỉ tái tuần hoàn không khí đã qua xử lý (lọc HEPA);

- Tích lũy kiến thức về các đặc tính cơ bản (v.d. sinh lý bệnh, khả năng phát hiện, tính đề kháng và tính nhạy cảm với bất hoạt) của tất cả các loại tế bào, vi sinh vật và bất kỳ tác nhân ngoại lai nào xuất hiện trong cùng khu vực nhà xưởng;

- Khi xem xét việc chấp nhận các hoạt động được tiến hành đồng thời trong trường hợp quy trình sản xuất gồm nhiều lô nhỏ từ các nguyên liệu đầu khác nhau (v.d. các sản phẩm dựa trên công nghệ tế bào) phải quan tâm đến các yếu tố như tình trạng sức khỏe của đối tượng cho và nguy cơ mất toàn bộ một sản phẩm nào đó từ hoặc do những bệnh nhân đặc thù, trong quá trình xây dựng quy định về kiểm soát nhiễm chéo;

- Ngăn ngừa nguy cơ các vi sinh vật sống và bào tử thâm nhập những khu vực hoặc thiết bị không liên quan bằng cách xử lý tất cả các đường nhiễm chéo tiềm ẩn (v.d. thông qua hệ thống HVAC) với biện pháp sử dụng các bộ phận/dụng cụ dùng một lần và các hệ thống kín;

- Thực hiện giám sát môi trường bằng phương pháp đặc hiệu với vi sinh vật được sản xuất trong các khu vực lân cận, đồng thời phải lưu ý tới các nguy cơ nhiễm chéo phát sinh từ việc sử dụng một số thiết bị giám sát nhất định (như các thiết bị giám sát các tiểu phân) trong các khu vực có xử lý sinh vật sống và/hoặc vi sinh vật tạo bào tử;

- Áp dụng sản xuất theo chiến dịch (tham khảo phần 13 dưới đây).

12.3. Phải thiết kế khu chuẩn bị cấy chủng để có thể kiểm soát hiệu quả nguy cơ tạp nhiễm, khi có thể, và khu vực này phải được trang bị tủ an toàn sinh học để làm biện pháp cách ly sơ cấp.

12.4. Môi trường nuôi cấy nên được tiệt trùng tại chỗ bằng nhiệt hoặc bằng màng lọc khuẩn, nếu có thể. Ngoài ra, phải sử dụng màng lọc khuẩn tại chỗ để cung cấp định kỳ các chất khí, môi trường nuôi cấy, axit, các chất kiềm v.v. vào các thiết bị lên men (fermenter) hoặc thiết bị phản ứng sinh học (bioreactor).

12.5. Dữ liệu thu được từ việc giám sát liên tục các quá trình sản xuất nhất định (như lên men) phải đưa vào hồ sơ lô. Trong trường hợp áp dụng phương pháp nuôi cấy liên tục thì phải đặc biệt lưu ý tới các thông số như nhiệt độ, độ pH, pO_2, CO_2 và tần suất bổ sung dinh dưỡng hoặc nguồn các-bon cho sự phát triển của tế bào.

12.6. Khi thực hiện quá trình bất hoạt hoặc loại bỏ vi-rút thì phải tiến hành các biện pháp thích hợp (v.d. liên quan tới việc bố trí nhà xưởng, luồng một chiều và thiết bị) để tránh nguy cơ tái nhiễm từ các sản phẩm chưa qua xử lý sang các sản phẩm đã qua xử lý.

12.7. Có nhiều thiết bị và các vật liệu khác nhau (v.d. hạt resins, chất nền và màng lọc cassettes) được sử dụng cho quá trình tinh chế. Phải áp dụng

nguyên tắc QRM để đưa ra quy định về kiểm soát thiết bị và các vật liệu liên quan này khi sử dụng trong sản xuất theo chiến dịch và trong các nhà xưởng sản xuất nhiều sản phẩm. Việc tái sử dụng các vật liệu này ở các giai đoạn khác nhau của quá trình sản xuất của một sản phẩm bất kỳ là không nên, song nếu có thì phải được thẩm định. Các tiêu chuẩn chấp nhận, điều kiện vận hành, phương pháp tái sinh/hoàn nguyên, tuổi thọ và phương pháp tẩy rửa hoặc tiệt trùng, quy trình vệ sinh và khoảng thời gian giữa những lần sử dụng (hold time) của các vật liệu tái sử dụng phải được xác định và được thẩm định. Không chấp nhận việc tái sử dụng các vật liệu này cho các sản phẩm khác nhau.

12.8. Trong trường hợp sau khi mua và/hoặc sử dụng mà phát hiện thông tin bất lợi về sức khỏe của nguồn cung cấp nguyên liệu (từ con người hoặc động vật) và thông tin này có liên quan tới chất lượng sản phẩm thì phải tiến hành các biện pháp phù hợp-kể cả thu hồi sản phẩm, nếu cần thiết.

12.9. Có thể sử dụng kháng sinh trong các giai đoạn đầu của quá trình sản xuất nhằm hỗ trợ ngăn chặn tình trạng nhiễm khuẩn ngoài ý muốn hoặc giúp giảm mức độ nhiễm khuẩn của các mô sống và tế bào. Trong trường hợp này, việc sử dụng kháng sinh phải được giải trình chi tiết vàcác kháng sinh này phải được loại bỏ khỏi quá trình sản xuất ở các giai đoạn cụ thể được xác định rõ trong hồ sơ đăng ký lưu hành sản phẩm. Phải xác định và thẩm định giới hạn chấp nhận đối với dư lượng kháng sinh. Không được sử dụng penicillin và các kháng sinh nhóm beta-lactam khác trong bất kỳ giai đoạn nào của quá trình sản xuất.

12.10. Phải có sẵn quy trình để xử lý tình trạng sai hỏng của thiết bị và/hoặc phụ kiện (như hỏng màng lọc thông khí) trong đó phải bao gồm cả việc xem xét tác động của nó đến sản phẩm. Nếu sai hỏng này được phát hiện sau khi xuất xưởng lô thì phải thông báo ngay cho cơ quan quản lý quốc gia và xem xét đến việc thu hồi sản phẩm.

13. Sản xuất theo chiến dịch

13.1. Quyết định sử dụng một nhà xưởng hay dây chuyền đóng lọ để phục vụ sản xuất theo chiến dịch phải được chứng minh dưới dạng hồ sơ và phải căn cứ vào phương pháp tiếp cận nguy cơ theo hệ thống đối với từng sản phẩm (hoặc chủng) trong đó có tính đến các yêu cầu về biện pháp cách ly và nguy cơ nhiễm chéo cho các sản phẩm được sản xuất tiếp theo. Phải thẩm định quy trình chuyển từ chiến dịch này sang chiến dịch khác, bao gồm cả phương pháp được sử dụng để xác định mức dư lượng có đủ độ nhạy, và phải xác định tiêu chuẩn chấp thuận phù hợp cho quy trình vệ sinh dựa trên cơ sở độc tính của dư lượng sản phẩm của chiến dịch trước đó, nếu có thể. Những thiết bị được quy định để sản xuất liên tục hoặc sản xuất theo chiến dịch với các lô liên tiếpcủa cùng một loại sản phẩm trung gian thì phải được vệ sinh với tần suất thích hợp đã được

thẩm định nhằm ngăn ngừa tình trạng tích tụ và lây lan các chất tạp nhiễm (như chất phân hủy từ sản phẩm hoặc mức độ nhiễm đáng kể của vi sinh vật).

13.2. Đối với các hoạt động tinh chế (downstream) của một số sản phẩm nhất định (v.d. vắcxin ho gà hoặc bạch hầu) có thể chấp nhận sản xuất theo chiến dịch nếu được đánh giá đầy đủ. Đối với hoạt động sản xuất thành phẩm (pha chế và đóng lọ) việc sử dụng các khu vực riêng (chuyên dụng) hoặc sử dụng theo chiến dịch trong cùng khu sản xuất sẽ tùy thuộc vào các đặc tính cụ thể của chế phẩm sinh học, vào các đặc tính của các sản phẩm khác (kể cả các sản phẩm phi sinh học), vào công nghệ đóng lọ được áp dụng (như hệ thống kín dùng một lần) và cả vào các quy định hiện hành của cơ quan quản lý. Hoạt động dán nhãn và đóng gói có thể được tiến hành chung trong khu sản xuất cho nhiều sản phẩm.

13.3. Khi Chuyển đổi giữa các chiến dịch phải tăng cường các hoạt động khử trùng/tiệt trùng (nếu cần) và vệ sinh các thiết bị và khu sản xuất. Việc khử trùng/tiệt trùng (nếu cần) và vệ sinh phải được tiến hành trên tất cả các thiết bị và dụng cụ đã được sử dụng trong quá trình sản xuất cũng như nhà xưởng. Phải lưu ý những điểm sau đây:

- Chất thải phải được loại bỏ khỏi khu sản xuất hoặc đưa tới hệ thống xử lý rác thải sinh học một cách an toàn;

- Nguyên vật liệu phải được vận chuyển theo quy trình đã được thẩm định;

- Bộ phận chất lượng phải tiến hành kiểm tra để khẳng định việc dọn quang (clearance) khu sản xuất và phải rà soát các dữ liệu/báo cáo của việc chuyển chiến dịch (kể cả các kết quả giám sát) trước khi cho phép khu vực đó được sử dụng để sản xuất sản phẩm tiếp theo.

13.4. Hoạt động đóng ống dung dịch pha loãng (dung môi) cho sản phẩm tương ứng có thể được tiến hành trên cùng dây chuyền, theo kế hoạch đã xác định về sản xuất thành phẩm theo chiến dịch.

13.5. Khi xem xét việc sản xuất theo chiến dịch, sơ đồ khu sản xuất và thiết kế nhà xưởng, thiết bị phải cho phép thực hiện các thao tác vệ sinh và khử trùng/tiệt trùng (nếu cần) một cách hiệu quả dựa trên nguyên tắc QRM và dựa trên quy trình đã được thẩm định sau mỗi chiến dịch sản xuất. Ngoài ra, ở giai đoạn thiết kế phải cân nhắc bố trí nhà xưởng sao cho có thể tạo điều kiện cho việc tiến hành xông khử trùng (fumigation).

14. Dán nhãn

14.1. Những thông tin được cung cấp trên nhãn trong (còn gọi là nhãn lọ) và nhãn ngoài (dán trên bao bì) phải dễ đọc, dễ hiểu và nội dung thông tin phải được cơ quan quản lý phê duyệt.

14.2. Những thông tin cơ bản tối thiểu phải được in trên nhãn trong và thông tin bổ sung được in trên nhãn ngoài (v.d. trên hộp cac-tông) và/hoặc hướng dẫn sử dụng.

14.3. Phải xác định tính phù hợp của nhãn dán khi bảo quản ở nhiệt độ thấp hoặc âm sâu, nếu áp dụng. Trong suốt tuổi thọ của sản phẩm, nhãn phải luôn được gắn chặt vào lọ/bao bì trong các điều kiện bảo quản khác nhau. Nhãn và keo dán nhãn phải bảo đảm không gây ảnh hưởng bất lợi đối với chất lượng của sản phẩm do bị phai màu, mất nét/chữ và/hoặc các hình thức tác động khác.

15. Thẩm định

15.1. Các quá trình sinh học mà trong đó có làm việc với các nguyên liệu sống và áp dụng sản xuất theo chiến dịch, nếu có, là trọng tâm của quá trình sản xuất chế phẩm sinh học trong đó yêu cầu phải thẩm định quy trình sản xuất và thẩm định vệ sinh. Do tính chất biến thiên đặc trưng của chế phẩm sinh học, do quá trình sản xuất có khả năng phải sử dụng các nguyên liệu nguy hại hoặc độc mà sau đó cần phải được bất hoạt, vì vậy, việc thẩm định các quy trình sản xuất, vệ sinh đóng vai trò quan trọng trong việc minh chứng tính ổn định của quá trình sản xuất và chứng minh rằng các thông số quan trọng của quá trình và các đặc tính trọng yếu của sản phẩm được kiểm soát. Tham khảo các tài liệu hướng dẫn của WHO về thẩm định các quy trình sản xuất cụ thể, nếu có (v.d. quy trình loại bỏ hoặc bất hoạt vi-rút).

15.2. Phải áp dụng phương pháp tiếp cận thông qua Quản lý nguy cơ đối với chất lượng (QRM) để xác định phạm vi và mức độ thẩm định.

15.3. Tất cả các quá trình sinh học trọng yếu (bao gồm cấy chuyển, gây nhiễm, nhân chủng, lên men, phá tế bào, bất hoạt, tinh chế, loại bỏ virút, loại bỏ độc tố và các chất phụ gia nguy hại, lọc, pha chế và đóng lọ vô trùng) phải được thẩm định, nếu có thể. Các thông số kiểm soát quy trình sản xuất được thẩm định có thể bao gồm cụ thể các trình tự bổ sung, tốc độ khuấy trộn, các kiểm soát về thời gian và nhiệt độ, các giới hạn về tiếp xúc với ánh sáng và đảm bảo cách ly.

15.4. Sau khi hoàn tất các nghiên cứu thẩm định ban đầu và đã bắt đầu quá trình sản xuất thường quy thì các quá trình trọng yếu phải được giám sát và đánh giá xu hướng với mục tiêu bảo đảm tính ổn định và phát hiện được khi có biến đổi ngoài dự kiến. Phải xác định chiến lược giám sát, trong đó có tính đến các yếu tố như bản chất biến thiên, phức tạp của các thuộc tính chất lượng và tính không đồng nhất của chế phẩm sinh học. Phải có sẵn các hệ thống để phát hiện tình trạng sai lệch so với quy trình đã thiết kế nhằm bảo đảm quy trình vẫn nằm trong tình trạng kiểm soát. Việc thu thập và đánh giá các thông tin và dữ liệu về hoạt động của quá trình sẽ cho phép phát hiện các biến thiên không mong

muốn của quá trình và sẽ quyết định khi nào phải thực hiện các biện pháp phòng ngừa, dự đoán và/hoặc khắc phục các vấn đề để duy trì quá trình trong tình trạng được kiểm soát.

15.5. Phải tiến hành thẩm định vệ sinh để khẳng định hiệu quả của các quy trình vệ sinh đã được thiết kế nhằm loại bỏ các chất sinh học, môi trường nuôi cấy, thuốc thử, chất tẩy rửa, tác nhân dùng để bất hoạt v.v.. Phải thận trọng cân nhắc đến việc thẩm định vệ sinh khi có tiến hành việc sản xuất theo chiến dịch.

15.6. Phải tiến hành thẩm định đối với các quá trình trọng yếu như bất hoạt hoặc loại bỏ các vi sinh vật có khả năng gây bệnh thuộc Nhóm Nguy cơ an toàn sinh học từ mức 2 trở lên, kể cả các sinh vật biến đổi gen.

15.7. Việc tái thẩm định quy trình sản xuất có thể được tiến hành khi có thay đổi trong quy trình theo quy định trong hệ thống kiểm soát thay đổi. Ngoài ra, do tính chất biến thiên của các quy trình, sản phẩm và phương pháp nên việc tái thẩm định có thể được thực hiện theo tần suất định trước tùy thuộc vào nguy cơ. Yêu cầu về tái thẩm định quy trình có thể được xác định thông qua việc rà soát chi tiết đối với tất cả những thay đổi, xu hướng và sai lệch xảy ra trong một khoảng thời gian xác định- v.d. 1 năm, căn cứ vào kết quả xem xét chất lượng sản phẩm định kỳ (PQR).

15.8. Tính toàn vẹn và thời gian lưu giữ cụ thể của các thùng/bao chứa sản phẩm trung gian phải được thẩm định trừ trường hợp các sản phẩm trung gian này được đưa vào pha chế và sử dụng ngay tức thì.

16. Kiểm soát chất lượng

16.1. Trong quá trình lấy mẫu và kiểm tra chất lượng của các nguyên liệu và sản phẩm sinh học phải đặc biệt lưu ý tới bản chất của đối tượng được lấy mẫu (v.d. yêu cầu tránh tạp nhiễm, bảo đảm an toàn sinh học và/hoặc các yêu cầu về dây chuyền lạnh) để bảo đảm hoạt động thử nghiệm được tiến hành có tính đại diện.

16.2. Các mẫu được giữ lại sau khi xuất xưởng thường được xếp vào một trong hai nhóm – mẫu đối chiếu hoặc mẫu lưu – tương ứng với mục đích thử nghiệm phân tích và nhận dạng. Đối với thành phẩm, trong nhiều trường hợp, mẫu đối chiếu và mẫu lưu có thể được lấy dưới dạng giống hệt như các đơn vị đóng gói hoàn chỉnh. Trong những trường hợp như vậy thì mẫu đối chiếu và mẫu lưu có thể thay thế cho nhau.

Mẫu đối chiếu của các nguyên liệu sinh học phải được lưu trong các điều kiện bảo quản theo khuyến cáo sau ít nhất 1 năm kể từ ngày hết hạn sử dụng của thành phẩm tương ứng. Đối với các nguyên liệu đầu khác (trừ các dung môi, các loại khí và nước) cũng như các sản phẩm trung gian mà các thông số quan trọng của chúng này không thể kiểm tra được trong thành phẩm, phải lưu các mẫu đối

chiếu của chúngsau ít nhất 2 năm kể từ ngày xuất xưởng thành phẩm này nếu độ ổn định của chúng cho phép bảo quản trong thời gian như vậy. Với một số nguyên liệu đầu cụ thể như các thành phần của môi trường nuôi cấy thì không cần lưu mẫu.

Mẫu lưu thành phẩm phải được bảo quản trong bao bì cuối cùng như các điều kiện bảo quản được khuyến cáo sau ít nhất 1 năm kể từ ngày hết hạn sử dụng.

16.3. Đối với các sản phẩm sản xuất từ tế bào, các thử nghiệm vi sinh (v.d. thử nghiệm vô khuẩn hoặc thử độ tinh khiết) phải được thực hiện trên các môi trường nuôi cấy tế bào hoặc ngân hàng tế bào không có chứa kháng sinh và các chất ức chế khác nhằm cung cấp bằng chứng về việc sản phẩm không bị nhiễm khuẩn và nấm mốc và để có thể phát hiện các vi sinh vật khó nuôi cấy, nếu có thể được. Nếu có sử dụng kháng sinh thì kháng sinh đó phải được loại bỏ bằng phương pháp lọc khi tiến hành thử nghiệm.

16.4. Phải có biện pháp bảo đảm, quy định và ghi chép vào hồ sơ đối với việc truy xuất nguồn gốc, việc sử dụng và bảo quản hợp lý của chất chuẩn tham chiếu. Phải theo dõi độ ổn định của các chất chuẩn này và tiến hành phân tích xu hướng đối với hiệu năng của chúng. Phải tuân thủ các khuyến cáo của WHO về pha chế, mô tả đặc tính và thiết lập các chất chuẩn quốc tế và các chất chuẩn sinh học khác.

16.5. Tất cả các nghiên cứu độ ổn định (kể cả độ ổn định theo thời gian thực/điều kiện bảo quản thực, độ ổn định lão hóa cấp tốc và thử nghiệm điều kiện khắc nghiệt) phải được tiến hành theo các hướng dẫn của WHO và các hướng dẫn liên quan hoặc các tài liệu đã được công nhận khác. Việc phân tích xu hướng các kết quả thử nghiệm từ chương trình giám sát độ ổn định phải bảo đảm khả năng phát hiện sớm các sai lệch trong quá trình sản xuất hoặc trong thử nghiệm và những thông tin này phải đưa vào PQR của chế phẩm sinh học.

16.6. Đối với các sản phẩm mà việc tiến hành theo dõi độ ổn định thường yêu cầu thử nghiệm trên động vật và không có phương pháp thay thế phù hợp hoặc phương pháp đã được thẩm định thì tần suất thử nghiệm có thể được xác định dựa trên nguy cơ. Có thể áp dụng nguyên tắc chặn hai đầu và ma trận nếu giải trình được một cách khoa học trong đề cương nghiên cứu tính ổn định.

16.7. Tất cả các phương pháp phân tích sử dụng trong kiểm tra chất lượng và kiểm soát trong quá trình sản xuất của chế phẩm sinh học phải được mô tả rõ các đặc tính, được thẩm định và được ghi lại bằng văn bản thành một bản tiêu chuẩn phù hợp để thu được các kết quả đáng tin cậy. Các thông số cơ bản của việc thẩm định này bao gồm độ tuyến tính, độ chính xác, độ đúng, độ chọn lọc/độ đặc hiệu, độ nhạy và độ tái lập.

16.8. Đối với phương pháp kiểm tra được mô tả trong các chuyên luận trong dược điển liên quan, phải thực hiện việc thẩm định đối với thiết bị phòng

thí nghiệm và người thực hiện. Ngoài ra, phải đánh giá độ chính xác lặp lại và độ chính xác tương đối trong các trường hợp thử nghiệm trên động vật. Độ lặp lại và độ tái lập cũng phải được chứng minh bằng cách xem xét hồi cứu các dữ liệu thử nghiệm trước đó.

Ngoài các thông số thông thường thường được dùng để thẩm định các thử nghiệm (như độ đúng và độ chính xác), phải xem xét cả các phép đo bổ sung (v.d. đối với các chất đối chiếu, các thuốc thử quan trọng và/hoặc các dòng tế bào) trong quá trình thẩm định các thử nghiệm sinh học căn cứ vào bản chất sinh học của thử nghiệm và các thuốc thử được sử dụng.

17. Hồ sơ (hồ sơ lô)

17.1. Nhìn chung, hồ sơ các lô sản xuất thường quy phải thể hiện đầy đủ toàn bộ các hoạt động sản xuất đối với mỗi lô chế phẩm sinh học, trong đó chỉ rõ lô sản phẩm đã được sản xuất, kiểm tra và đóng gói tuân theo các quy trình đã được duyệt.

Đối với vắcxin, phải chuẩn bị hồ sơ lô và hồ sơ tóm tắt (summary protocol) cho từng lô vắc xin để phục vụ cho hoạt động xuất xưởng lô của cơ quan quản lý quốc gia. Thông tin trong hồ sơ tóm tắt phải tuân thủ *Hướng dẫn của WHO về xuất xưởng lô vắcxin độc lập bởi cơ quan quản lý*. Biểu mẫu của hồ sơ tóm tắt và tất cả các hồ sơ liên quan phải được cơ quan quản lý quốc gia phê duyệt.

17.2. Các hồ sơ lô sản xuất phải được lưu giữ sau ít nhất 1 năm kể từ sau ngày hết hạn sử dụng của lô chế phẩm sinh học và phải sẵn sàng cho việc truy xuất phục vụ công tác thanh tra của cơ quan quản lý. Thực tế cho thấy, những hồ sơ được lưu giữ trong thời gian lâu hơn có thể cung cấp thông tin hữu ích liên quan đến điều tra các biến cố bất lợi sau tiêm chủng (AEFI) và các điều tra khác.

17.3. Các nguyên liệu đầu có thể đòi hỏi phải có hồ sơ bổ sung về nguồn gốc, lai lịch, chuỗi cung ứng, phương pháp sản xuất và kiểm tra đã áp dụng nhằm bảo đảm mức độ kiểm soát phù hợp, kể cả chất lượng về mặt vi sinh, nếu cần.

17.4. Một số loại sản phẩm có thể đòi hỏi phải có quy định cụ thể để xác định thế nào là một lô - đặc biệt là các tế bào soma trong ATMPs. Trong trường hợp tế bào cho đến từ bản thân người nhận hoặc đối tượng cho-nhận đã được chỉ định xếp cặp với nhau, sản phẩm này phải được coi là một lô.

18. Sử dụng động vật

18.1. Có nhiều loài động vật được sử dụng cho sản xuất hoặc kiểm tra chất lượng chế phẩm sinh học. Phải lưu ý đặc biệt khi bố trí các khu nuôi nhốt động vật trong nhà máy sản xuất.

18.2. Phải tránh sự có mặt các động vật sống trong khu vực sản xuất, trừ trường hợp có lý giải hợp lý. Trong trường hợp cần thiết thì trứng có phôi được phép xuất hiện trong khu vực sản xuất. Nếu cần tách các mô hoặc bộ phận cơ thể động vật thì phải đặc biệt chú ý để ngăn ngừa tình trạng tạp nhiễm cho khu vực sản xuất (v.d. phải thực hiện các quy trình khử trùng phù hợp).

18.3. Những khu vực thực hiện các thử nghiệm liên quan đến động vật hoặc vi sinh vật phải tách biệt khỏi những khu vực sản xuất và phải có hệ thống thông gió hoàn toàn riêng biệt và công nhân riêng biệt. Phải lưu ý đến việc nuôi nhốt riêng biệt các loài động vật khác nhau trước và trong quá trình thực hiện thử nghiệm vì trong yêu cầu của thử nghiệm, chúng cần có thời gian để thích nghi với môi trường.

18.4. Ngoài việc theo dõi theo quy định về TSE, dựa trên ý kiến tư vấn của các chuyên gia khi xây dựng chương trình, phải theo dõi và ghi chép vào hồ sơ đối với các tác nhân ngoại lai khác (bao gồm tác nhân gây bệnh lây từ động vật và từ nguồn động vật được cung ứng). Khi xuất hiện tình trạng ốm/bệnh trong nguồn động vật đầu vào, phải tiến hành điều tra về sự phù hợp để có thể tiếp tục đưa vào sử dụng của những động vật này và các động vật đang chờ đưa vào sử dụng (v.d. là nguồn nguyên liệu đầu cho sản xuất, và cho kiểm soát chất lượng và thử nghiệm an toàn). Các quyết định này phải được lưu hồ sơ.

18.5. Phải có sẵn quy trình xem xét lại đối với đánh giá duy trì tính phù hợp (continued suitability) của các hoạt chất hoặc sản phẩm sinh học mà trong đó có sử dụng hoặc liên quan đến nguyên liệu đầu có nguồn gốc từ động vật. Quá trình đánh giá này có thể bao gồm cả việc kiểm tra lại các mẫu đối chiếu đã thu thập trước đó từ cùng một nguồn cung ứng động vật (nếu có thể) để xác định nguồn cung ứng âm tính gần nhất. Khoảng thời gian ngừng sử dụng các chất điều trị trên nguồn động vật đầu vào phải được ghi chép vào hồ sơ và phải lưu ý khi xem xét loại bỏ những động vật này khỏi chương trình sau một khoảng thời gian xác định.

18.6. Phải đặc biệt lưu ý để ngăn ngừa và theo dõi các trường hợp nhiễm trùng đối với nguồn động vật đầu vào. Các biện pháp triển khai phải bao trùm các khía cạnh như nguồn cung, nhà xưởng, chăn nuôi, quy trình an toàn sinh học, chính sách kiểm nghiệm, việc kiểm soát nguyên vật liệu lót chuồng và thức ăn chăn nuôi, cấp khí tươi 100%, thiết kế hệ thống HVAC phù hợp, nguồn cấp nước và các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm phù hợp đối với các loài động vật được chăn nuôi. Đặc biệt đối với động vật sạch (SPF), phải tuân thủ các yêu cầu tại các chuyên luận trong dược điển. Phải quy định việc theo dõi điều kiện nuôi nhốt và kiểm soát sức khỏe tùy theo các nhóm động vật khác nhau (v.d. các bầy hay đàn khỏe mạnh).

18.7. Đối với các sản phẩm được sản xuất từ các động vật biến đổi gen, phải duy trì khả năng truy xuất nguồn gốc trong quá trình tạo ra động vật biến đổi gen từ động vật nguyên gốc. Phải lưu ý các quy định của mỗi quốc gia về các khu nuôi nhốt, chăm sóc và cách ly động vật.

18.8. Phải xác định, theo dõi và ghi vào hồ sơ các tiêu chí cơ bản của các loài và giống động vật khác nhau. Các tiêu chí này có thể bao gồm tuổi, giới tính, cân nặng và tình trạng sức khỏe của động vật.

18.9. Động vật, các tác nhân sinh học và thử nghiệm sinh học phải có dấu hiệu nhận dạng rõ ràng để tránh mọi nguy cơ có thể gây nhầm lẫn và để kiểm soát được tất cả các rủi ro đã được xác định trước đó.

18.10. Cách bố trí, sắp xếp cơ sở phải bảo đảm luồng di chuyển một chiều và tách biệt giữa động vật khỏe mạnh, động vật đã gây nhiễm và các khu vực dành cho xử lý chất thải, khử nhiễm. Nhân sự của cơ sở và khách thăm quan cũng phải di chuyển theo đường đi đã quy định để tránh nhiễm chéo.

PHẦN IV

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

1. Những vấn đề chung

Hướng dẫn này tập trung vào các khía cạnh trong thực hành tốt sản xuất (GMP) áp dụng cụ thể cho tá dược, hỗ trợ thêm cho các hướng dẫn GMP chung đối với dược phẩm được WHO phát hành. Hướng dẫn này cũng kết hợp một số khái niệm về hệ thống quản lý chất lượng do Tổ chức Tiêu chuẩn Quốc tế (ISO) quy định.

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

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

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

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

Một số quy trình sản xuất tá dược đòi hỏi phải thực hiện các quy định về GMP áp dụng cho sản xuất thành phẩm hoặc hoạt chất do mục đích sử dụng của các tá dược đó. Tuy nhiên, đối với nhiều quy trình, đặc biệt trong các quy trình chế biến ở giai đoạn đầu, việc thực hiện như vậy không khả thi hoặc không cần thiết. Yêu cầu này tăng lên cùng với tiến trình chế biến. Trong một số bước chế biến theo trình tự, thường ngay trước công đoạn hoàn thiện cuối cùng, cần phải áp dụng nguyên tắc GMP và duy trì cho đến hết quá trình. Để xác định các công đoạn chế biến cần áp dụng GMP, cần phải có khả năng đánh giá tốt cũng như kiến thức toàn diện về quy trình. Sơ đồ quá trình chế biến phải chỉ rõ các thao tác đơn lẻ, máy móc thiết bị được sử dụng, các công đoạn cần thêm các chất, các bước chủ yếu trong quá trình, các thông số quan trọng (thời gian, nhiệt độ, áp suất,...) và các điểm kiểm soát.

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

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

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

- Thay đổi pha với sự tham gia của phân tử mong muốn, một dung môi hoặc chất vận chuyển trơ (ví dụ hoà tan, kết tinh, bay hơi, sấy khô, thăng hoa, chưng cất hoặc hấp thu).
- Tách pha (ví dụ: lọc hoặc ly tâm).
- Thay đổi về hoá học với sự tham gia của phân tử mong muốn (ví dụ loại hoặc thêm nước trong thủy hợp, acetyl hoá, tạo thành muối).
- Điều chỉnh dung dịch có chứa phân tử (ví dụ điều chỉnh độ pH).
- Đo lường chính xác các thành phần tá dược được thêm vào, các dung

dịch đang chế biến, các nguyên liệu tái sử dụng (ví dụ cân, đo thể tích).

- Trộn lẫn nhiều thành phần.

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

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

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

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

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

2. Giải thích thuật ngữ

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

* Trộn lẫn

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

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

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

* Sản phẩm mẫu

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

* Dung dịch mẹ

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

* Tá dược

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

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

3. Tự kiểm tra về chất lượng

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

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

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

- Sản phẩm không đạt, ví dụ như một lô bị loại vì không đạt tiêu chuẩn,

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

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

- Hồ sơ tài liệu theo dõi về thay đổi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Mức độ dễ dàng tương đối và tính toàn diện trong làm vệ sinh

- Các thao tác vô trùng và các thao tác không vô trùng

4. Máy móc thiết bị

4.1. Việc sử dụng máy móc thiết bị

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

thôi.

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

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

4.2. Chương trình làm vệ sinh

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

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

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

4.2.1. Quy trình làm vệ sinh chi tiết

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

4.2.2. Kế hoạch lấy mẫu

Nên có kiểm tra định kỳ sau khi làm vệ sinh nhằm mục đích đảm bảo bề mặt thiết bị đã được làm sạch tới mức quy định. Một phương pháp phổ biến là phân tích nước xả cuối hoặc dung môi rửa cuối cùng để tìm ra chất trước đó được sử dụng trên máy. Trong một số trường hợp, có thể kiểm tra bằng mắt thường. Thường không có sẵn một phương pháp phân tích đặc hiệu cho việc xác định dư chất, nhưng nếu có phương pháp này phải được ưu tiên sử dụng. Việc cần có một phương pháp phân tích nên dựa trên cơ sở các ảnh hưởng bất lợi có thể có đối với chất lượng, hiệu quả hoặc độ an toàn của sản phẩm. Nếu độ an toàn của sản phẩm là mối quan tâm chính nên có một phương pháp phân tích

đặc biệt để tìm ra chất dư.

4.2.3. Phương pháp phân tích/giới hạn vệ sinh

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

5. Nguyên vật liệu

5.1. Quy định chung

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

5.2. Nguyên liệu ban đầu

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

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

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

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

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

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

5.3. Nguyên vật liệu bị loại và thu hồi

Nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian hoặc tá dược thành phẩm không đạt tiêu chuẩn phải được phân biệt rõ và tách riêng để phòng bị dùng nhầm hay xuất nhầm đi bán. Cần lưu giữ hồ sơ về những lô không đạt. Tất cả các trường hợp không đạt đều phải được điều tra để tìm ra nguyên nhân chính.

Những nguyên vật liệu này có thể:

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

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

5.4. Tá dược bị trả lại

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

5.5. Thực hành bảo quản

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

6. Hồ sơ tài liệu

6.1. Quy định chung

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

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

- Để quy định một số lô duy nhất cho mỗi lô tá dược được xuất và/hoặc được chứng nhận.

- Để chuẩn bị một hồ sơ lô.

- Để chứng minh lô đã được sản xuất trong các điều kiện đạt GMP kể từ công đoạn chế biến bắt đầu áp dụng GMP cho tá dược.

- Để chứng minh lô là đồng nhất theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Điều này không đòi hỏi phải có công đoạn trộn cuối cùng cho các nguyên liệu đã được chế biến liên tục, nếu như các kiểm tra trong quá trình sản xuất chứng minh được là sản phẩm đạt tiêu chuẩn cho cả lô.

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

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

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

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

6.2. Tiêu chuẩn

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

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

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

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

Phải xác định tiêu chuẩn thùng chứa tá dược để đảm bảo tính đồng nhất trong việc bảo vệ sản phẩm trong quá trình vận chuyển từ nhà sản xuất tá dược

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

6.3. Hồ sơ lô sản xuất

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

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

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

6.4. Những tài liệu khác

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

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

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

7.1. Kiểm soát thay đổi và thẩm định quy trình

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

duyệt cuối cùng đối với những thay đổi trong quy trình sản xuất.

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

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

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

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

7.2. Thực hành tốt trong sản xuất

7.2.1. Đề phòng nhiễm chéo

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

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

Hệ thống xử lý không khí tại địa điểm sản xuất phải được thiết kế sao cho có thể ngăn ngừa được nhiễm chéo. Trong những khu vực chuyên biệt chế biến cùng một loại tá dược, có thể cho lưu thông trở lại một phần khí thải trong cùng khu vực đó. Việc hệ thống xử lý không khí có phù hợp cho những khu vực đa

năng hay không, đặc biệt là khi nhiều sản phẩm được chế biến đồng thời, cần được phân tích thấu đáo. Trong những khu vực đa năng khi nhiều sản phẩm được giữ hoàn toàn trong các thùng kín hoặc hệ thống ống dẫn, có thể chấp nhận được việc lọc không khí đầu vào (hỗn hợp không khí sạch và không khí lưu thông lại) nếu như các điều kiện đó thống nhất với các quy chế hiện hành (ví dụ quy định an toàn, môi trường).

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

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

7.2.2. Gom trộn trong quá trình sản xuất

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.2.3. Kiểm soát nhiễm vi sinh

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

Nhà sản xuất tá dược phải lưu hồ sơ việc làm vệ sinh các máy móc chế biến quan trọng, như máy ly tâm và máy sấy. Bất cứ thao tác xử lý bằng tay nào đối với tá dược sau khi vô trùng đều phải được thực hiện như một quy trình vô trùng đã được thẩm định. Điều này đặc biệt quan trọng đối với những tá dược không qua một bước vô trùng nào nữa trước khi đóng gói vào bao bì ngoài. Trong một số trường hợp, các chuyên luận của dược điển có thể quy định cụ thể là tá dược không đạt tiêu chuẩn ở cấp thuốc tiêm thì phải dán nhãn ghi rõ là không phù hợp dùng cho sản xuất thuốc tiêm.

Một số nhà sản xuất tá dược không vô trùng sử dụng nhiệt, tia gamma và các phương pháp khác để làm giảm lượng vi sinh vật. Những phương pháp này có thể chấp nhận được với điều kiện nhà sản xuất chứng minh được sản phẩm đạt quy định về vi sinh vật và quy trình được kiểm soát đạt tiêu chuẩn nhà sản xuất. Bất kỳ quy trình nào cũng phải được thẩm định theo các tiêu chuẩn được

quốc tế thừa nhận để chứng minh là quy trình sẽ cho kết quả như mong muốn. Không được sử dụng phương pháp xử lý tá dược sau khi sản xuất để thay cho việc kiểm soát vi sinh vật trong quá trình sản xuất.

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

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

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

7.2.4. Hệ thống nước/ chất lượng nước

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

Cần xác lập các tiêu chuẩn phù hợp về hoá học và vi sinh đối với chất lượng nước và thực hiện kiểm tra theo định kỳ. Các tiêu chuẩn này sẽ thay đổi tuỳ thuộc vào quy trình và tại điểm của quy trình khi dùng đến nước. Ví dụ trong một số trường hợp, nếu nước được dùng trong các bước chế biến ở giai đoạn cuối, ví dụ như rửa lần cuối bình lọc, hoặc nếu tá dược được kết tinh từ

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

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

7.2.5. Các thao tác đóng gói

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

7.2.6. Giao hàng

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

7.3. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng

7.3.1. Quy định chung

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

7.3.2. Kiểm tra chất lượng nguyên liệu ban đầu

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

Nguyên liệu ban đầu thường chỉ được thử nghiệm định tính và các thử nghiệm bổ sung để đảm bảo rằng chúng đáp ứng các tiêu chuẩn thích hợp. Một số nguyên liệu ban đầu không được nhà sản xuất kiểm nghiệm lại do những nguy cơ hoặc một số cân nhắc hợp lý khác. Trong những trường hợp như vậy,

trong hồ sơ cần có giấy chứng nhận chất lượng cho mỗi lô của bên bán. Thường nhà sản xuất tá dược phải cung cấp bằng chứng về việc đã thực hiện phép định tính, ngay cả khi chỉ là kiểm tra bằng mắt thường đối với bao bì, kiểm tra nhãn hoặc ghi lại số lô ở trên nhãn.

7.3.3. Kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất

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

7.3.4. Hồ sơ chất lượng và mẫu lưu

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

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

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

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

7.3.5. Nghiên cứu độ ổn định

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

Một số tá dược có thể tương tự về cấu trúc hoá học với các tá dược khác, và một số lại là hỗn hợp hoặc được trộn với các tá dược khác. Những tá dược này

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.3.6. Ngày hết hạn/ngày kiểm nghiệm lại

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

7.3.7. Hiệu chuẩn thiết bị thử nghiệm và đo lường

Tất cả các thiết bị đo lường và thử nghiệm được xác định là một phần trong hệ thống chất lượng, phải được hiệu chuẩn và bảo dưỡng thích hợp. Các thiết bị

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

Phụ lục II

NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC SINH HỌC LÀ DẪN XUẤT TỪ MÁU VÀ HUYẾT TƯƠNG NGƯỜI CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI

(Kèm theo Thông tư số /2025/TT-BYT ngày tháng năm 2025 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Thuật ngữ và chữ viết tắt.....1

1. Quản lý chất lượng.....5

2. Nhân sự.....14

3. Tài liệu.....17

4. Nhà xưởng và thiết bị.....19

5. Đánh giá và thẩm định.....25

6. Quản lý vật liệu và thuốc thử.....29

7. Sản xuất.....31

8. Hợp đồng sản xuất, phân tích và dịch vụ.....60

Thuật ngữ và chữ viết tắt

Các định nghĩa đưa ra dưới đây được áp dụng với các điều khoản sử dụng trong hướng dẫn này. Các thuật ngữ này có thể có ý nghĩa khác trong những hoàn cảnh khác.

Chiết tách (apheresis)

Là quá trình lấy một hoặc nhiều thành phần máu từ người hiến máu bằng cách lấy máu toàn phần, tách bằng ly tâm và/ hoặc lọc thành các thành phần máu.

Tiếp nhận máu (blood collection)

Là quy trình mà một đơn vị máu được lấy cùng với chất chống đông máu và/ hoặc dung dịch bảo quản, trong điều kiện tránh nhiễm khuẩn, tổn thương tế bào và/ hoặc hoạt hóa đông máu có thể gây ra do việc tiếp nhận máu.

Thành phần máu

Thành phần máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, tủa lạnh và huyết tương) có thể được điều chế bằng các phương pháp khác nhau, trong điều kiện để có thể được sử dụng trực tiếp cho mục đích điều trị hoặc sử dụng như là nguyên liệu điều chế sản xuất tiếp theo.

Cơ sở cung cấp máu (blood establishment)

Bất kỳ tổ chức, cơ sở hoặc cơ quan chịu trách nhiệm về bất kỳ khía cạnh nào liên quan đến việc tiếp nhận máu, xét nghiệm, xử lý, lưu trữ, cho phép lưu hành và/ hoặc phân phối máu hoặc các thành phần máu để sử dụng cho truyền máu hoặc tiếp tục sản xuất công nghiệp.

Các sản phẩm máu

Bất kỳ chế phẩm trị liệu có nguồn gốc từ máu người, bao gồm máu toàn phần, thành phần máu và các sản phẩm thuốc có nguồn gốc từ huyết tương.

Hiệu chuẩn

Là tập hợp các hoạt động, dưới những điều kiện đặc thù, nhằm thiết lập mối quan hệ giữa giá trị đo được bằng một thiết bị đo hoặc hệ thống đo lường, hoặc các giá trị thể hiện bằng một phương thức đo lường vật chất và tương ứng với giá trị đã biết của chuẩn tham chiếu.

CJD / vCJD

Bệnh Creutzfeld-Jakob/ các biến thể của bệnh Creutzfeld-Jakob.

Hệ thống kín (close system)

Một hệ thống được thiết lập cho việc tiếp nhận máu, tách máu và thành phần máu dưới điều kiện vô trùng, sản xuất dưới điều kiện sạch, kín với môi trường bên ngoài và tiệt trùng bằng một phương pháp đã được thẩm định và phê duyệt.

Hệ thống máy tính

Một hệ thống bao gồm cả đầu vào của dữ liệu, xử lý điện tử và thông tin đầu ra được sử dụng hoặc để báo cáo hoặc điều khiển tự động.

Bên nhận hợp đồng

Cơ sở hoặc tổ chức thực hiện công việc đặc thù hoặc dịch vụ cụ thể theo một hợp đồng cho một tổ chức khác.

Bên giao hợp đồng

Cơ sở hoặc tổ chức giao phần công việc đặc thù hoặc dịch vụ cụ thể cho một tổ chức khác và thiết lập một hợp đồng xác định nhiệm vụ và trách nhiệm của mỗi bên.

Người hiến máu

Một người được xác định là có điều kiện sức khỏe tốt, tự nguyện hiến máu hoặc các thành phần máu, bao gồm cả huyết tương để phân đoạn.

Phân phối (distribution)

Các hoạt động cung cấp máu và thành phần máu cho các cơ sở sử dụng máu, ngân hàng máu bệnh viện hoặc cơ sở sản xuất sản phẩm y tế có nguồn gốc

từ máu và huyết tương. Nó không bao gồm việc cấp phát máu hoặc các thành phần máu cho bệnh nhân để truyền máu.

Người hiến máu được xét nghiệm lần đầu

Một người hiến máu hoặc huyết tương được xét nghiệm lần đầu về các bệnh lây truyền ở cơ sở cung cấp máu.

Thực hành tốt sản xuất (GMP)

Tất cả các yếu tố trong hoạt động sản xuất nhằm tạo ra sản phẩm hay dịch vụ cuối cùng luôn đáp ứng tiêu chí kỹ thuật thích hợp và tuân thủ các nguyên tắc đã định.

HAV, viêm gan vi rút A

Là vi rút không vỏ sợi đơn RNA gây bệnh viêm gan A.

HBsAg, kháng nguyên bề mặt viêm gan vi rút B

Các kháng nguyên ngoại vi của virus viêm gan B.

HBV, vi rút viêm gan B

Là virus sợi kép DNA có vỏ gây bệnh viêm gan B.

HCV, virus viêm gan C

Là vi rút sợi đơn RNA có vỏ gây bệnh viêm gan C.

HIV, Virus gây suy giảm miễn dịch ở người

Là vi rút sợi đơn RNA có vỏ gây Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS).

HTLV 1 và 2 (Human T-cell Lymphotropic Virus, types 1 and 2)

Là virus sợi đơn RNA có vỏ, điển hình là kết hợp với tế bào.

Sản xuất

Tất cả các quá trình hoặc các bước hoạt động - bao gồm việc mua hoặc lựa chọn nguyên liệu và sản phẩm, điều chế, kiểm soát chất lượng, cho phép xuất xưởng, lưu trữ và phân phối các sản phẩm và các kiểm soát liên quan - được sử dụng để sản xuất sản phẩm máu. Điều này cũng bao gồm quá trình tiếp nhận hiến máu.

Điểm hiến máu lưu động

Một đơn vị hoặc vị trí được sử dụng tiếp nhận hiến máu và/ hoặc thành phần máu, hoạt động tạm thời hoặc tại các địa điểm di động nằm ngoài các điểm hiến máu cố định, thuộc trách nhiệm của cơ sở cung cấp máu.

Kỹ thuật khuếch đại acid nucleic (NAT)

Một phương pháp xét nghiệm để phát hiện sự có mặt của một vùng đích trên bộ gen của vi sinh vật có sử dụng các kỹ thuật khuếch đại chuỗi (PCR).

Yếu tố nguy cơ

Một việc, nếu không được phát hiện kịp thời, sẽ ảnh hưởng đến an toàn của người được truyền máu hoặc người hiến máu.

Cơ quan quản lý quốc gia (NRA)

Là thuật ngữ của WHO dành cho cơ quan quản lý y tế quốc gia. Cơ quan quản lý quốc gia ban hành và thực thi các quy định về y tế.

Huyết tương dành cho phân đoạn

Phần chất lỏng của máu người còn lại sau khi tách các thành phần tế bào từ máu toàn phần thu thập trong bình đựng chất chống đông máu, hoặc tách bằng cách lọc liên tục và/ hoặc ly tâm máu được chống đông trong quy trình chiết tách, dự định để tiếp tục điều chế.

Xử lý (production)

Tất cả các hoạt động liên quan đến việc tạo ra các thành phần máu, từ tiếp nhận hiến máu thông qua xử lý cho tới khi hoàn thành sản phẩm (thành phần máu).

Đánh giá chất lượng (qualification)

Một tập hợp các hành động sử dụng để cung cấp bằng chứng là bất cứ thiết bị, nguyên liệu quan trọng hoặc thuốc thử sử dụng để sản xuất ra sản phẩm cuối cùng, có ảnh hưởng đến chất lượng, an toàn của một sản phẩm đều đáng tin cậy như dự định hoặc quy định và đều cho kết quả mong đợi.

Tiêu chuẩn chất lượng

Tập hợp các đặc tính của một thực thể có ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng yêu cầu đã được công bố và được nhắc đến, và hiệu suất nhất quán và đáng tin cậy của dịch vụ hoặc sản phẩm phù hợp với những yêu cầu đặc biệt. Những yêu cầu này gồm các thuộc tính an toàn và chất lượng của các sản phẩm dùng trong trị liệu và là nguyên liệu đầu vào cho quy trình sản xuất tiếp theo.

Đảm bảo chất lượng

Một phần của quản lý chất lượng tập trung vào việc cung cấp bằng chứng là các yêu cầu về chất lượng đã được đáp ứng.

Quản lý chất lượng

Các hoạt động phối hợp nhằm điều hành và kiểm soát một tổ chức về mặt chất lượng.

Hệ thống quản lý chất lượng

Hệ thống quản lý, điều hành, kiểm soát một tổ chức đảm bảo chất lượng và đảm bảo giám sát được các bước, quy trình, thủ tục và chính sách liên quan đến các hoạt động chất lượng.

Quản lý nguy cơ chất lượng (Quality Risk Management - QRM)

Một quá trình có tính hệ thống để đánh giá, kiểm soát, liên lạc và xem xét các nguy cơ đối với chất lượng của sản phẩm trong suốt chu trình của sản phẩm.

Biệt trữ

Tình trạng nguyên liệu ban đầu hoặc nguyên liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hoặc thành phẩm được cách ly vật lý hoặc bằng phương tiện khác nhau trong khi đợi quyết định cho phép xuất xưởng để sử dụng hoặc loại bỏ.

Người hiến máu thường xuyên

Người thường hiến máu, thành phần máu hoặc huyết tương đều đặn theo các khoảng thời gian tối thiểu ở cùng một cơ sở cung cấp máu.

Người hiến máu nhắc lại

Người đã từng hiến máu ở cùng một cơ sở cung cấp máu nhưng không đều đặn trong khoảng thời gian để được coi là hiến máu thường xuyên.

Phản ứng lặp lại

Lần hiến máu được coi là có phản ứng lặp lại, nếu có phản ứng trong xét nghiệm sàng lọc được kiểm tra lại bằng cùng loại kỹ thuật xét nghiệm, và có ít nhất có một xét nghiệm lặp lại cũng có phản ứng.

Thẩm định

Những hành động nhằm chứng minh hiệu năng quy trình, quá trình, hoạt động hoặc hệ thống cho ra kết quả mong đợi. Việc thẩm định thường được thực hiện theo một quy trình xác định đã được phê duyệt, trong đó mô tả các loại thử nghiệm và tiêu chí chấp nhận.

WNV, West Nile Virus

Là vi rút sợi đơn RNA có vỏ gây bệnh sốt Tây sông Nile.

1. Quản lý chất lượng

1.1. Nguyên tắc

Chất lượng là trách nhiệm của tất cả những người tham gia vào các quá trình khác nhau của cơ sở cung cấp máu. Việc quản lý cơ sở cung cấp máu là trách nhiệm giám sát một cách hệ thống về chất lượng, thực hiện và duy trì một hệ thống quản lý chất lượng. Một chương trình chất lượng phải được thiết kế để đảm bảo rằng mỗi sản phẩm (bao gồm huyết tương để phân đoạn) được sản xuất theo cùng một cách thức trong cả quá trình từ người hiến máu đến khi phân phối các sản phẩm cuối cùng.

Quản lý chất lượng bao gồm tất cả các hoạt động để xác định chính sách chất lượng, mục tiêu, trách nhiệm và thực hiện thông qua lập kế hoạch chất

lượng, kiểm soát chất lượng, đảm bảo chất lượng, cải tiến chất lượng để đảm bảo chất lượng và an toàn đối với máu, thành phần máu.

Đạt được các chính sách và mục tiêu chất lượng là trách nhiệm của Lãnh đạo cơ sở cung cấp máu, đòi hỏi sự tham gia và cam kết của tất cả các nhân viên trong toàn bộ cơ sở cung cấp máu. Lãnh đạo cơ sở phải định kỳ xem xét lại hệ thống chất lượng để xác minh hiệu quả của nó và áp dụng biện pháp khắc phục nếu cần thiết.

Trong cơ cấu tổ chức của cơ sở cung cấp máu phải có một đơn vị quản lý chất lượng bao gồm một hoặc nhiều người. Cán bộ quản lý chất lượng phải có trách nhiệm đảm bảo có đủ bằng chứng ghi nhận rằng các chính sách, quy trình và thực hành chất lượng đang được thực hiện đầy đủ. Lãnh đạo cao nhất, phối hợp với đơn vị quản lý chất lượng phải xây dựng và thực hiện các chính sách đảm bảo chất lượng với mục tiêu cung cấp định hướng rõ ràng cho tất cả nhân viên. Chính sách và mục tiêu đảm bảo chất lượng phải được thiết kế để đảm bảo mức độ an toàn và chất lượng cao nhất của các thành phần máu được sản xuất từ mỗi đơn vị máu thu thập được. Các chính sách và quy trình phải tuân thủ các quy định và yêu cầu của quốc gia, và ở một số điểm thích hợp, phù hợp với các quy định và yêu cầu của quốc tế.

Nhân viên phải hiểu được các mục tiêu chất lượng và vai trò của mình trong việc hoàn thành các mục tiêu. Hiệu năng của hệ thống quản lý chất lượng phải được đánh giá định kỳ bằng cách xác định liệu các mục tiêu đã hoặc đang được đáp ứng. Nếu có những thiếu sót trong hệ thống chất lượng, phải thực hiện các điều chỉnh và đơn vị quản lý chất lượng phải chịu trách nhiệm giám sát các hành động khắc phục và duy trì sự tuân thủ.

Trong bất kỳ cơ sở cung cấp máu nào, cũng phải có cơ cấu chức năng độc lập cho thực hiện đảm bảo chất lượng và trách nhiệm kiểm soát chất lượng. Chức năng đảm bảo chất lượng phải độc lập với hoạt động sản xuất và phải đảm bảo rằng tất cả các quy trình được thực hiện và ghi hồ sơ. Chức năng đảm bảo chất lượng phải tham gia vào tất cả các vấn đề liên quan đến chất lượng, khi xem xét và phê duyệt tất cả các văn bản liên quan đến chất lượng.

1.2. Đảm bảo chất lượng

Đảm bảo chất lượng là một khái niệm rộng bao gồm tất cả các vấn đề chung hay riêng có ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm. Nó là toàn bộ các thỏa thuận được thực hiện với mục đích đảm bảo rằng sản phẩm đạt được chất lượng cần thiết đáp ứng mục đích sử dụng. Bởi vậy, đảm bảo chất lượng phải hợp nhất với GMP và các yếu tố khác, bao gồm cả những vấn đề nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này - chẳng hạn như thiết kế và phát triển *s*ản phẩm [7].

Đảm bảo chất lượng là một phần của quản lý chất lượng để đảm bảo rằng tất cả quy trình quan trọng được mô tả một cách phù hợp dưới dạng văn bản hướng dẫn (xem chương 5), được thực hiện theo các nguyên tắc GMP và tuân thủ các quy định phù hợp. Hệ thống đảm bảo chất lượng phải được ghi chép đầy đủ, phân phối và giải thích cho tất cả mọi người tham gia trong quá trình sản xuất.

Tất cả các bộ phận của hệ thống đảm bảo chất lượng phải được cung cấp đủ nguồn lực với nhân viên có năng lực, nhà xưởng phù hợp, thiết bị, phương tiện đủ và phù hợp cho phép các bước sản xuất được hoàn thành một cách an toàn và tuân thủ chất lượng.

1.2.1. Thực hành tốt sản xuất tại các cơ sở cung cấp máu

GMP là một phần của đảm bảo chất lượng nhằm đảm bảo rằng các sản phẩm máu được sản xuất và kiểm soát một cách nhất quán theo tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng, theo yêu cầu của những tiêu chí kỹ thuật đã được xác định trước và theo giấy phép lưu hành, nếu có. GMP nhằm giảm bớt rủi ro vốn có trong bất kỳ hoạt động nào của cơ sở cung cấp máu - như nhiễm khuẩn (bao gồm nhiễm chéo), nhầm lẫn, lây truyền bệnh hay hậu quả xấu bất ngờ khác khi sử dụng các sản phẩm máu. GMP có liên quan đến cả sản xuất và kiểm soát chất lượng.

Các yêu cầu cơ bản của GMP gồm những điều sau đây:

• Tất cả các quy trình sản xuất được xác định rõ bởi các chính sách và quy trình thao tác chuẩn, được xem xét một cách hệ thống theo kinh nghiệm và được chứng minh là có khả năng sản xuất sản phẩm một cách nhất quán đáp ứng yêu cầu chất lượng theo tiêu chí kỹ thuật thích hợp.

• Đánh giá thiết bị, thuốc thử và thẩm định quy trình, phương pháp phải được thực hiện trước khi sử dụng trong sản xuất các sản phẩm dùng cho truyền máu hoặc để tiếp tục sản xuất.

• Tất cả các nguồn lực cần thiết được cung cấp - bao gồm cả nhân viên có năng lực thích hợp đã được đào tạo, cơ sở vật chất đầy đủ, trang thiết bị và nguyên vật liệu phù hợp, quy trình và hướng dẫn đã được phê duyệt, bảo quản và vận chuyển phù hợp.

• Một hệ thống có sẵn nhằm duy trì khả năng truy nguyên nguồn gốc của tất cả các sản phẩm được lưu hành để tạo điều kiện thu hồi, nếu cần, bất kỳ sản phẩm bị nghi ngờ không đáp ứng tiêu chuẩn và có hệ thống xử lý các khiếu nại của khách hàng.

• Một hệ thống có sẵn có chức năng và hoạt động nhằm cải tiến quy trình và chất lượng.

1.2.2. Kiểm soát chất lượng

Kiểm soát chất lượng là một phần của GMP có liên quan với các thông số kỹ thuật, lấy mẫu và thử nghiệm. Kiểm soát chất lượng cũng có liên quan đến cơ cấu tổ chức, hồ sơ văn bản và quy trình cho phép lưu hành sản phẩm nhằm bảo đảm thực hiện đủ xét nghiệm có liên quan cần thiết và không cho phép lưu hành các nguyên liệu, sản phẩm trước khi việc kiểm soát chất lượng của chúng được đánh giá là đạt yêu cầu [7]. Đối với các chương trình kiểm soát chất lượng trong các cơ sở cung cấp máu, tham chiếu phần 9.5 và 9.6.

1.3. Đánh giá chất lượng sản phẩm

Đánh giá chất lượng định kỳ đều đặn hoặc lần lượt phải được tiến hành với mục tiêu xác minh sự ổn định của quy trình hiện có và sự phù hợp của thông số kỹ thuật hiện hành để làm rõ các xu hướng và xác định những cải tiến cần thiết đối với cả sản phẩm và quy trình.

Đánh giá chất lượng sản phẩm cũng có thể được coi như một công cụ khảo sát tình trạng chất lượng tổng thể của mỗi thành phần máu và quy trình sản xuất, bao gồm việc tiếp nhận nguyên liệu ban đầu. Đánh giá như vậy thường phải được thực hiện hàng năm và phải được ghi hồ sơ. Đáp ứng các yêu cầu, khuyến nghị quốc tế và/ hoặc Cơ quan quản lý nhà nước, có thể bao gồm:

- Đánh giá các nguyên liệu ban đầu;
- Đánh giá các điểm kiểm soát trọng yếu trong quy trình;
- Đánh giá các kết quả kiểm soát chất lượng và giám sát chất lượng;
- Đánh giá tất cả các thay đổi;
- Đánh giá thực trạng chất lượng thiết bị;
- Đánh giá các thỏa thuận kỹ thuật và hợp đồng;
- Đánh giá tất cả các sai lệch lớn, các lỗi, các vấn đề không tuân thủ và các hành động khắc phục đã thực hiện;
- Đánh giá những kết quả đánh giá nội bộ, các thanh tra, kiểm tra khác và các hành động khắc phục đã thực hiện;
- Đánh giá các khiếu nại và thu hồi sản phẩm;
- Đánh giá lại các tiêu chí chấp nhận hiến máu;
- Đánh giá việc trì hoãn hiến máu;
- Đánh giá các trường hợp hồi cứu.

1.4. Quản lý nguy cơ chất lượng (QRM)

Cơ sở cung cấp máu phải đảm bảo rằng các thành phần máu được sản xuất tại các cơ sở có chất lượng đáp ứng mục đích sử dụng, đáp ứng yêu cầu tiêu

chuẩn chất lượng và không gây nguy cơ cho người nhận do không đảm bảo an toàn, chất lượng, hiệu quả trong suốt vòng đời của sản phẩm. Để chắc chắn đạt được các mục tiêu chất lượng, phải có một hệ thống được thiết kế một cách toàn diện và thực hiện một cách chính xác công tác đảm bảo chất lượng, trong đó bao gồm GMP, kiểm soát chất lượng và quản lý nguy cơ chất lượng.

Phương thức quản lý nguy cơ chất lượng hiệu quả giúp đảm bảo chất lượng sản phẩm bằng cách cung cấp phương tiện chủ động để xác định và kiểm soát các vấn đề có thể xảy ra về chất lượng. Quản lý nguy cơ chất lượng cũng có thể tạo thuận lợi và cải thiện quy trình ra quyết định trong các trường hợp chất lượng có vấn đề hoặc sai lệch so với quy trình chuẩn. Thông số kỹ thuật phải được đánh giá, khi thay đổi phải được đánh giá lại.

Hai nguyên tắc cơ bản của quản lý nguy cơ chất lượng là:

• Việc đánh giá nguy cơ đối với chất lượng và an toàn phải được dựa trên kiến thức khoa học, gắn với việc bảo vệ an toàn cho người hiến máu và người nhận máu.

• Mức độ quan trọng, hình thức và tài liệu hướng dẫn của quy trình Quản lý nguy cơ chất lượng phải tương xứng với mức độ nguy cơ.

Ví dụ về các quy trình quản lý nguy cơ chất lượng và các ứng dụng có trong hướng dẫn Quản lý nguy cơ chất lượng, như Hướng dẫn ICH Q9 [8]. Hướng dẫn này mô tả quy trình, đề xuất lựa chọn phương pháp và các công cụ cho việc áp dụng các nguyên tắc quản lý nguy cơ chất lượng.

1.5. Kiểm soát thay đổi

Hệ thống kiểm soát thay đổi phải được thực hiện để lập kế hoạch, đánh giá và ghi hồ sơ tất cả các thay đổi có thể ảnh hưởng đến chất lượng, khả năng truy nguyên nguồn gốc và sự sẵn có của máu hoặc thành phần máu hoặc những yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự an toàn của máu, thành phần máu, người hiến máu hoặc người nhận máu. Hệ thống kiểm soát thay đổi phải được phê duyệt chính thức, trước khi thực hiện sự thay đổi. Hơn nữa phải đảm bảo rằng các tác động của các đề xuất thay đổi đã được đánh giá và rằng tất cả các biện pháp cần thiết - chẳng hạn như đánh giá chất lượng và thẩm định, đào tạo cán bộ, áp dụng các hướng dẫn làm việc, xem xét lại hợp đồng, đánh giá công tác bảo dưỡng, thông tin về bên thứ ba và cơ quan có thẩm quyền - được đánh giá và hoàn thành tại thời điểm thay đổi có hiệu lực. Nhu cầu phải có thử nghiệm bổ sung, kiểm tra bổ sung và thẩm định được đánh giá trên cơ sở khoa học. Một phân tích nguy cơ có thể thích hợp như là một phần của Quản lý nguy cơ chất lượng.

Sau khi thực hiện một thay đổi nào đó, việc đánh giá sau khi thực hiện phải được tiến hành để xác định xem liệu việc áp dụng thay đổi có thành công và hiệu quả.

Việc đưa vào sử dụng các thiết bị, quy trình và phương pháp mới phải được coi là một sự thay đổi.

1.6. Đánh giá sai lệch và báo cáo

Bất kỳ sai lệch nào so với quy trình thao tác chuẩn, quy trình đã được thẩm định chất lượng, hoặc không tuân thủ với tiêu chí kỹ thuật hay yêu cầu khác liên quan đến chất lượng đều phải được ghi lại và điều tra. Các nguy cơ tiềm ẩn đối với chất lượng sản phẩm hoặc ảnh hưởng đến sản phẩm khác đều phải được đánh giá.

Phải ghi hồ sơ đánh giá nguyên nhân gây ra sai lệch và quy trình liên quan có thể ảnh hưởng đến sai lệch. Phòng đảm bảo chất lượng hoặc kiểm soát chất lượng phải xem xét, phê chuẩn và ghi hồ sơ các điều tra đã hoàn thành.

Tất cả những sai lệch và không tuân thủ phải được kết nối với một hệ thống cho phép dễ dàng xem xét dữ liệu. Đánh giá dữ liệu phải được thực hiện định kỳ cho phép theo dõi và đánh giá xu hướng của dữ liệu và tạo điều kiện cho cải tiến quy trình.

Việc xử lý các sai lệch và không tuân thủ phải được văn bản hóa. Hoạt động đó phải được thực hiện trong một khoảng thời gian hợp lý để để tránh bất kỳ tác động nào đến sản phẩm khác được sản xuất trong cùng cơ sở cung cấp máu.

Trong những trường hợp nhất định, sản phẩm có thể được chấp nhận sau khi đánh giá sai lệch. Các tài liệu phải bao gồm căn cứ hay lý do để chấp nhận sản phẩm đã sản xuất có sai lệch theo một yêu cầu cụ thể và phải có chữ ký của người có trách nhiệm.

1.7. Hành động khắc phục và phòng ngừa

Cần thiết lập, thực thi và duy trì hệ thống hành động khắc phục và phòng ngừa để đảm bảo hoạt động cải tiến liên tục tại cơ sở cung cấp máu. Các quy trình phải bao gồm việc quản lý sai lệnh và không tuân thủ, các khiếu nại, các sự kiện và các phát hiện khi đánh giá hệ thống quản lý chất lượng, thanh tra và đánh giá, phải đảm bảo ghi nhận đầy đủ tất cả các hành động khắc phục và phòng ngừa được thực hiện.

Hệ thống hành động khắc phục và phòng ngừa phải đảm bảo rằng mỗi vấn đề chất lượng phải được giải quyết, sửa chữa và ngăn ngừa tái diễn. Các hoạt động này phải được thực hiện trong thời gian giới hạn hợp lý xác định

trước. Ban lãnh đạo của cơ sở cung cấp máu phải tham gia vào việc xem xét các hành động khắc phục và phòng ngừa.

Cơ sở cung cấp máu phải có phương pháp và quy trình để thu thập, lưu hồ sơ và đánh giá dữ liệu về chất lượng. Các vấn đề về sản phẩm hoặc chất lượng phải được đưa vào hệ thống hành động khắc phục và phòng ngừa. Dữ liệu chất lượng bao gồm tất cả các lỗi, sai lệch, không phù hợp, các tai nạn, những sự cố suýt xảy ra và khiếu nại. Dữ liệu chất lượng cũng bao gồm kết quả thử nghiệm kiểm tra chất lượng và hoạt động giám sát. Dữ liệu chất lượng phải được đánh giá định kỳ để xác định vấn đề về sản phẩm và chất lượng phải thực hiện hành động khắc phục và xác định xu hướng bất lợi có thể phải yêu cầu hành động phòng ngừa.

1.8. Thanh tra nội bộ

Để giám sát việc thực hiện và tuân thủ hệ thống quản lý chất lượng, thanh tra nội bộ thường xuyên phải được thực hiện theo một quy trình đã được phê duyệt. Thanh tra nội bộ phải được tiến hành bởi những người được đào tạo, độc lập, có năng lực được giao trách nhiệm của phòng đảm bảo chất lượng thuộc cơ sở cung cấp máu.

Thanh tra nội bộ phải được sắp xếp theo lịch trình và bao phủ tất cả các bộ phận trong toàn bộ hoạt động, bao gồm cả hệ thống xử lý dữ liệu. Mỗi cuộc thanh tra phải được thực hiện theo kế hoạch thanh tra đã được phê duyệt trong đó đánh giá sự phù hợp với các yêu cầu nội bộ và các quy định quốc gia và/ hoặc quốc tế.

Tất cả các kết quả thanh tra phải được ghi chép và báo cáo cho Lãnh đạo cơ sở.

Hành động khắc phục và phòng ngừa thích hợp phải được thực hiện kịp thời với cách thức hiệu quả và phải được đánh giá hiệu quả sau khi thực hiện.

Phòng đảm bảo chất lượng thực hiện chức năng Thanh tra nội bộ không được tự đánh giá, mà phải được đánh giá độc lập.

Thanh tra nội bộ không thay thế cho việc thanh kiểm tra chính thức được thực hiện bởi các cơ quan Nhà nước có thẩm quyền thực hiện kiểm tra việc tuân thủ theo các quy định của mỗi quốc gia.

1.9. Khiếu nại và thu hồi sản phẩm

1.9.1. Khiếu nại

Phải có một hệ thống đảm bảo rằng tất cả các khiếu nại được xử lý theo quy trình thao tác chuẩn dưới dạng văn bản đã được phê duyệt. Việc xem xét các khiếu nại phải xác định liệu các khiếu nại có liên quan đến chất lượng sản phẩm máu. Cơ sở cung cấp máu xem xét việc có phải thu hồi sản phẩm hay không. Quy

trình này phải được nêu trong quy trình thao tác chuẩn. Khiếu nại, tác dụng phụ hoặc phản ứng có hại, cũng như bất kỳ thông tin liên quan đến nguy cơ sản phẩm lỗi, phải được xem xét một cách cẩn thận và điều tra kỹ lưỡng để tìm ra nguyên nhân gốc rễ của vấn đề. Phải xem xét xác định liệu các sản phẩm khác có bị ảnh hưởng. Tất cả các cuộc điều tra và hành động phải được thực hiện một cách kịp thời để đảm bảo sự an toàn của người nhận không bị tổn hại và các sản phẩm khác được sản xuất trong cùng cơ sở đó không bị ảnh hưởng.

Hành động khắc phục phải được thực hiện ngay để giải quyết nguyên nhân gốc rễ của các vấn đề và các hành động phải được thực hiện để ngăn ngừa việc tái diễn. Phải chủ động theo dõi việc thực hiện các hành động khắc phục (xem phần 3.7).

Nhân viên được chỉ định phải có trách nhiệm quản lý các khiếu nại, phối hợp điều tra, các hành động và các biện pháp được thực hiện trong phạm vi thời gian cụ thể. Phòng đảm bảo chất lượng phải tham gia vào quy trình này.

Tất cả các khiếu nại, với các chi tiết ban đầu, phải được ghi lại. Hồ sơ phải được lưu giữ bao gồm tất cả các quyết định, các điều tra và biện pháp thực hiện sau mỗi khiếu nại. Hồ sơ khiếu nại phải được xem xét thường xuyên để kiểm tra xem có xu hướng không thuận lợi hoặc các vấn đề tái diễn và đảm bảo cải tiến chất lượng liên tục.

Phải báo cáo gửi Cơ quan quản lý quốc gia theo quy định của mỗi quốc gia.

1.9.2. Thu hồi

Một quy trình thu hồi bằng văn bản có hiệu lực phải được công bố, trong đó bao gồm mô tả về các trách nhiệm và hành động được thực hiện. Việc thu hồi luôn phải được bắt đầu bất cứ khi nào phát hiện một sản phẩm không đáp ứng các tiêu chí xuất xưởng của cơ sở cung cấp máu và Cơ quan quản lý quốc gia. Điều này có thể xảy ra khi nhận được thông tin sau khi đã xuất xưởng sản phẩm và, nếu như thông tin này được biết trước, việc xuất xưởng chế phẩm máu có thể đã được ngăn chặn. Việc thu hồi cũng có thể được quyết định khi phát hiện nhân viên không tuân theo quy trình thao tác chuẩn. Hành động khắc phục phải được thực hiện trong khoảng thời gian đã định và phải bao gồm việc truy xuất nguồn gốc của các thành phần có liên quan và các quy trình hồi cứu, nếu có (xem phần 3.11).

Cơ sở cung cấp máu phải chỉ định một người có trình độ để đánh giá sự cần thiết phải thu hồi sản phẩm và triển khai, phối hợp và văn bản hóa những hành động cần thiết.

Hoạt động thu hồi phải được tiến hành ngay và vào bất cứ lúc nào. Do đó, quy trình thao tác chuẩn phải bao gồm thông tin liên lạc trong trường hợp khẩn

cấp và "ngoài giờ làm việc". Cơ quan quản lý quốc gia phải được báo cáo theo quy định của mỗi quốc gia.

Sản phẩm thu hồi phải được tiêu hủy. Nếu sản phẩm thu hồi chưa tiêu hủy, phải được nhận dạng rõ ràng và lưu trữ riêng trong một khu vực an toàn.

1.10. Cải tiến quy trình

Ý tưởng về khả năng cải tiến cho bất kỳ hệ thống nào có thể đến từ các nghiên cứu, phát triển, suy luận hoặc từ việc quản lý các hành động không tuân thủ, các sự kiện và khiếu nại, từ kết quả thanh tra nội bộ hoặc thanh tra ngoài, từ các kết quả kiểm tra và từ các sai lệch được phát hiện trong quy trình giám sát chất lượng.

Quy trình này nên theo sát hành động khắc phục phòng ngừa đã được xây dựng và thực hiện. Việc kiểm tra tính hiệu quả phải được thực hiện để xác định tác động hay hiệu quả của bất kỳ thay đổi nào. Các hoạt động này phải được lưu trong hồ sơ và báo cáo tối thiểu là hàng năm cho lãnh đạo điều hành (trong báo cáo về đánh giá quản lý chất lượng).

1.11. Hồi cứu

Phải có một hệ thống văn bản về việc thực hiện quy trình hồi cứu. Quy trình này nên có thể theo dõi các sản phẩm thu thập được từ người hiến máu tới người nhận và từ người được nhận máu ngược trở lại người hiến máu, nên được thực hiện bởi một cơ sở dữ liệu máy tính.

Quy trình thao tác chuẩn này phải được thực hiện khi đã xác định được đơn vị máu hoặc huyết tương hiến nào phải được loại khỏi khu vực điều chế - ví dụ, vì các đơn vị máu được tiếp nhận từ một người hiến máu đã bị từ chối do có phản ứng với các chất đánh dấu (marker) vi rút, có hành vi gây nguy cơ cao, có tiếp xúc với bệnh CJD/vCJD hoặc những nguy cơ khác liên quan đến bệnh lây truyền (*hồi cứu người hiến máu*).

Nếu một người hiến máu đã được xác nhận mắc bệnh truyền nhiễm có thể lây truyền bằng sản phẩm máu hoặc có hành vi gây nguy cơ cao, thì người hiến máu phải được loại trừ vĩnh viễn không tiếp tục hiến máu nữa. Mọi đơn vị máu từ người hiến máu như vậy phải được truy nguyên và ngăn ngừa không được sử dụng hoặc tiếp tục được sản xuất trừ khi đã hết hạn và đã bị tiêu hủy. Nếu đơn vị máu đã được sử dụng hoặc tiếp tục điều chế, phải có sẵn quy trình để xác định các hành động thích hợp. Việc thông báo và tư vấn cho người hiến máu được khuyến khích với mục đích bảo vệ sức khỏe cho người hiến máu và cho sự an toàn của việc cung cấp máu.

Phải có một quy trình điều tra báo cáo nghi ngờ phản ứng liên quan đến truyền máu ở người nhận máu, để xác định người hiến máu liên quan (*hồi cứu*

người nhận máu). Người hiến các sản phẩm có thể truyền bệnh hoặc gây tổn hại cho người nhận phải được loại trừ khỏi việc tiếp tục hiến máu. Mọi đơn vị máu từ người hiến máu có liên quan phải được truy nguyên và các thành phần máu phải được loại bỏ từ kho lưu trữ và được thu hồi nếu còn trong thời hạn sử dụng.

Tất cả các thông tin sau hiến máu phải được ghi hồ sơ và lưu giữ. Phải có một hệ thống để phản ứng và kịp thời loại bỏ sản phẩm chưa hết hạn từ khâu phân phối để đảm bảo sự an toàn cho người nhận.

Những người nhận bất kỳ sản phẩm nào được xác định trong quy trình hồi cứu phải được tư vấn về nguy cơ phơi nhiễm bệnh từ sản phẩm có nguy cơ và phải được xét nghiệm các dấu ấn bệnh, tư vấn và điều trị y tế nếu có chỉ định. Đối với huyết tương sử dụng cho phân đoạn, nhà sản xuất các sản phẩm thuốc phải được thông báo khi thực hiện hồi cứu.

2. Nhân sự

Nhân sự phải đủ về số lượng và phải đáp ứng chất lượng để thực hiện nhiệm vụ. Phải có trình độ, kinh nghiệm phù hợp và phải được đào tạo ban đầu và liên tục để đảm bảo chất lượng, an toàn máu và thành phần máu.

Chỉ những người có năng lực trong quy trình sản xuất và đã đọc, hiểu tất cả các quy trình thao tác chuẩn có liên quan mới được tham gia vào các quy trình sản xuất và phân phối, bao gồm tiếp nhận máu, kiểm soát chất lượng và đảm bảo chất lượng.

2.1. Tổ chức và trách nhiệm

Nhiệm vụ và trách nhiệm phải được viết dưới dạng văn bản rõ ràng và dễ hiểu. Nhân viên phải có bản mô tả công việc hiện tại rõ ràng và bằng văn bản. Phải có một sơ đồ tổ chức mô tả cấu trúc thứ bậc trong cơ sở cung cấp máu với phân định rõ ràng về thứ tự trách nhiệm và báo cáo.

Cán bộ chủ chốt bao gồm các chức năng, nhiệm vụ và người thay thế như sau:

- "Người chịu trách nhiệm" (xem chức năng và trình độ dưới đây);

- Người quản lý vận hành hoặc quản lý hoạt động, chịu trách nhiệm tất cả các quy trình và các hoạt động nghiệp vụ;

- Người quản lý kiểm soát chất lượng, chịu trách nhiệm cho tất cả các hoạt động kiểm soát chất lượng;

- Người quản lý đảm bảo chất lượng, báo cáo kết quả hoặc các vấn đề chất lượng trực tiếp cho người chịu trách nhiệm và được trao quyền ngừng hoạt động nếu chất lượng và kỳ vọng an toàn không được đáp ứng;

- Một kỹ thuật viên có trách nhiệm đảm bảo sự an toàn của người hiến máu và sự an toàn của các thành phần máu được phân phối.

Cơ sở cung cấp máu phải chỉ định một "Người chịu trách nhiệm" là người có trách nhiệm:

- Đảm bảo rằng các tiêu chí lựa chọn người hiến máu được phê duyệt đã được tuân thủ;

- Đảm bảo rằng tất cả các đơn vị máu hoặc thành phần máu được tiếp nhận, xét nghiệm, xử lý, lưu trữ và phân phối phù hợp với các quy định quốc gia hiện hành;

- Cung cấp thông tin cho cơ quan quốc gia có thẩm quyền;

- Đảm bảo rằng việc đào tạo ban đầu và liên tục theo yêu cầu cho các nhân viên được thực hiện;

- Đảm bảo rằng hệ thống quản lý chất lượng và hệ thống cánh báo nguy cơ truyền máu (đảm bảo truy xuất nguồn gốc, cũng như thông báo về các sự kiện tác dụng phụ nghiêm trọng và các phản ứng) được thực thi ở cơ sở cung cấp máu.

Người chịu trách nhiệm phải đáp ứng đầy đủ các yêu cầu năng lực trình độ theo các quy định quốc gia, hoặc phải đáp ứng điều kiện năng lực tối thiểu sau đây:

• Có văn bằng, chứng chỉ hoặc bằng chứng khác về trình độ chuyên môn chính quy trong lĩnh vực y học hay sinh học khi hoàn thành khóa học đại học hoặc một khóa học được công nhận tương đương.

• Có kinh nghiệm thực tế trong lĩnh vực liên quan, ít nhất là hai năm ở một hoặc nhiều cơ sở được phép thực hiện các hoạt động liên quan đến thu thập, xét nghiệm, điều chế, lưu trữ, phân phối máu và thành phần máu.

Tùy thuộc vào luật pháp quốc gia, tên của người chịu trách nhiệm có thể phải được thông báo cho cơ quan quản lý quốc gia.

Người quản lý đảm bảo chất lượng và người quản lý điều hành hoặc quản lý hoạt động phải khác nhau, hoạt động độc lập. Người quản lý đảm bảo chất lượng có trách nhiệm đảm bảo hệ thống có chất lượng phù hợp và có các phương thức đảm bảo an ninh và an toàn đối với tất cả các nguyên liệu, thiết bị, thuốc thử, máu và các thành phần máu.

Người quản lý điều hành hoặc quản lý hoạt động chịu trách nhiệm đảm bảo các quy trình, quy trình kỹ thuật và sản xuất được thực hiện trong sản xuất máu và thành phần máu.

Người kỹ thuật viên phải có bằng cấp y tế phù hợp được xác nhận hoàn thành khóa đại học và có đăng ký hoặc được cấp giấy phép theo yêu cầu của cơ quan có thẩm quyền quốc gia.

Các trách nhiệm chỉ được ủy quyền cho những người đã được đào tạo đáp ứng công việc. Việc ủy quyền phải bằng văn bản và được xem xét thường xuyên.

2.2. Đào tạo

Nhân viên phải được đào tạo ban đầu và liên tục thích hợp với nhiệm vụ cụ thể của họ. Đào tạo này phải được thực hiện bởi nhân viên hoặc giảng viên có trình độ và phải tuân theo chương trình chuẩn bị trước bằng văn bản. Chương trình đào tạo được phê duyệt phải được thực hiện và phải bao gồm:

- Nguyên tắc có liên quan về y học truyền máu;
- GMP;
- Kiến thức có liên quan về vi sinh và vệ sinh.

Hồ sơ đào tạo phải được ghi lại và lưu giữ.

2.2.1. Đào tạo ban đầu

Các chương trình đào tạo ban đầu cho nhân viên mới được tuyển dụng hoặc nhân viên đảm nhận các chức năng mới phải xem xét tất cả nhiệm vụ và quy trình có liên quan, bao gồm các chủ đề chung như bảo đảm chất lượng, GMP và hệ thống máy vi tính. Các chủ đề và nguyên tắc tương tự áp dụng để đào tạo nhằm mục đích tái đào tạo nhân viên sau khi nghỉ việc lâu. Khung thời gian đào tạo phải được xác định.

Các hồ sơ đào tạo tối thiểu phải xác định danh tính các giảng viên, xác định tất cả các nhiệm vụ đặc thù (bao gồm cả các quy trình thao tác chuẩn có liên quan) và thời điểm đào tạo được hoàn thành. Những hồ sơ này phải có chữ ký của cả người được đào tạo và các giảng viên. Sau khi hoàn thành khóa đào tạo, các nhân viên phải có đủ năng lực trong các nhiệm vụ, mà họ đã được đào tạo. Hồ sơ đào tạo nhân viên phải được cập nhật hàng năm vào cơ sở dữ liệu.

2.2.2. Đào tạo liên tục

Chương trình đào tạo liên tục (đào tạo lý thuyết và/ hoặc thực hành) phải được thực hiện nhằm đảm bảo nhân viên theo kịp các kỹ năng thực hiện nhiệm vụ được giao. Chương trình đào tạo phải xem xét bao gồm tiến bộ khoa học, kỹ thuật. Đào tạo cũng phải thực hiện khi có bất kỳ thay đổi nào trong quy trình thao tác chuẩn và các yêu cầu về nhân sự. Khóa đào tạo nội bộ và bên ngoài đều cần thiết trong đào tạo liên tục.

2.2.3. Năng lực

Năng lực tổng thể của nhân viên là kết quả của quá trình giáo dục, kinh nghiệm và đào tạo. Là yếu tố quan trọng đối với chất lượng và an toàn của máu và sản phẩm máu, năng lực phải được đánh giá cẩn thận và giám sát liên tục.

Sau khi hoàn thành việc đào tạo ban đầu, năng lực của các nhân viên phải được đánh giá và ghi hồ sơ. Sau khi xác định được năng lực ban đầu, phải có đánh giá định kỳ về năng lực. Các nội dung chương trình đào tạo và hiệu quả phải được định kỳ xem xét và đánh giá.

2.3. Vệ sinh cá nhân

Tất cả các nhân viên, trước khi được tuyển dụng và trong quá trình làm việc, phải đi kiểm tra sức khỏe. Bất kỳ người nào có biểu hiện bị bệnh hoặc vết thương hở có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng các sản phẩm và/ hoặc sự an toàn của người hiến máu, phải được đưa ra khỏi quy trình sản xuất của cơ sở cung cấp máu cho đến khi tình trạng của người đó không còn nguy cơ.

Tất cả các nhân viên phải được đào tạo về vệ sinh cá nhân. Đặc biệt, nhân viên phải được hướng dẫn để rửa và khử trùng tay trước, trong và sau khi làm các hoạt động như thu gom máu và sản xuất.

Đặc biệt chú ý nhằm bảo vệ người hiến máu, nhân viên và sản phẩm khỏi nhiễm khuẩn - đặc biệt là với máu và bất kỳ vật phẩm nào có nguồn gốc từ người.

Nhằm bảo vệ các sản phẩm, người hiến máu và nhân viên không bị nhiễm khuẩn, nhân viên phải mặc quần áo bảo hộ sạch sẽ và thích hợp cho các nhiệm vụ mà họ thực hiện. Quần áo bảo hộ bẩn, nếu tái sử dụng phải được lưu giữ trong thùng kín riêng biệt cho đến khi giặt và khử nhiễm, vô khuẩn nếu cần. Khi cần thiết, phải sử dụng găng tay dùng một lần hoặc vô trùng khi xử lý các vật phẩm tiếp xúc với máu hoặc thành phần máu.

Hút thuốc, ăn, uống, nhai và để cây cối, thực phẩm, đồ uống, thuốc lá, thuốc cá nhân là không được phép trong khu vực sản xuất, thử nghiệm, bảo quản, phân phối hoặc ở các khu vực có thể ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng sản phẩm. Quy trình vệ sinh cá nhân, bao gồm cả việc sử dụng quần áo bảo hộ và thiết bị thích hợp, phải áp dụng cho tất cả mọi người đi vào khu vực sản xuất.

3. Tài liệu

Lưu trữ các quy trình và hồ sơ là yếu tố thiết yếu của hệ thống đảm bảo chất lượng. Nó đảm bảo rằng công việc được thực hiện theo một cách chuẩn hóa và thống nhất, đảm bảo truy xuất nguồn gốc tất cả các hoạt động. Văn bản hướng dẫn phải bao gồm tất cả các phương pháp, quy trình được áp dụng và có thể truy cập bởi tất cả các nhân viên có thẩm quyền.

3.1. Quy trình thao tác chuẩn và ghi hồ sơ

3.1.1. Quy trình thao tác chuẩn

Tất cả các quy trình quan trọng - như mua, nhận nguyên liệu ban đầu, khám tuyển người hiến máu, lấy máu, điều chế các thành phần của máu, xét

nghiệm trong phòng xét nghiệm và thử nghiệm liên quan đến kiểm soát chất lượng, ghi nhãn sản phẩm, lưu trữ, xuất xưởng, phân phối, vận chuyển và thu hồi sản phẩm - phải được quy định tại văn bản hướng dẫn phù hợp với các nguyên tắc của GMP và quy định quốc gia có liên quan. Quy trình đảm bảo chất lượng như điều tra khiếu nại, quản lý sai lệch, thu hồi các sản phẩm không phù hợp, kiểm soát thay đổi và kiểm soát tài liệu phải được quy định tại văn bản hướng dẫn.

Tất cả các hoạt động phải được thực hiện theo các quy trình thao tác chuẩn. Các quy trình thao tác chuẩn và quy trình phải được thường xuyên rà soát và cập nhật khi cần thiết để cải thiện chất lượng sản phẩm và dịch vụ cung cấp. Quy trình rà soát tài liệu cũng phải được ghi hồ sơ cho chính nó.

3.1.2. Ghi hồ sơ

Mỗi hoạt động có thể ảnh hưởng đến chất lượng của máu và các thành phần máu phải được ghi hồ sơ tại thời điểm thực hiện. Các hoạt động thiết yếu phải được kiểm tra lại bởi một người thứ hai hoặc bằng kỹ thuật điện tử. Phải có tài liệu để đảm bảo công việc được thực hiện một cách chuẩn hóa theo quy trình thao tác chuẩn và tất cả các bước quan trọng trong quy trình này có thể truy nguyên được - đặc biệt là những hoạt động có nguy cơ ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm. Việc lưu trữ phải cho phép tất cả các bước và tất cả các dữ liệu được xác nhận bởi các xem xét độc lập. Tất cả các tài liệu phải chỉ rõ người thực hiện, ngày thực hiện và các thiết bị được sử dụng khi thực hiện, nếu có.

Hồ sơ phải rõ ràng, chính xác, đáng tin cậy, có các đề mục và phản ánh đúng kết quả thực tế. Tính rõ ràng của hồ sơ là rất quan trọng. Nhập dữ liệu bằng viết tay phải rõ ràng. Bất kỳ sửa chữa hồ sơ nào cũng được thực hiện theo cách cho phép đọc và xem xét nội dung đã ghi trước đó, nội dung điều chỉnh, ngày sửa chữa và người chịu trách nhiệm sửa chữa.

Hồ sơ sản xuất quan trọng và kết quả xét nghiệm phải được người quản lý hoặc người được chỉ định khác xem xét thường xuyên để kiểm soát sự đầy đủ, tính rõ ràng và độ chính xác, khi cần thiết.

3.2 Kiểm soát tài liệu

Tất cả các tài liệu phải được thiết lập một cách có trật tự với một tiêu đề và số tham chiếu duy nhất, phải có chỉ dẫn phiên bản và ngày hiệu lực. Nội dung của tài liệu phải rõ ràng và không có thông tin thừa. Tiêu đề, tính chất, mục đích và phạm vi phải có dàn ý rõ ràng. Tài liệu phải được xem xét, phê duyệt, ký tên và ghi ngày tháng bởi người có thẩm quyền. Việc xem xét truy vết phải chỉ rõ người chịu trách nhiệm từng bước kiểm soát tài liệu.

3.2.1. Quản lý tài liệu

Hệ thống quản lý tài liệu phải được thực hiện. Các tài liệu mô tả các bước sản xuất cụ thể hoặc các bước quan trọng khác phải có sẵn cho nhân viên thực hiện các nhiệm vụ này. Quy trình thao tác chuẩn về kiểm soát tài liệu phải hướng dẫn việc biên soạn, xem xét, phê duyệt, phân phối, thực hiện, sửa đổi và lưu trữ các tài liệu. Khi một tài liệu đã được chỉnh sửa, hệ thống quản lý tài liệu phải hoạt động nhằm ngăn chặn việc sử dụng vô ý các tài liệu cũ đã được thay thế.

Phải có hồ sơ phân phối mỗi tài liệu mà cho thấy các khu vực làm việc hoặc nhiệm vụ tối thiểu trong phạm vi ảnh hưởng bởi tài liệu. Tất cả những thay đổi văn bản phải thực hiện kịp thời và phải được xem xét, ghi ngày và có chữ ký của người được ủy quyền để thực hiện như vậy. Quy trình thao tác chuẩn phải được thiết kế, phát triển và được phê duyệt, nhân viên được đào tạo theo cách nhất quán, trước khi thực hiện.

3.2.2 Lưu giữ hồ sơ

Tất cả hồ sơ, bao gồm cả dữ liệu thô, quan trọng đối với sự an toàn và chất lượng của máu hoặc thành phần máu, phải được lưu giữ ở khu vực lưu trữ bảo mật theo quy định quốc gia, hoặc tối thiểu là 10 năm. Việc lưu giữ các hồ sơ trong thời gian dài hơn có thể được yêu cầu bởi cơ quan quản lý quốc gia, quốc tế hoặc theo thỏa thuận hợp đồng cụ thể. Hồ sơ về người hiến máu bị trì hoãn phải được giữ vô thời hạn.

Quy trình thao tác chuẩn lỗi thời cũng phải được lưu giữ trong hệ thống lịch sử hồ sơ. Tài liệu phải được lưu trữ trong một khu vực có an ninh và dễ dàng tiếp cận để tra cứu bởi người có thẩm quyền nếu có yêu cầu. Các quy trình lưu trữ và phục hồi, đặc biệt là nếu hệ thống máy tính được sử dụng, phải được thẩm định chất lượng để đảm bảo rằng tất cả các thông tin có thể được lấy và đọc tại bất kỳ thời gian nào cho đến khi hết thời hiệu quy định về việc lưu giữ.

4. Nhà xưởng và thiết bị

4.1. Nhà xưởng

4.1.1. Thiết kế và xây dựng

Cơ sở nhà xưởng phải được bố trí, xây dựng, áp dụng và duy trì cho phù hợp các hoạt động sẽ được thực hiện ở đó. Cơ sở nhà xưởng phải được thiết kế cho phép vệ sinh và bảo trì hiệu quả giảm thiểu nguy cơ nhiễm bẩn. Luồng công việc phải được thiết kế và bố trí hợp lý với tiến trình hoạt động của các nhân viên, người hiến máu và các sản phẩm để giảm thiểu nguy cơ mắc lỗi. Khu vực làm việc không được sử dụng làm lối đi hay làm nơi lưu trữ.

Khu vực phụ trợ phải được tách biệt khỏi các khu vực người hiến máu, khu vực xét nghiệm sàng lọc, lấy máu và sản xuất. Máy giặt và nhà vệ sinh (nếu có) và nơi thay đồ hoặc ăn uống phải được duy trì trong điều kiện vệ sinh và ngăn nắp.

Khu vực sản xuất, xét nghiệm và lưu trữ phải được bảo vệ ngăn ngừa xâm nhập của người không có thẩm quyền.

Ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và thông gió phải phù hợp và không ảnh hưởng xấu đến sản xuất hoặc lưu trữ. Cơ sở nhà xưởng phải được thiết kế và trang bị đủ khả năng bảo vệ tối đa ngăn ngừa xâm nhập của các loài động vật, bao gồm cả côn trùng.

Cơ sở nhà cửa phải được bảo trì cẩn thận, vệ sinh (xem phần 6.2.2 và 6.2.3) và khử trùng phù hợp theo quy trình thao tác chuẩn cụ thể. Hồ sơ vệ sinh phải được lưu giữ.

4.1.2. Khu vực người hiến máu

Khu vực người hiến máu phải được tách biệt khỏi tất cả các khu vực sản xuất và xét nghiệm.

Thiết kế của cơ sở nhà xưởng phải phù hợp để thực hiện hoạt động và phải cho phép luồng di chuyển hợp lý của người hiến máu, theo một chiều nếu có thể, do vậy người hiến máu được tiếp đón, khám tuyển sàng lọc và hiến máu sẽ không phải quay trở lại khu vực trước.

Khu vực khám tuyển người hiến máu phải cho phép các cuộc phỏng vấn cá nhân riêng tư diễn ra với mục đích đảm bảo an toàn cho người hiến máu và nhân viên.

Khu vực nghỉ ngơi và giải khát cho người hiến máu phải tách biệt khỏi khu vực hiến máu hoặc lưu trữ.

4.1.3. Khu vực sản xuất

Xử lý máu phải được thực hiện tại các cơ sở đầy đủ điều kiện phù hợp cho mục đích này. Các khu vực của người hiến máu, khu vực sản xuất và xét nghiệm phải được tách biệt nhau.

Hệ thống kín phải được sử dụng bất cứ khi nào có thể. Sử dụng máy nối vô trùng đã thẩm định để tạo hệ thống kín đảm bảo chức năng.

Khi hệ thống kín không thể sử dụng hoặc không thích hợp, phải giảm thiểu tối đa nguy cơ lây nhiễm hoặc nhiễm chéo. Vì thế, nhà xưởng dùng cho xử lý các thành phần máu trong quy trình hở phải được thiết kế và đủ điều kiện môi trường đạt cấp sạch A trong cấp sạch B, theo định nghĩa trong tiêu chuẩn GMP WHO dành cho sản phẩm dược phẩm vô trùng. Môi trường ít nghiêm ngặt hơn có thể được chấp nhận nếu việc điều chế sản phẩm được kết hợp trực tiếp với

các biện pháp an toàn bổ sung - chẳng hạn như truyền ngay trong một khoảng thời gian xác định và hạn chế sau điều chế hoặc đặt các sản phẩm ngay vào điều kiện lưu trữ cho phép ngăn ngừa sự tăng sinh của vi sinh vật. Những người thực hiện điều chế trong quy trình hở phải mặc quần áo phù hợp (ví dụ như áo, mặt nạ hoặc găng tay phù hợp) và phải được đào tạo thường xuyên về thao tác vô trùng. Quy trình vô trùng phải được thẩm định. Phương thức giám sát môi trường phải được áp dụng và đánh giá bởi phòng đảm bảo chất lượng.

Nhà xưởng sử dụng để điều chế thành phần máu phải được duy trì trong điều kiện sạch sẽ và vệ sinh. Giám sát vi sinh phải được thực hiện trên các bề mặt thiết bị quan trọng, môi trường nơi phù hợp và theo đánh giá nguy cơ của quy trình. Ghi hồ sơ phải luôn có.

Khu vực vận hành và lưu trữ phải được bảo vệ ngăn ngừa sự xâm nhập của người không có thẩm quyền và chỉ được dùng cho các mục đích đã định.

4.1.4. Khu vực lưu trữ

Khu vực bảo quản phải đủ không gian, được sắp xếp một cách khô thoáng và trật tự các nguyên vật liệu được lưu trữ.

Điều kiện bảo quản phải được kiểm soát, theo dõi và ghi chép phù hợp với các tiêu chí kỹ thuật. Phải bảo đảm phân bố nhiệt độ đồng đều khắp khu vực lưu trữ và được ghi hồ sơ. Điều này đặc biệt quan trọng đối với các nguyên vật liệu thiết yếu được sử dụng trong điều chế máu và các thành phần máu. Kiểm tra nhiệt độ phải được thực hiện và ghi hồ sơ ít nhất hàng ngày. Phải có báo động phù hợp ở nhiệt độ trên và dưới giới hạn và phải được kiểm tra thường xuyên và ghi hồ sơ. Các hành động thích hợp khi có báo động phải được qui định bằng văn bản.

Kho trung chuyển và vận chuyển phải được thực hiện theo quy định với điều kiện đảm bảo đáp ứng các tiêu chí kỹ thuật.

Khu vực bảo quản phải đảm bảo phân định cách ly hiệu quả nơi chờ kiểm nghiệm và nơi xuất xưởng của nguyên vật liệu hoặc thành phần máu. Phải có một khu vực riêng biệt cho các thành phần máu và nguyên vật liệu chờ hủy.

4.1.5. Phòng xét nghiệm

Phòng xét nghiệm phải được thiết kế và xây dựng sao cho giảm thiểu nguy cơ mắc lỗi và nhiễm khuẩn. Khu vực phòng xét nghiệm phải tách biệt khỏi khu vực điều chế và khu vực bảo quản thành phẩm. Trường hợp làm xét nghiệm khuếch đại axit nucleic (NAT), khu vực làm xét nghiệm riêng biệt phải được xem xét sử dụng hệ thống lọc không khí để làm việc. Phải xem xét để xây dựng một phòng riêng dành cho lấy mẫu và phòng khác để khuếch đại và phát hiện axit nucleic nhằm giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo hoặc kết quả xét nghiệm dương tính giả.

4.1.6. Các điểm tiếp nhận hiến máu lưu động

Cơ sở dành cho các điểm lấy máu lưu động phải được bố trí thích hợp để làm việc và cho phép luồng hoạt động hợp lý cho nhân viên, người hiến máu và sản phẩm nhằm giảm thiểu nguy cơ sai sót. Việc tiếp nhận máu tại các điểm hiến máu lưu động phải được lập kế hoạch kỹ lưỡng. Khu vực phụ trợ (nghỉ ngơi và giải khát) phải được tách biệt với các khu vực hiến máu hoặc lưu trữ, nhưng phải đảm bảo quan sát được người hiến máu trong khu vực giải khát sau khi hiến máu.

Trước khi cơ sở được chấp nhận đặt làm điểm hiến máu lưu động, phải đánh giá sự phù hợp dựa trên các tiêu chí sau:

- Diện tích đủ cho phép hoạt động thích hợp và đảm bảo sự riêng tư của người hiến máu;

- An toàn cho nhân viên và người hiến máu;

- Thông gió, cấp điện, chiếu sáng, phương tiện rửa tay, thông tin liên lạc đáng tin cậy, đủ không gian để lưu trữ máu và vận chuyển, điều kiện nhiệt độ thích hợp.

Mỗi điểm hiến máu phải có một kế hoạch chi tiết được phê duyệt bố trí tại chỗ. Việc thiết lập các điểm hiến máu lưu động phải được thực hiện theo kế hoạch đã được phê duyệt.

4.2. Trang thiết bị

4.2.1. Thiết kế và xây dựng

Tất cả các thiết bị phải được thiết kế và lắp đặt phù hợp với mục đích sử dụng và không có nguy cơ nào đối với người hiến máu, nhân viên hoặc các thành phần máu. Cho phép vệ sinh, khử trùng hiệu quả tất cả bề mặt tiếp xúc trực tiếp với hệ thống túi máu.

Thiết bị phải được đặt ở vị trí thích hợp (ví dụ: cân phải được đặt trên bề mặt phù hợp) không bị tác động xấu từ môi trường xung quanh (ví dụ: ánh nắng trực tiếp có thể ảnh hưởng tới dụng cụ quang học như hệ thống chiết tách hoặc hệ thống cân).

4.2.2. Bảo trì

Bảo trì, vệ sinh và hiệu chuẩn phải được thực hiện thường xuyên và phải được ghi hồ sơ. Bảo trì các thiết bị phải được thực hiện sau từng khoảng thời gian theo một lịch trình dưới dạng văn bản.

Các chương trình bảo trì phải được thiết lập trên cơ sở các hoạt động thẩm định. Thời gian định kỳ bảo dưỡng phải được xác định theo hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị. Trường hợp các nhà sản xuất thiết bị không xác định thời gian định kỳ bảo dưỡng, việc bảo trì phải được thực hiện ít nhất hàng năm. Thời gian

định kỳ bảo dưỡng khác nhau có thể được xác định trên cơ sở đánh giá nguy cơ. Nếu không có khuyến cáo hoạt động bảo trì định kỳ của các nhà sản xuất, ít nhất phải có chức năng kiểm soát được thực hiện theo quy trình bằng văn bản. Tất cả các hoạt động bảo trì phải được ghi hồ sơ. Báo cáo bảo trì của dịch vụ kỹ thuật từ bên ngoài phải được kiểm tra và ký xác nhận bởi nhân viên của cơ sở cung cấp máu để ra quyết định hành động cần thiết dựa trên các kết quả bảo trì. Các tài liệu bảo dưỡng phải bao gồm đầy đủ thông tin để xác định những loại kiểm tra đã được thực hiện.

Bảo dưỡng cũng phải được thực hiện trên thiết bị không sử dụng thường quy, bao gồm cả hệ thống dự phòng.

Hướng dẫn sử dụng, bảo trì, vệ sinh và khử trùng phải có sẵn bằng ngôn ngữ mà người sử dụng có thể hiểu rõ. Phải có quy trình bằng văn bản đối với từng loại thiết bị, các hành động chi tiết được thực hiện khi xảy ra trục trặc hay hỏng hóc. Thiết bị bị lỗi, hoặc thiết bị không hoạt động, phải được dán nhãn rõ ràng và nếu có thể chuyển khỏi khu vực làm việc.

Việc bảo dưỡng các thiết bị nối vô trùng phải bao gồm việc kiểm tra độ bền kéo. Hơn nữa, vì nó là một phần rất quan trọng của thiết bị, phải thường xuyên kiểm tra chức năng đảm bảo sự toàn vẹn của các mối hàn ống dây.

Nói chung, kiểm tra chức năng cũng phải được xem xét đối với các phần khác của thiết bị - chẳng hạn như kiểm tra cân trước khi sử dụng sau khi vận chuyển đến điểm hiến máu lưu động.

Chương trình bảo trì thường xuyên, bao gồm những khoảng thời gian định kỳ thích hợp, phải đặt ra với tất cả các thiết bị xét nghiệm hoặc các hệ thống thiết yếu. Một quy trình phải được thực hiện để cho phép sử dụng thiết bị sau khi bảo trì hay can thiệp.

Nếu hợp đồng bảo dưỡng (ví dụ với nhà cung cấp), việc thực hiện phải được ghi hồ sơ. Thiết bị phải được đánh giá để xác định xem nó vẫn còn khả năng hoạt động theo yêu cầu trước khi cho phép sử dụng sản xuất thành phần máu.

4.2.3. Vệ sinh

Quy trình vệ sinh phải được thiết lập và mô tả trong quy trình thao tác chuẩn. Vệ sinh thiết bị phải tuân thủ theo các hướng dẫn của nhà sản xuất. Phải có lịch trình vệ sinh và khử trùng thường xuyên nếu cần thiết đối với các bề mặt trực tiếp tiếp xúc với hệ thống túi (ví dụ như máy ly tâm, tách chế phẩm, giá lưu trữ).

Phải sử dụng dung dịch khử khuẩn có hoạt tính kháng khuẩn đầy đủ và được phê duyệt. Kế hoạch vệ sinh phải quy định cụ thể các khoảng thời gian định kỳ phải vệ sinh và phương pháp vệ sinh được sử dụng cho các thiết bị, khu vực

khác nhau. Quy trình vệ sinh không được làm ảnh hưởng xấu đến chất lượng thiết bị hoặc thành phần máu. Hoạt động vệ sinh phải được lưu trong hồ sơ.

4.2.4. Hiệu chuẩn

Các thiết bị đo lường và hệ thống đo lường sử dụng để tiếp nhận máu và tách thành phần máu, xét nghiệm, kiểm soát chất lượng phải được hiệu chuẩn thường xuyên theo các hướng dẫn của nhà sản xuất. Hiệu chuẩn phải được thực hiện và lưu trong hồ sơ theo quy trình thao tác chuẩn và các quy định quốc gia. Hiệu chuẩn thường xuyên là cần thiết đối với đầu dò nhiệt kế (ví dụ trong tủ lạnh), pipet, cân, thiết bị đo thời gian và các thiết bị đo huyết sắc tố (sử dụng mẫu kiểm tra chất lượng và/ hoặc ống chứng từ nhà sản xuất). Các dụng cụ dùng để hiệu chuẩn, chẳng hạn như kiểm soát trọng lượng được sử dụng để hiệu chỉnh cân, phải được chứng nhận về độ chính xác (bằng cách kiểm tra với một chuẩn biết trước). Nếu hiệu chuẩn bao gồm việc sử dụng một phương pháp đo lường so sánh với một thiết bị thứ hai, độ lệch tối đa cho phép giữa hai phép đo phải được xác định sau đó.

4.3. Hệ thống máy tính

Hệ thống máy tính có thể được mô tả như một đơn vị chức năng gồm một hoặc nhiều máy tính, thiết bị ngoại vi đầu vào và đầu ra, các phần mềm liên quan đến sử dụng lưu trữ chung cho tất cả hoặc một phần của chương trình và cho tất cả các phần dữ liệu cần thiết thực hiện của chương trình. Một hệ thống máy tính thực hiện các chương trình do người dùng viết hoặc thiết kế, thực hiện thao tác dữ liệu do người dùng thiết kế (bao gồm các phép tính số học và logic) và có thể chạy chương trình cho phép tự sửa đổi trong khi hoạt động. Một hệ thống máy tính có thể là một máy đơn hoặc có thể bao gồm nhiều máy tính liên kết với nhau.

Phần cứng và phần mềm phải được bảo vệ tránh bị sử dụng hoặc thay đổi trái phép.

Hệ thống máy tính quan trọng phải được thẩm định trước khi sử dụng. Hệ thống được coi là quan trọng nếu:

- Nó liên quan trực tiếp đến quy trình ra quyết định cho sản phẩm máu, máu hoặc xét nghiệm sản phẩm máu (người hiến máu/người nhận máu), ghi nhãn và xuất xưởng;

- Nó được sử dụng để xử lý các thông tin có liên quan;

- Nó có tác động đến chất lượng sản phẩm, quản lý thông tin, lưu trữ hoặc các công cụ cho hoạt động ra quyết định và kiểm soát.

Tái kiểm tra định kỳ hoặc kiểm tra hàng năm để đảm bảo độ tin cậy phải có trên cơ sở đánh giá nguy cơ.

Phải có quy trình cho từng loại phần mềm và phần cứng, chi tiết hành động được thực hiện khi xảy ra trục trặc hay hư hỏng. Một quy trình sao lưu phải được thực hiện để ngăn chặn mất mát hồ sơ trong trường hợp tắt máy theo dự kiến hoặc bất ngờ hoặc hư hỏng. Quy trình lưu trữ và thu hồi phải được thẩm định để đảm bảo tính chính xác của các dữ liệu lưu trữ và tra cứu.

Khi đưa vào hoạt động thường xuyên, hệ thống máy tính quan trọng phải được duy trì trong một tình trạng được thẩm định. Bất kỳ thay đổi nào cũng phải được xử lý thông qua hệ thống chính thức kiểm soát sự thay đổi bao gồm hoạt động xác nhận chất lượng và/ hoặc thẩm định. Tài liệu hướng dẫn phải được xem xét cập nhật và nhân viên phải được đào tạo trước khi thay đổi được áp dụng thường quy. Bất kỳ cập nhật phần mềm nào cũng phải được đánh giá trước và phải có các quy trình thẩm định hoặc xác minh việc chấp nhận cài đặt bản cập nhật.

Việc nhập các dữ liệu quan trọng, như kết quả xét nghiệm, phải xác minh và ban hành bởi một người thứ hai độc lập. Khi một hệ thống máy tính được sử dụng, phải đảm bảo khả năng đánh giá truy nguyên.

5. Đánh giá và thẩm định

5.1. Thẩm định thiết bị

Tất cả thiết bị phải được thẩm định và sử dụng theo quy trình đã thẩm định.

Thiết bị mới và sửa chữa phải thẩm định đạt yêu cầu khi lắp đặt và phải được phép trước khi sử dụng. Kết quả thẩm định phải được ghi hồ sơ.

Mức độ thẩm định phụ thuộc vào đặc tính quan trọng và sự phức tạp của thiết bị. Đối với một số thiết bị, thẩm định lắp đặt và hiệu chuẩn phải đầy đủ. Thiết bị phức tạp có thể phải đánh giá, thẩm định toàn diện và phải bao gồm thiết bị, vận hành và các phần mềm liên quan.

Hướng dẫn chi tiết về đánh giá và thẩm định được quy định trong hướng dẫn của WHO về thẩm định và trong hướng dẫn của PIC/S Kế hoạch thẩm định tổng thể, thẩm định lắp đặt, vận hành, thẩm định qui trình không vô trùng, thẩm định vệ.

5.2. Thẩm định quy trình sản xuất

Tất cả các quy trình quan trọng trong sản xuất máu và thành phần máu phải được thẩm định trước khi thực hiện theo đề cương về thử nghiệm và tiêu chí chấp nhận. Các quy trình quan trọng bao gồm tuyển chọn người hiến máu, điều chế thành phần máu, xét nghiệm sàng lọc máu về các bệnh lây nhiễm (xem thêm phần 7.3), nhóm máu ABO và sàng lọc kháng thể, nếu áp dụng (ví dụ đối với khối hồng cầu), ghi nhãn, bảo quản và phân phối.

Nghiên cứu thẩm định, bao gồm lấy mẫu dựa trên thống kê khi có thể, phải thực hiện để đảm bảo rằng các sản phẩm được sản xuất phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng. Tiêu chí chấp nhận phải dựa trên tiêu chuẩn chất lượng quy định cho mỗi thành phần máu, bao gồm bộ xét nghiệm kiểm tra chất lượng - như đo trọng lượng tương ứng với thể tích, các tế bào máu tồn dư (tùy thông số kỹ thuật sản phẩm), hemoglobin và các yếu tố đông máu có liên quan (ví dụ như yếu tố VIII) và/ hoặc protein/IgG toàn bộ nếu có - được thiết lập bởi cơ sở cung cấp máu hoặc Cơ quan quản lý quốc gia (xem thêm phần 9.4.3 và 9.6). Dữ liệu phải có sẵn để đảm bảo rằng sản phẩm cuối cùng có khả năng đáp ứng tiêu chí kỹ thuật.

Tương tự như vậy, hệ thống phân tách, bao gồm cả các phần mềm, phải có đủ chất lượng và được bảo dưỡng. Quy trình phân tách phải được thẩm định. Tiêu chí thẩm định liên quan đến chất lượng của thành phần máu, tùy thuộc sản phẩm, có thể bao gồm trọng lượng, hiệu suất, nồng độ các bạch cầu tồn dư, hemoglobin và yếu tố đông máu có liên quan. Nghiên cứu thẩm định quy trình phân tách mới cũng phải đánh giá nguy cơ có thể gây hoạt hóa đông máu, tiêu fibrin và các hệ thống bổ thể có khả năng gây ra bởi các vật liệu tiếp xúc với máu. Những nghiên cứu này thường được thực hiện bởi các nhà sản xuất hệ thống phân tách để hỗ trợ cho việc cấp phép bởi cơ quan quản lý.

5.3 Lựa chọn hệ thống xét nghiệm thích hợp để sàng lọc bệnh lây truyền

Chất lượng sàng lọc máu hiến về các dấu hiệu (marker) bệnh lây truyền phụ thuộc vào một số điều kiện:

• Chỉ có hệ thống thiết bị được thiết kế và được xác nhận chất lượng để sàng lọc người hiến máu mới được sử dụng. Các hệ thống khác, chẳng hạn như các xét nghiệm được thẩm định dành cho mục đích chẩn đoán, không được phép sử dụng để xét nghiệm sàng lọc.

• Tất cả các hệ thống xét nghiệm phải được thẩm định bởi nhà sản xuất.

• Trước khi thực hiện một hệ thống xét nghiệm để vận hành hàng ngày, các phòng xét nghiệm phải chứng minh bằng cách thẩm định rằng thông số kỹ thuật của nhà sản xuất đã được đáp ứng (nguyên tắc này cũng được áp dụng đối với xét nghiệm do phòng xét nghiệm tự phát triển).

• Các phòng thí nghiệm phải chứng minh rằng khi sử dụng hệ thống xét nghiệm hàng ngày, các tiêu chí kỹ thuật luôn đạt và được duy trì.

Sàng lọc máu hiến thường đòi hỏi các hệ thống xét nghiệm như vậy nhằm mục đích đạt độ nhạy cao, trong khi vẫn đạt độ đặc hiệu cao. Mặc dù điều này có thể dẫn đến một tỷ lệ cao kết quả dương tính giả, việc các thành phần máu với kết quả dương tính thực sự được phát hiện và không được xuất xưởng là rất quan trọng. Trong trường hợp xét nghiệm hoặc kỹ thuật mới, phải xây dựng tiêu

chí kỹ thuật chính xác bằng cách xét nghiệm các quần thể mẫu thích hợp (ví dụ như người hiến máu, người nhận, người có chuyển đổi huyết thanh) và bằng cách so sánh các kết quả được tạo ra bởi hệ thống thử nghiệm hiện có và so sánh kết quả thu được giữa hệ thống đang sử dụng và hệ thống mới.

Thẩm định một hệ thống xét nghiệm bao gồm bốn yếu tố chính:

- Thuốc thử xét nghiệm phải bao gồm các tài liệu kiểm soát chất lượng (ví dụ mẫu kiểm soát chất lượng dương tính, mẫu kiểm soát chất lượng âm tính, chất hiệu chuẩn);

- Trang thiết bị;

- Phần mềm, nếu áp dụng;

- Quy trình và xử lý (phương pháp xét nghiệm).

Hồ sơ thẩm định không chỉ phải chứng minh rằng phạm vi và tiêu chí kỹ thuật yêu cầu được đáp ứng, mà còn phải cung cấp mô tả chính xác tất cả các tài liệu thiết yếu, thiết bị chính và các điều kiện xử lý (ví dụ, nhiệt độ và thời gian ủ, tốc độ ly tâm trong một phút). Ngoài ra, phải có hướng dẫn xử lý và thực hiện, đáp ứng tiêu chí kỹ thuật dưới dạng văn bản cho hệ thống xét nghiệm.

Các tiêu chí kỹ thuật của hệ thống xét nghiệm phải được thiết lập và/ hoặc đáp ứng bởi nhà sản xuất là:

- Tính đặc hiệu;

- Độ nhạy;

- Độ chính xác (độ gần đúng với giá trị thực của các phép đo);

- Độ lặp (việc lặp lại các kết quả);

- Độ tái lặp (lần lặp lại của các kết quả, thay đổi theo người thực hiện, theo ngày hoặc theo lô thuốc thử);

- Nhiễu đã biết (ví dụ, huyết thanh tan máu, váng mỡ);

- Giới hạn trên và dưới của ngưỡng phát hiện (pha loãng hàng loạt).

Ngoài xét nghiệm quần thể người hiến máu/người nhận thích hợp, tài liệu tham khảo phù hợp phải được sử dụng để xác định các tiêu chí kỹ thuật thực hiện của hệ thống xét nghiệm. Các tài liệu tham khảo phải theo tiêu chuẩn hoặc thuốc thử tham chiếu quốc tế của WHO, nếu có.

Các tài liệu cần thiết có sẵn cho mỗi hệ thống xét nghiệm và phải bao gồm ít nhất các thông tin sau:

- Mô tả các hệ thống thử nghiệm (thuốc thử, chất chuẩn, thiết bị, v.v), thiết bị và dung dịch hòa loãng (nếu có);

- Những chỉ dẫn an toàn;

- Mô tả các nguyên tắc xét nghiệm;

- Thông số kỹ thuật;

- Mô tả quy trình lấy mẫu, kế hoạch lấy mẫu, xử lý mẫu và quy trình xét nghiệm;

- Kiểm soát chất lượng nội bộ (mẫu dương và mẫu âm), sử dụng với mỗi loạt mẫu của người hiến máu;

- Vật liệu hiệu chuẩn được khuyến nghị và tần xuất hiệu chuẩn (ví dụ: khi thay đổi lô thuốc thử);

- Giá trị đo lường (ví dụ, mật độ quang học);

- Giải thích kết quả đo và/ hoặc chuyển đổi kết quả;

- Tiêu chuẩn chấp nhận, giá trị ngưỡng, giá trị tham khảo, giới hạn đo, hiện tượng vùng, khoảng nghi ngờ.

Nếu có thể, hệ thống xét nghiệm sàng lọc máu phải được cơ quan quản lý quốc gia phê chuẩn.

5.4 Thẩm định hoạt động xét nghiệm

Ngoài việc thẩm định chất lượng hệ thống xét nghiệm bởi nhà sản xuất, việc thẩm định chất lượng hệ thống xét nghiệm tại chỗ phải được thực hiện trước khi sử dụng xét nghiệm thường quy. Xác nhận này phải chứng minh rằng:

- Phòng xét nghiệm đáp ứng được các tiêu chí kỹ thuật hoạt động của hệ thống do nhà sản xuất bộ thuốc thử xét nghiệm thiết lập;

- Nhân viên phòng xét nghiệm được hướng dẫn kỹ lưỡng, được đào tạo và có năng lực vận hành hệ thống xét nghiệm.

Trước khi sử dụng lần đầu, thiết bị thiết yếu bao gồm hệ thống máy tính có liên quan phải có đủ điều kiện chất lượng. Thẩm định lắp đặt, thẩm định vận hành, thẩm định hiệu năng phải được thực hiện và có đầy đủ tài liệu. Công việc này có thể liên quan đến các nhà cung cấp và/ hoặc bên thứ ba. Điều được khuyến nghị là bất kỳ thẩm định hiệu năng nào đều phải được thực hiện bởi người sử dụng cuối (không phải bởi một bên thứ ba) vì điều đó chứng minh rằng quy trình này hoạt động như được thiết kế.

Ngoài ra, chứng minh tiêu chí kỹ thuật hệ thống xét nghiệm đáp ứng ổn định khi xét nghiệm thường quy trên người hiến máu là đạt yêu cầu. Các phương thức có thể giúp đạt được điều này là:

- Bao gồm các nguyên vật liệu để kiểm tra chất lượng nội bộ và bên ngoài với mỗi thử nghiệm;

- Mẫu xét nghiệm được sử dụng để kiểm soát chất lượng định kỳ;

- Giám sát đo lường mẫu chứng (ví dụ, vẽ biểu đồ Levi-Jennings);

- Thiết lập quy tắc thống kê độ lệch chuẩn của mẫu chứng;

- Thực hiện các quy định về độ lệch (phạm vi cảnh báo, phạm vi kiểm soát, quy tắc Westgard) để hướng dẫn hành động khắc phục;

- Theo dõi xu hướng trong kết quả đo mẫu chuẩn bên ngoài hoặc mẫu tham khảo;

- Tham gia đầy đủ các chương trình đánh giá chất lượng bên ngoài (thử nghiệm thành thạo) bởi tất cả các nhân viên có năng lực.

6. Quản lý vật liệu và thuốc thử

6.1. Nguyên vật liệu và thuốc thử

Chỉ được sử dụng các thuốc thử và nguyên vật liệu từ các nhà cung cấp được phê duyệt đáp ứng yêu cầu về tài liệu và thông số kỹ thuật… Nguyên vật liệu và thuốc thử phải đáp ứng các yêu cầu pháp lý cho các vật dụng y tế. Quy trình quản lý đối với nguyên vật liệu, thuốc thử phải xác định các tiêu chí kỹ thuật chấp nhận đối với bất kỳ yếu tố nào có thể ảnh hưởng đến chất lượng của các thành phần máu. Hồ sơ tiếp nhận các nguyên vật liệu quan trọng phải chỉ rõ các tiêu chí kỹ thuật và tên người tiếp nhận.

6.2. Tiếp nhận và biệt trữ

Kiểm tra sự phù hợp (ví dụ, có giấy chứng nhận chất lượng, ngày hết hạn, số lô, các sai lỗi) phải được thực hiện đối với hàng hoá tiếp nhận để xác nhận rằng chúng đáp ứng với đơn hàng và các tiêu chí kỹ thuật. Nếu bao chứa bị hư hỏng phải kiểm tra cẩn thận để phát hiện nguyên vật liệu có thể bị ảnh hưởng. Nguyên vật liệu thiết yếu được chuyển đến (như dung dịch vô trùng, hệ thống túi máu và thuốc thử xét nghiệm) phải được biệt trữ ngay về thực thể hoặc hành chính sau khi tiếp nhận, cho đến khi chúng được phép sử dụng. Trong trường hợp tình trạng biệt trữ thực hiện bằng việc lưu trữ trong khu vực riêng biệt, khu vực này phải được đánh dấu rõ ràng và việc tiếp cận nơi này hạn chế chỉ trong số nhân viên được ủy quyền. Khi nhãn được dán vào các thùng đựng chỉ dẫn tình trạng của chúng, việc sử dụng màu sắc khác nhau có thể là hữu ích. Bất kỳ hệ thống thay thế cho cách ly vật lý (ví dụ như một hệ thống máy tính) cũng phải đảm bảo tương đương về an ninh.

6.3. Sử dụng nguyên vật liệu sản xuất và thuốc thử xét nghiệm

Nguyên vật liệu thiết yếu phải được tiếp nhận và biệt trữ, sau đó đánh giá việc chấp nhận sử dụng. Sau khi quyết định chấp nhận, các nguyên vật liệu phải được người có thẩm quyền cho phép sử dụng trong hoạt động sản xuất. Chấp nhận sử dụng thực tế có thể được thực hiện bởi người có thẩm quyền hoặc theo chỉ dẫn của hệ thống máy tính được thẩm định. Tiêu chuẩn tối thiểu cho việc

chấp nhận sử dụng là phải có Giấy chứng nhận hoặc hồ sơ tương đương của nhà sản xuất và chứa đầy đủ thông tin để xác định việc chấp nhận. Tương tự như vậy, mỗi lô mới của bộ dụng cụ xét nghiệm phải được đánh giá bởi phòng xét nghiệm để kiểm tra việc tuân thủ các tiêu chuẩn hoạt động xác định trước khi chấp nhận sử dụng cho xét nghiệm hàng ngày.

Các nhà sản xuất nguyên vật liệu vô trùng (ví dụ như hệ thống túi máu, dung dịch chống đông) phải cung cấp một giấy chứng nhận lưu hành cho mỗi lô sản phẩm. Cơ sở cung cấp máu phải xác định tiêu chí bằng văn bản chấp nhận giấy chứng nhận và phải bao gồm tối thiểu tên của nguyên vật liệu, nhà sản xuất, phù hợp với các yêu cầu liên quan (ví dụ, dược điển hoặc quy định về vật dụng y tế) và khẳng định rằng vật liệu vô trùng và không có chất pyrogen .

6.4. Lưu trữ

Vật liệu và thuốc thử phải được lưu trữ theo các điều kiện xác định bởi nhà sản xuất và theo một cách thức cho phép phân biệt theo lô và thứ tự bảo quản. Lưu trữ và sử dụng phải làm theo nguyên tắc FEFO (hết hạn trước phải được sử dụng trước) và nguyên tắc FIFO (nhập vào kho trước phải được sử dụng trước).

Nơi điều kiện về nhiệt độ được yêu cầu, phải đảm bảo, kiểm tra và giám sát thường xuyên.

6.5. Truy xuất nguồn gốc nguyên liệu và thuốc thử

Hồ sơ kiểm kê phải được lưu giữ để truy xuất nguồn gốc. Các hồ sơ phải ghi nhận lô nguyên vật liệu hoặc thuốc thử đã được sử dụng cho tiếp nhận, xử lý hoặc xét nghiệm các đơn vị máu hoặc các thành phần máu. Hồ sơ kiểm kê nguyên vật liệu quan trọng như nhãn hiến máu với số sêri phải được kiểm tra chặt chẽ để tránh lẫn lộn hoặc nhầm do nhãn dư thừa không được kiểm soát.

6.6. Quản lý nhà cung cấp/người bán hàng

Tất cả các nguyên liệu và thuốc thử có liên quan đến chất lượng sản phẩm phải được mua hoặc tiếp nhận chỉ từ các nhà cung cấp đủ điều kiện. Mối quan hệ giữa hai bên (hợp đồng giữa người cung cấp và người tiếp nhận) phải được xác định trong hợp đồng. Cơ sở cung cấp máu là người giao hợp đồng chịu trách nhiệm việc đánh giá năng lực các nhà cung cấp (bên nhận hợp đồng).

Quy trình ký kết hợp đồng bao gồm:

- Xác nhận chất lượng trước khi trao hợp đồng để đảm bảo rằng các nhà cung cấp đáp ứng các nhu cầu của tổ chức và tuân thủ theo các yêu cầu GMP;

- Thiết lập tiêu chí kỹ thuật phù hợp để xác định đầy đủ chất lượng của dịch vụ, hàng hoá;

- Kiểm tra hàng hóa nhận được để khẳng định đáp ứng các tiêu chí kỹ thuật;

- Kiểm tra để đảm bảo rằng hàng hóa khi sử dụng tiếp tục đáp ứng tiêu chí kỹ thuật;

- Thông báo những thay đổi so với yêu cầu từ một trong hai bên trước khi thực hiện bất kỳ thay đổi nào có thể ảnh hưởng đến chất lượng các dịch vụ hoặc hàng hóa được cung cấp;

- Thường xuyên liên lạc với nhà cung cấp để giúp hiểu và giải quyết các vấn đề.

7. Sản xuất

7.1. Đăng ký hiến máu

Sau khi có mặt tại cơ sở máu, người hiến máu phải xác nhận bản thân bằng cách nêu rõ họ tên, địa chỉ, ngày tháng năm sinh của họ. Mỗi người hiến máu cũng phải cung cấp bằng chứng về nơi ở thường trú, bao gồm số điện thoại phù hợp, để có thể liên lạc sau khi hiến máu, nếu cần.

Bằng chứng chứng minh cá nhân có ảnh - như chứng minh nhân dân, hộ chiếu hoặc giấy phép lái xe - phải được cung cấp, đặc biệt là trong trường hợp người hiến máu lần đầu. Kiểm tra cẩn thận về danh tính của người hiến máu phải được lặp đi lặp lại trước mỗi bước có liên quan đến chất lượng của sản phẩm và sự an toàn của người hiến máu, ít nhất là trước khi khám tuyển người hiến máu và chọc tĩnh mạch.

Nếu sử dụng cơ sở dữ liệu điện tử để lưu giữ thông tin người hiến máu, phải thực hiện việc kiểm tra kép hoặc một phương pháp thẩm định khác để khẳng tính chính xác của thông tin nhập liệu bằng tay.

7.2. Lựa chọn người hiến máu

Máu và thành phần máu phải được lấy từ người hiến máu khỏe mạnh được lựa chọn cẩn thận theo một quy trình có hệ thống và được thẩm định bao gồm đánh giá sức khỏe của người hiến, lịch sử hành vi quan hệ xã hội (bộ câu hỏi dành cho người hiến máu) và kiểm tra y tế. Việc đánh giá và kết quả các xét nghiệm sàng lọc bệnh lây truyền, phải đảm bảo người hiến máu không gây tăng nguy cơ lây nhiễm trước khi phân phối máu cho người nhận. Cơ quan quản lý quốc gia có vai trò chủ chốt trong việc thiết lập khuôn khổ hài hoà cho bộ tiêu chí lựa chọn người hiến máu, có tính đến loại sản phẩm, những nguy cơ lây nhiễm có liên quan và các dữ liệu dịch tễ học về tần xuất nhiễm bệnh ở trong nước. Việc xem xét các số liệu tổng hợp có thể được sử dụng trong việc xây dựng các tiêu chí lựa chọn người hiến máu. Cơ quan quản lý quốc gia phải góp

phần trong quy trình quyết định tiêu chuẩn lựa chọn người hiến máu và quy trình xét nghiệm đơn vị máu.

Cơ quan quản lý và tổ chức nghề nghiệp có các quy định tương ứng được công bố và khuyến nghị về các tiêu chí lựa chọn người hiến máu toàn phần và các thành phần máu (ví dụ, Hội đồng châu Âu có *Hướng dẫn hoạt động điều chế, sử dụng và đảm bảo chất lượng các thành phần máu*) có thể được dùng làm tài liệu tham khảo. Tài liệu hướng dẫn xác định các điểm kiểm soát trọng yếu phải được xem xét khi điều chế máu và các thành phần máu.

Việc hiến máu phải được thực hiện thông qua hệ thống tiếp nhận người hiến máu thường xuyên và lặp lại. Tiếp nhận máu từ người hiến thường xuyên và người hiến máu lặp lại có một vai trò quan trọng trong việc đảm bảo có được thông tin y tế đầy đủ về người hiến máu nhằm phát hiện các yếu tố nguy cơ tiềm năng.

7.2.1. Giám sát dịch tễ học quần thể người hiến máu

Đề bảo đảm an toàn lâu dài cho các thành phần máu, các cơ sở cung cấp máu phải duy trì giám sát dịch tễ liên tục quần thể người hiến máu. Mục tiêu của giám sát này là để biết càng chính xác càng tốt tỷ lệ lưu hành và tỷ lệ nhiễm mới và các xu hướng tương ứng của các chỉ số chỉ điểm lây nhiễm có liên quan đến sự an toàn của thành phần máu. Điều này cho phép có biện pháp đối phó thực hiện một cách kịp thời. Hệ thống này có thể thu thập dữ liệu dịch tễ học không chỉ ở cấp quốc gia/khu vực mà còn trong quần thể người hiến máu, cung cấp máu ở mỗi cơ sở trong phạm vi một quốc gia hay khu vực. Phải xem xét các mô hình đi lại của người hiến máu khi xem xét việc nhiễm các bệnh lây truyền (ví dụ như bệnh sốt rét, bệnh Chagas, vCJD, v.v).

Hơn nữa, các thông tin từ giám sát dịch tễ có thể được sử dụng:

- Trong quần thể người hiến máu của các trung tâm tiếp nhận máu khác nhau, để phát hiện sự khác biệt có thể gắn với sự khác biệt về chỉ số chỉ điểm virus trong quần thể người hiến máu;

- Để phát hiện sự khác biệt trong việc lựa chọn người hiến máu và các quy trình sàng lọc tại trung tâm tiếp nhận máu;

- Để phát hiện các xu hướng các chỉ số chỉ điểm lây nhiễm, có thể phản ánh một thay đổi về tỷ lệ nhiễm virus trong quần thể chung hay độ lệch có thể có trong việc lựa chọn người hiến máu hoặc quy trình sàng lọc tại các điểm tiếp nhận máu cụ thể;

- Để đánh giá sự phù hợp của bất kỳ biện pháp phòng ngừa như quy trình lựa chọn người hiến máu được củng cố, tiêu chí trì hoãn thêm, hoặc thực hiện các xét nghiệm sàng lọc để tránh nhiễm bẩn các thành phần máu.

Đơn vị máu từ người hiến máu lần đầu được sử dụng để điều chế thành phần máu, số liệu dịch tễ học trên nhóm người hiến máu cụ thể này phải được xem xét khi đánh giá nguy cơ đối với các bệnh lây truyền qua đường máu. Kinh nghiệm cho thấy rằng người hiến máu lần đầu, đôi khi trong đó có thể có người hiến máu để được xét nghiệm, có thể tạo thành một nhóm mà trong có nhiều khả năng nhiễm các chỉ số chỉ điểm virus lây truyền qua đường máu cao hơn so với các người hiến máu thường xuyên, là những người đã trải qua một quy trình lựa chọn và trì hoãn.

Khuyến khích thu thập và phân tích dữ liệu dịch tễ học tại các điểm tiếp nhận máu về HIV1/HIV2, viêm gan virus C (HCV) và virus viêm gan B (HBV) do có thể đại diện có tính hồi cứu tiền sử về những nguy cơ gây bệnh quan trọng liên quan đến các thành phần máu. Đây là trách nhiệm của cơ quan quản lý quốc gia để xác định liệu danh mục tiêu chuẩn này phải được sửa đổi hay phải bổ sung tiêu chí về các tác nhân lây nhiễm đang nổi lên, dựa trên cơ sở dịch tễ địa phương hay khu vực.

Đối với ba chỉ số chỉ điểm virus phải được kiểm soát hiện tại, chỉ phải ghi nhận, báo cáo và phân tích các kết quả dương tính đã được khẳng định (đó là mẫu có kết quả phản ứng lặp lại trong xét nghiệm sàng lọc và có kết quả dương tính ít nhất một xét nghiệm khẳng định).

7.2.2. Thông tin về người hiến máu

Những người hiến máu tiềm năng phải được thông báo (lý tưởng nhất là cả bằng lời nói và văn bản), điều này là cần thiết để trả lời những câu hỏi về tiền sử sức khỏe và hành vi cá nhân của họ để có thể xác định liệu họ có đủ điều kiện để hiến máu. Thông tin bằng văn bản có thể là một tờ rơi giải thích những nguy cơ lây nhiễm liên quan đến các sản phẩm máu và tác động của các hành vi xã hội có liên quan đến nguy cơ lây nhiễm hoặc yếu tố nguy cơ lây nhiễm. Thông tin này thường được cung cấp bởi bác sĩ hoặc bởi người có trình độ dưới sự giám sát trực tiếp của bác sĩ. Các thông tin phải giải thích rõ ràng các tiêu chí không đạt tiêu chuẩn để trì hoãn hiến máu hoặc hiến huyết tương. Điều quan trọng là đảm bảo rằng những người hiến máu tiềm năng phải hiểu rõ về những lý do hoãn lại việc hiến máu.

Các người hiến máu tiềm năng được yêu cầu ký vào một biểu mẫu đồng ý hiến máu, trong đó họ thừa nhận hiểu rõ về trách nhiệm đạo đức, pháp lý và nguy cơ có thể liên quan đến hiến máu, cũng như những biến chứng có thể xảy ra. Bản đăng ký đồng ý cũng phải có một tuyên bố rằng người hiến máu cho phép sử dụng máu, thành phần máu của họ dùng để truyền máu hoặc tiếp tục sản xuất.

Người hiến máu phải được thông báo để liên lạc với các cơ sở cung cấp máu nếu có một sự kiện bất ngờ xảy ra sau hiến máu, chẳng hạn như mắc bệnh hoặc phát hiện thông tin mới chưa được tiết lộ trong lúc kiểm tra sức khỏe.

7.2.3. Bảng câu hỏi và phỏng vấn

Việc đánh giá từng người hiến máu bằng phỏng vấn phải được thực hiện bởi người có đủ năng lực được đào tạo sử dụng bảng câu hỏi đã được thẩm định để đánh giá các tiêu chí lựa chọn người hiến máu với những câu hỏi trực tiếp, nếu cần. Để có được thông tin có liên quan và phù hợp về tiền sử y tế của người hiến máu (liên quan đến bệnh tật và sử dụng thuốc) và sức khỏe nói chung, người hiến máu phải xem xét, hoàn thành và ký vào bảng hỏi được xác định trước tùy theo loại người hiến máu (ví dụ, như người hiến máu lần đầu hoặc người hiến máu nhắc lại).

Bảng hỏi phải bao gồm các câu hỏi về tiền sử y tế người hiến máu, thói quen đi lại, hành vi nguy cơ, sử dụng thuốc và điều trị y tế khác. Phải hỗ trợ cung cấp một danh sách các quốc gia để người hiến máu hoàn thành các câu hỏi liên quan đến nơi cư trú hoặc đi du lịch trước đây.

Tương tự như vậy, một danh sách các loại thuốc có thể gây nguy cơ cho người nhận hoặc có thể là dấu hiệu của sức khỏe kém ở người hiến máu. Cơ quan quản lý quốc gia có thể cung cấp danh sách đuợc yêu cầu như vậy.

Các câu hỏi phải được soạn thảo theo cách mà người hiến máu có thể dễ dàng tự nhận định được sức khỏe của họ. Bảng hỏi có thể được sử dụng nhiều cách khác nhau, như:

- Một người đọc câu hỏi cho người hiến máu và ghi lại các câu trả lời;
- Người hiến máu tự đọc các câu hỏi và ghi lại các câu trả lời;
- Những câu hỏi bằng văn bản hiện trên màn hình máy tính và người hiến máu trả lời câu hỏi;
- Bằng máy tính đọc các câu hỏi cho người hiến máu và người hiến máu ghi các câu trả lời;
- Bằng các phương pháp khác được thẩm định có thể đảm bảo rằng người hiến máu hiểu câu hỏi, biết cách trả lời đầy đủ câu hỏi và biết cách ghi lại các trả lời.

Phải có mối liên kết giữa người hiến máu, bảng hỏi người hiến máu và các thành phần máu đã thu nhận. Sau khi xem xét tiền sử người hiến máu, các thành phần đã thu thập phải được xác định thông qua mối liên kết giữa sản phẩm với tiền sử sức khỏe, nhưng đảm bảo tính bảo mật cho người hiến máu. Các sản phẩm phải được xác định bởi mã số hiến máu duy nhất gắn với tên người hiến máu, nhưng thông tin trên nhãn sản phẩm không được gắn tên người hiến máu,

ngoại trừ theo yêu cầu của Cơ quan quản lý quốc gia trong trường hợp như hiến máu tự thân.

Sau khi đọc các thông tin dành cho người hiến máu và/ hoặc trả lời các câu hỏi, người hiến máu có nguy cơ mắc bệnh lây truyền nhiễm qua đường máu phải được tự trì hoãn tự nguyện và bảo mật. Tự trì hoãn bí mật như vậy phải có thể thực hiện cả sau khi hiến máu (ví dụ như bằng điện thoại). Phải có cách thức ghi lý do tự trì hoãn và quyết định của nhân viên y tế về việc trì hoãn hiến máu tạm thời hoặc vĩnh viễn. Những hồ sơ này phải được lưu giữ đối với tất cả hồ sơ khám tuyển người hiến máu theo cách thức ổn định.

Định danh và các thông tin về người hiến máu, phỏng vấn khám tuyển chọn người hiến máu và đánh giá người hiến máu phải thực hiện trước mỗi lần hiến máu. Cơ sở nhà cửa và bố trí của cơ sở cung cấp máu (hoặc đơn vị lấy máu lưu động) phải duy trì bảo mật đầy đủ trong các cuộc phỏng vấn người hiến máu và quy trình lựa chọn nhằm khuyến khích người đăng ký hiến máu trả lời câu hỏi về hành vi của cá nhân hoặc riêng tư; nếu không, có thể ảnh hưởng đến an toàn của việc hiến máu.

Các khoảng tối thiểu giữa hai lần hiến máu phải được xác định và phải được kiểm tra hoặc xem xét sự phù hợp với khoảng thời gian nghỉ trước mỗi lần hiến máu.

7.2.4. Chính sách trì hoãn và tiêu chí trì hoãn

Là một phần của quy định ở cơ sở cung cấp máu, phải xác định rõ, công bố công khai và lồng ghép trong các tài liệu, thông tin cho người hiến máu và các quy trình của cơ sở một danh mục tiêu chí trì hoãn tạm thời hoặc vĩnh viễn áp dụng cho người hiến máu tiềm năng. Phải xác định bất kỳ lý do trì hoãn nào trong quá khứ, để có thể quyết định chấp nhận việc hiến máu vào thời điểm hiện tại. Người hiến máu bị trì hoãn phải được thông báo về lý do trì hoãn, được tư vấn để không hiến máu ở nơi khác trong thời gian bị trì hoãn và có thể thông báo, chia sẻ lý do trì hoãn với các chuyên gia y tế khác hoặc các cơ quan chính phủ, theo khuyến cáo cơ quan quản lý quốc gia hoặc các yêu cầu pháp lý khác.

Cả tiêu chuẩn chấp nhận và trì hoãn hiến máu phải được quy định bởi Cơ quan quản lý quốc gia và phải được áp dụng trên toàn quốc. Cơ quan quản lý quốc gia phải củng cố các tiêu chí quốc gia như vậy trong phạm vi vai trò thiết lập, thực hiện các quy định quốc gia có hiệu quả.

Các ví dụ về các tiêu chí chủ yếu về trì hoãn vĩnh viễn thường có trong các quy định quốc tế bao gồm:

- Có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm mắc các bệnh lây truyền qua đường máu chẳng hạn như nhiễm cấp tính hoặc mạn tính với HIV, HCV hoặc

HBV (ở một số khu vực, người hiến máu với nồng độ cao anti-HBs có thể chấp nhận hiến máu);

- Quá khứ hoặc hiện tại tiêm chích ma tuý;

- Nhiễm trùng dai dẳng do vi khuẩn hoặc do đơn bào.

Các tiêu chí trì hoãn vĩnh viễn hay tạm thời khác, có thể bao gồm:

- Có quan hệ tình dục đồng giới giữa nam giới;

- Người có tham gia mại dâm, cả nam hoặc nữ;

- Người mắc bệnh hemophilia hoặc các thiếu hụt yếu tố đông máu khác;

- Người có quan hệ tình dục với bất kỳ đối tượng nào kể trên hoặc đối tượng có thể có các yếu tố nguy cơ nêu trên;

- Vàng da trong vòng 12 tháng trước khi hiến máu, vì đây có thể là một dấu hiệu lâm sàng của viêm gan A, B, C;

- Truyền máu, thành phần máu, sản phẩm huyết tương, sản phẩm trị liệu tế bào hoặc ghép mô có nối mạch máu trong vòng 12 tháng trước hiến máu, do truyền máu và cấy ghép là những yếu tố nguy cơ với tất cả các bệnh lây truyền qua đường máu;

- Tiếp xúc với máu của người khác, bao gồm bị vô tình đâm kim 12 tháng trước khi hiến;

- Xăm mình, tạo sẹo, xỏ lỗ tai hoặc châm cứu trong 12 tháng trước khi hiến máu (do những điều này có thể lây truyền các bệnh do virus), trừ khi bằng chứng rõ ràng rằng nó đã được thực hiện trong điều kiện vô trùng;

- Các yếu tố nguy cơ nhiễm virus Human T-cell lymphotropic (HTLV);

- Các yếu tố nguy cơ lây nhiễm bệnh sốt rét (ví dụ, du lịch ở các nước có tỷ lệ mắc cao);

- Tiền sử gia đình được khẳng định mắc bệnh CJD;

- Bị giam giữ dài hơn ba ngày trong vòng 12 tháng trước khi hiến máu.

Phải có sẵn một quy trình cụ thể cho nhân viên được đào tạo khi thực hiện khôi phục việc hiến máu ở người bị trì hoãn tạm thời. Phải xác định tiêu chí trì hoãn đó chỉ là tạm thời (chừng nào yếu tố nguy cơ còn tồn tại), nhưng chỉ có thể khôi phục sau khi có kiểm tra bổ sung với người hiến máu hoặc đảm bảo rằng đã quá thời hạn trì hoãn. Cơ quan quản lý quốc gia có thể đề nghị hoặc xác định tiêu chí và thời gian trì hoãn khác nhau, ví dụ như khi thực hiện xét nghiệm NAT cho những virus có liên quan.

7.2.5. Khám lâm sàng, tiêu chuẩn sức khoẻ hiến máu và việc chấp nhận người hiến máu

Khám sức khỏe thực thể phải được thực hiện bởi bác sĩ được cấp phép theo một quy định thiết lập trước khi hiến máu lần đầu và trước mỗi lần hiến máu tiếp theo sau đó và cả trong trường hợp chương trình đặc biệt gạn tách apheresis đều đặn. Tùy thuộc quy định quốc gia thiết lập bởi Cơ quan quản lý quốc gia, việc khám lâm sàng có thể được thay thế bởi bác sĩ có học vấn và được đào tạo phù hợp dưới sự giám sát của một bác sĩ có giấy phép. Thông thường, sau khi tham khảo ý kiến với trung tâm máu, Cơ quan quản lý quốc gia quyết định tiêu chuẩn sức khoẻ và giới hạn chấp nhận được khi khám lâm sàng - chẳng hạn như đo hemoglobin, huyết áp, cân nặng, tuổi tác, nhịp tim và nhiệt độ, hoặc bất kỳ tiêu chí nào khác được xem là liên quan đến sự an toàn của máu, thành phần máu hoặc các người hiến máu.

Cơ sở cung cấp máu phải có sẵn văn bản quy trình thao tác chuẩn dựa trên tiêu chí chấp nhận/trì hoãn có liên quan để kiểm soát việc chấp nhận hiến máu và các tiêu chí trì hoãn, phù hợp với Cơ quan quản lý quốc gia. Những phát hiện bất thường gặp ở người hiến máu phải được chuyển đến các bác sĩ có trách nhiệm quyết định cuối cùng về điều kiện của người hiến máu trên cơ sở kiến thức y học hiện hành và quy định quốc gia. Nếu bác sĩ có bất kỳ nghi ngờ gì về điều kiện của người hiến máu, người hiến máu phải bị trì hoãn.

Phải có sẵn một hệ thống quản lý bằng máy tính phù hợp (nếu không, sử dụng một hệ thống thủ công) cho các hồ sơ hiến máu (bao gồm cả tiền sử y tế và tình trạng sức khỏe) và đảm bảo mục đích truy xuất nguồn gốc của tất cả các lần hiến máu. Những thông tin này cung cấp tình trạng tiền sử sức khỏe của người hiến máu, bao gồm việc trì hoãn tạm thời trước đó và góp phần tăng cường sự giám sát về việc hiến máu có thể tạo ra nguy cơ đến chất lượng và an toàn của các thành phần máu.

Hồ sơ phải được lưu giữ cho từng hoạt động liên quan đến việc lựa chọn người hiến máu. Hồ sơ phải phản ánh quyết định chấp nhận người hiến máu, có xem xét đến tiền sử y tế, lịch sử trì hoãn người hiến máu, các khoảng thời gian giữa các lần hiến, các câu trả lời trong phỏng vấn hoặc câu hỏi và kết quả của việc kiểm tra lâm sàng. Việc từ chối người hiến máu và lý do trì hoãn phải được ghi lại. Người phỏng vấn có thẩm quyền phải ký biên bản tuyển chọn người hiến máu và đánh giá cuối cùng về sự phù hợp của người hiến máu.

Như với tất cả các bước sản xuất khác theo GMP, tuyển chọn người hiến máu và quy trình chấp nhận phải luôn được tuân thủ với phương pháp được xác nhận. Bất kỳ sai lệch so với các quá trình và quy trình đã thiết lập có thể gây ra

các sản phẩm không đáp ứng tiêu chí kỹ thuật, bởi vậy sản phẩm đó được coi là không phù hợp và không được cho phép lưu hành để phân phối.

7.3. Lấy máu

7.3.1 Tiếp nhận máu toàn phần

Người hiến máu phải được xác nhận danh tính (bằng một phương pháp như kiểm tra tên và ngày tháng năm sinh) ngay trước khi chọc tĩnh mạch. Ngoài ra trước khi chọc tĩnh mạch, phải kiểm tra để đảm bảo rằng các túi lấy máu được sử dụng không bị hư hỏng hoặc bị nhiễm bẩn và thích hợp cho mục đích lấy máu. Độ ẩm hoặc sự đổi màu bất thường cho thấy một khiếm khuyết và trong trường hợp này, phải loại bỏ túi lấy máu đó. Một cuộc điều tra phải được tiến hành để đánh giá mức độ của vấn đề và hành động khắc phục thích hợp phải được thực hiện. Các túi lấy máu phải được sử dụng phù hợp theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Phải có sẵn quy trình khử trùng tay, vệ sinh cá nhân thích hợp và phải được thực hiện bởi các nhân viên trước mỗi lần lấy máu.

Một quy trình chuẩn hóa và được thẩm định cho việc xử lý da nơi chọc ven phải được thực hiện bằng cách sử dụng biện pháp khử trùng thích hợp và phải để khô tùy thuộc vào loại chất khử trùng. Thời hạn sử dụng của các chất khử trùng phải được kiểm tra. Nếu chai đựng được tái sử dụng, chúng phải được vệ sinh trước khi được nạp lại. Ngày sản xuất và ngày mở lọ chất khử trùng phải được ghi trên nhãn. Vùng da xử lý sau khi khử trùng không được đụng đến cho đến trước khi chọc kim. Phải cẩn thận không đè lên hoặc nói chuyện phía trên mặt da được khử trùng.

Mẫu máu xét nghiệm phải được thu nhận vào thời điểm lấy máu trong mỗi lần hiến máu. Quy trình phải được thiết kế để giảm thiểu nguy cơ nhiễm vi khuẩn cho đơn vị máu, chẳng hạn như lấy ít nhất 10 ml máu đầu tiên vào ống nghiệm để xét nghiệm. Phải có biện pháp để giảm thiểu sự hư hỏng mẫu, như làm lạnh mẫu theo hướng dẫn của nhà sản xuất ống mẫu hoặc bộ sinh phẩm xét nghiệm. Quy trình ghi nhãn mẫu máu phải gồm các bước (như ghi nhãn các ống ở ghế lấy máu) để ngăn chặn việc lấy sai mẫu. Các mẫu thử phải được dán nhãn ngay để liên kết người hiến máu, các mẫu và các thành phần máu mà không vi phạm tính riêng tư của người hiến máu.

Ngay sau khi quá trình lấy máu bắt đầu, trộn đều máu với chất chống đông máu để đảm bảo tránh những nguy cơ hoạt hóa dòng thác đông máu. Túi lấy máu phải trộn nhẹ nhàng theo chu kỳ đều đặn. Việc lắc túi máu có thể được thực hiện bằng cách sử dụng cân lắc trộn liên tục tự động hoặc bằng cách lắc thủ công định kỳ đơn vị tiểu cầu ít nhất 90 giây mỗi lần. Việc lấy một đơn vị máu toàn phần tiêu chuẩn phải đạt được trong vòng 12-15 phút (tùy thuộc vào thành

phần máu được điều chế sau này), do thời gian kéo dài dẫn đến hoạt hóa các yếu tố đông máu và các thành phần tế bào máu.

Hồ sơ phải được lưu giữ theo từng hoạt động liên quan đến việc hiến máu, trong đó có việc xác định người thực hiện chọc tĩnh mạch. Hồ sơ cũng phải ghi nhận bất kỳ lần hiến máu không thành công, phản ứng phụ hoặc sự kiện bất thường nào.

Thời gian lấy máu tối đa đối với sự chấp nhận đơn vị máu để điều chế thành phần máu phải được xác định và kiểm soát. Lần lấy máu vượt quá khoảng thời gian tối đa phải được ghi lại và đơn vị máu đó không điều chế thành phần máu.

Các đoạn dây của túi lấy máu phải được hàn từ đầu đến cuối càng gần túi máu càng tốt và sau đó loại bỏ.

Một hệ thống mã số hiến máu duy nhất phải được sử dụng để định danh người hiến máu và đơn vị máu có liên quan, tất cả các thành phần liên quan, các mẫu máu và hồ sơ, cũng như liên kết đơn vị máu này với đơn vị máu khác.

Khi hiến máu xong, tất cả hồ sơ, túi máu và mẫu xét nghiệm phải được kiểm tra về mã số đơn vị máu hiến. Nhãn có mã số hiến máu chưa được sử dụng phải được loại bỏ bằng quy trình có kiểm soát. Phải có sẵn quy trình loại trừ nhận dạng sai. Sau khi lấy máu, túi máu phải được xử lý theo cách duy trì chất lượng của máu (xem phần 9.4.3.1).

Phải có sẵn quy trình thao tác chuẩn trong đó mô tả các hành động được thực hiện sau lần hiến không thành công. Phải xác định cách xử lý các hồ sơ được dán nhãn và các tình huống mà có thể thực hiện lần chọc tĩnh mạch thứ hai.

Như với các bước khác của sản xuất GMP, quy trình lấy các sản phẩm của người hiến máu phải được luôn tuân theo bằng cách sử dụng các phương pháp đã thẩm định. Bất kì sai lệch nào từ các quá trình và quy trình đã thiết lập này có thể làm cho sản phẩm không đáp ứng tiêu chí kỹ thuật và do đó sản phẩm như vậy phải được coi là sản phẩm không phù hợp và không được xuất xưởng để phân phối.

7.3.2. Tiếp nhận máu gạn tách apheresis

Bằng quy trình tự động, máu toàn phần được lấy từ người hiến máu, trộn với chất chống đông máu và chảy qua một thiết bị gạn tách tự động. Các thành phần máu được tách ra và các thành phần khác của máu được truyền trả lại người hiến máu trong một loạt các chu kỳ lấy/tách và truyền lại. Các thông số hoạt động của hệ thống chiết tách phải được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị và phù hợp với các yêu cầu an toàn của Cơ quan quản lý quốc gia. Nói chung, các chất chống đông máu - thường là dung dịch sodium citrate 4% hay chống đông ACD-A - được phối hợp theo một tỷ lệ xác định giữa chất chống đông và

máu. Thể tích các thành phần máu lấy từ người hiến máu trong một quy trình và trong một khoảng thời gian phải được quy định bởi các chính sách nội bộ dựa trên kiến thức y tế hiện tại và các quy định quốc gia theo Cơ quan quản lý quốc gia. Số chu kỳ lấy/tách và truyền lại cho từng người hiến máu phụ thuộc vào tổng thể tích thành phần máu được thu hoạch. Để xác định số chu kỳ được thực hiện, các thiết bị phải lập trình với dữ liệu đầu vào như trọng lượng người hiến, chiều cao và giá trị hemoglobin, số lượng tiểu cầu trước hiến máu nếu cần thu thập tiểu cầu. Thời gian cần thiết cho quy trình hiến máu tùy thuộc vào số chu kỳ. Phải có bác sĩ được đào tạo đầy đủ phải trong khi chiết tách.

Quy trình chiết tách máu phải được luôn tuân thủ và với các phương pháp được thẩm định. Bất kỳ sai lệch nào so với các quy trình có thể dẫn đến các sản phẩm không đáp ứng thông số kỹ thuật và do đó chúng phải được coi là sản phẩm không phù hợp và không được lưu hành để phân phối.

7.3.3. An toàn cho người hiến máu

Tất cả các biện pháp phải được thực hiện để tránh bất cứ điều gì có thể ảnh hưởng xấu đến người hiến máu trước, trong và sau khi hiến máu. Phải đặc biệt chú ý để tránh những nguy cơ tiềm tàng lây truyền bệnh hoặc nhiễm trùng trong hiến máu và quy trình lấy mẫu.

Người hiến máu phải được hướng dẫn sau hiến liên quan đến giai đoạn phục hồi, chẳng hạn như việc hạn chế các hoạt động nhất định trong một thời gian, uống nhiều nước hơn bình thường và đảm bảo ăn một cách thích hợp sau khi hiến máu. Người hiến máu phải được tư vấn để hạn chế các hoạt động như nâng vác nặng, điều hành các thiết bị lớn và hoạt động gắng sức trong một khoảng thời gian cho đến khi khối lượng máu của họ đã hồi phục. Người hiến máu cũng phải được cung cấp các thông tin về cách để được tư vấn y tế nếu họ gặp phản ứng bất lợi ở người hiến máu sau khi rời khỏi cơ sở hiến máu.

Người hiến máu phải được theo dõi trong suốt quá trình lấy máu hoặc thành phần máu. Nhân viên phải được đào tạo để hỗ trợ thích hợp người hiến máu trong trường hợp có bất kỳ phản ứng bất lợi nào. Người hiến máu phải được giám sát sau khi hiến máu (ví dụ trong 15 phút hoặc hơn) trước khi rời cơ sở hiến máu và phải được cung cấp nước giải khát thay thế dịch cơ thể bị mất. Nếu có yêu cầu về y tế, nước uống có thể được cung cấp cho người hiến máu trong khi hiến máu. Người hiến máu phải được theo dõi các phản ứng dự kiến cho đến khi chắc chắn rằng họ cảm thấy khỏe và không phải được chăm sóc. Phải chăm sóc ngay lập tức cho người hiến máu nếu họ có phản ứng phụ. Thông tin liên quan đến phản ứng của người hiến máu, quy trình theo dõi và xu hướng tiến triển của phản ứng phải được đánh giá về số lượng, loại, mức

độ nghiêm trọng của các phản ứng. Thông tin này phải được sử dụng để cải thiện an toàn người hiến máu.

7.4. Điều chế thành phần máu

Chất lượng của các thành phần máu được đảm bảo bằng cách kiểm soát tất cả các giai đoạn của sản xuất, bao gồm xác định người hiến máu, hiến máu, tách thành phần, dán nhãn, lưu trữ, đóng gói và chuyển phát. Quy trình thao tác chuẩn phải mô tả chi tiết kỹ thuật các vật liệu có ảnh hưởng đến chất lượng các thành phần máu cuối. Đặc biệt, phải có tiêu chí kỹ thuật cho máu và thành phần máu (các thành phần trung gian và cuối cùng), vật liệu ban đầu, các dung dịch bổ sung, vật liệu đóng gói (túi) và thiết bị.

Các quy trình thao tác chuẩn điều chế thành phần máu phải được tuân thủ mọi lúc bằng cách sử dụng các phương pháp được thẩm định. Bất kỳ sai lệch nào so với những quá trình và quy trình được thiết lập có thể làm cho sản phẩm không đáp ứng thông số kỹ thuật và các sản phẩm như vậy phải được coi là sản phẩm không phù hợp và không được lưu hành để phân phối.

7.4.1. Nguyên liệu ban đầu

Các nguyên liệu ban đầu để điều chế thành phần máu là máu hiến từ người hiến máu phù hợp. Điều kiện bảo quản, vận chuyển và thời gian trước khi chế biến là yếu tố góp phần vào chất lượng sản phẩm. Sự chậm trễ trong việc điều chế hoặc các điều kiện không thích hợp của lưu trữ hoặc vận chuyển có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng của sản phẩm cuối cùng. Máu và thành phần máu phải được thực hiện trong điều kiện có kiểm soát, được thẩm định càng sớm càng tốt sau khi chọc tĩnh mạch.

Đơn vị máu và mẫu máu phải được vận chuyển đến nơi xử lý phù hợp với các quy trình để đảm bảo nhiệt độ hằng định được phê duyệt và lưu giữ an toàn. Điều này đặc biệt quan trọng khi máu được vận chuyển từ các điểm tiếp nhận ở xa.

Vận chuyển sản phẩm ở nhiệt độ thích hợp và giám sát nhiệt độ là rất quan trọng để đảm bảo chất lượng tối ưu. Một cách để đảm bảo nhiệt độ sản phẩm là sử dụng phương pháp đóng gói được thẩm định để giữ máu trong giới hạn nhiệt độ yêu cầu. Phải có dữ liệu được thẩm định để chứng minh rằng phương thức vận chuyển duy trì máu trong phạm vi nhiệt độ quy định suốt thời gian vận chuyển. Ngoài ra, các máy ghi nhiệt độ cầm tay có thể được dùng để ghi lại nhiệt độ trong quá trình vận chuyển máu đến địa điểm xử lý. Trường hợp máu không được vận chuyển bởi các bản thân các cơ sở cung cấp máu, trách nhiệm của các công ty vận tải phải được xác định rõ ràng và đánh giá định kỳ phải được tiến hành để đảm bảo sự tuân thủ.

7.4.2. Phương pháp sản xuất

Thành phần máu có thể được điều chế sử dụng bước ly tâm tiếp theo tách các thành phần, bằng cách sử dụng phương pháp điều chế được thẩm định, hoặc bằng kỹ thuật chiết tách trong khi lấy máu.

Mặc dù việc sử dụng các hệ thống kín được khuyến khích cho tất cả các bước trong điều chế thành phần máu, các hệ thống hở có thể đặc biệt cần thiết thực hiện trong một môi trường được thiết kế đặc biệt để giảm thiểu nguy cơ nhiễm khuẩn. Khi hệ thống mở được sử dụng, phải cẩn trọng khi thực hiện quy trình vô trùng.

Trường hợp các thiết bị nối vô trùng được sử dụng để duy trì chức năng như hệ thống kín, chúng phải được sử dụng một cách chính xác theo quy trình được thẩm định. Các mối hàn phải được kiểm tra đảm bảo mối nối phù hợp và thẩm định tính toàn vẹn.

Các thiết bị quan trọng được sử dụng cho việc điều chế các thành phần máu phải có thể được truy xuất đến hồ sơ sản xuất tương ứng.

7.4.2.1. Ly tâm

Các thông số ly tâm (tốc độ vòng phút, nhiệt độ, thời gian, khả năng tăng tốc, giảm tốc) rất quan trọng đối với các thành phần máu và đặc trưng cho các thành phần cụ thể. Những tiêu chí quan trọng phải được xác định trên cơ sở dữ liệu thẩm định chứng minh rằng quy trình luôn tạo ra các sản phẩm có chất lượng. Đối với mỗi lần vận hành, hồ sơ ly tâm phải xác minh người vận hành và khẳng định rằng quá trình ly tâm được thực hiện theo tiêu chí kỹ thuật.

7.4.2.2. Tách thành phần máu

Sau khi ly tâm, hệ thống túi được lấy ra từ máy ly tâm và đặt vào một bàn ép huyết tương hoặc hệ thống tách thành phần máu. Các lớp thành phần máu khác nhau (tế bào hồng cầu, tiểu cầu, huyết tương) phải được chuyển vào các túi vệ tinh trong hệ thống kín, theo cách thiết kế tối ưu hóa việc thu thập các thành phần mong muốn trong khi giảm thiểu việc lẫn các thành phần khác.

Ngoài ra, các thành phần máu có thể được tách ra trong kỹ thuật chiết tách (xem mục 9.3.2.).

7.4.2.3. Đông lạnh

Đông lạnh là một bước xử lý quan trọng có ảnh hưởng đến chất lượng, đặc biệt là huyết tương. Tốc độ xảy ra tiền đông lạnh và nhiệt độ lõi đều được coi là thông số quan trọng. Đông lạnh nhanh huyết tương giúp ngăn ngừa hoặc làm giảm sự mất mát của các thành phần quan trọng như yếu tố VIII trong huyết tương đông lạnh điều chế từ máu toàn phần hoặc thu được bằng gạn tách.

Một hệ thống phải có sẵn để đảm bảo rằng huyết tương đông lạnh đến nhiệt độ lõi cụ thể trong thời gian giới hạn, lưu ý rằng tốc độ đông lạnh sẽ bị ảnh hưởng bởi các loại bình chứa huyết tương, thiết bị đông lạnh và kiểu đông lạnh, cũng như thể tích của huyết tương. Thẩm định quy trình đông lạnh phải xem xét các kịch bản trường hợp xấu nhất, xem xét cả tải trọng tối thiểu, tối đa và vị trí trong tủ đông lạnh. Ghi nhiệt độ các đơn vị huyết tương và thời gian đông lạnh trong quy trình đông lạnh cho phép đánh giá khả năng đông lạnh của thiết bị và đảm bảo một quy trình làm lạnh tiêu chuẩn hóa. Phải có sẵn nghiên cứu thẩm định và phải chứng minh rằng nhiệt độ của một túi huyết tương đông lạnh đạt đến nhiệt độ bảo quản đề xuất theo các tiêu chí kỹ thuật. Như đã nêu ở trên, mục đích là đạt được đông lạnh nhanh chóng và sau đó giảm thiểu sự thay đổi nhiệt độ trong huyết tương đông lạnh.

Đông lạnh các thành phần tế bào như hồng cầu hoặc liệu pháp tế bào phải thực hiện theo một quy trình xác định, được thẩm định đảm bảo sự phục hồi và khả năng tồn tại của các sản phẩm tế bào trong các bước tan đông và các bước điều chế cuối cùng.

7.4.2.4. Giảm bạch cầu

Máu toàn phần có thể được lọc để giảm bạch cầu trước khi ly tâm. Lọc máu toàn phần làm giảm lượng tiểu cầu và bạch cầu tồn dư trong các chế phẩm huyết tương và khối hồng cầu. Ngoài ra, các thành phần máu (ví dụ, khối hồng cầu, khối tiểu cầu) có thể được lọc sau khi tách. Việc thực hiện bất kỳ quy trình giảm bạch cầu bằng lọc hoặc kỹ thuật ly tâm đặc biệt phải được thẩm định cẩn thận có xem xét các quy định quốc gia liên quan.

Ngoài đặc tính của hệ thống lọc, kết quả cuối cùng của lọc còn bị ảnh hưởng bởi nhiều thông số của quy trình lọc (ví dụ, tốc độ dòng chảy, nhiệt độ và rửa bộ lọc) và các thuộc tính của các thành phần được lọc (ví dụ, tiền sử lưu trữ các thành phần máu, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu tồn dư). Quy trình lọc phải kết hợp thông số kỹ thuật sản xuất chẳng hạn như chênh lệch chiều cao (của túi chế phẩm được lọc và đã lọc),nhiệt độ. Phương pháp lọc phải được thẩm định trong điều kiện sử dụng. Phải chú ý cẩn thận về tốc độ lọc. Tốc độ lọc nhanh hay chậm có thể là dấu hiệu quy trình không đạt chất lượng.

Kỹ thuật ly tâm đặc biệt hoặc kỹ thuật lọc giảm bạch cầu đã được sử dụng trong một số hệ thống chiết tách. Khi một quy trình chuẩn hóa được thiết lập trên hệ thống chiết tách, phương pháp này phải được thẩm định trong các điều kiện sử dụng.

Phải sử dụng một phương pháp phù hợp đếm bạch cầu sau khi làm giảm bạch cầu. Phương pháp đó phải được thẩm định để đảm bảo kết quả tuyến tính, chính xác và lặp lại.

7.4.2.5. Chiếu xạ

Phải thường xuyên lập bản đồ liều của thiết bị chiếu xạ. Thời gian chiếu xạ phải được thiết lập để đảm bảo rằng máu và các thành phần máu nhận liều tối thiểu được khuyến nghị, không có phần nào nhận nhiều hơn liều tối đa được khuyến cáo. Liều khuyến cáo tối thiểu thông thường là 25 Gy (2500 cGy).

Phải cẩn thận về việc tăng thất thoát kali từ hồng cầu sau khi chiếu xạ, hoặc phải giới hạn thời gian sử dụng khối hồng cầu hoặc bằng bước rửa sau đó.

Đối với các nguồn phóng xạ, việc cấp phép phải được thực hiện ít nhất mỗi năm đối với nguồn phân rã. Phải sử dụng một thiết bị đo thời gian độc lập thứ hai để theo dõi thời gian chiếu xạ.

Nhãn chiếu xạ phải được dùng làm công cụ để phân biệt giữa máu và thành phần máu đã chiếu xạ và không được chiếu xạ. Một quy trình xác định phải đảm bảo việc phân biệt các đơn vị được chiếu xạ với những đơn vị không được chiếu xạ và phải đảm bảo chúng có nhãn phân biệt.

7.4.3 Máu và thành phần máu

Thành phần máu có thể thu được bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong phần 9.4.2. Tuy nhiên, trình tự và sự kết hợp của các phương pháp được sử dụng trong việc sản xuất các thành phần của máu có thể khác nhau từ sản phẩm này đến sản phẩm khác.

Quy trình tiếp nhận hiến máu bản thân nó rất quan trọng đối với chất lượng các thành phần máu. Các biện pháp như tay sạch (arm-cleaning) và quy trình khử trùng đáng tin cậy, sử dụng các hệ thống kín và vô trùng và thích hợp với kiểm soát vi sinh vật phải được thực hiện. Giới hạn thời gian phải xác định cho việc xử lý các thành phần máu.

Có các khuyến nghị chi tiết liên quan đến việc điều chế và đảm bảo chất lượng thành phần máu. Ví dụ *Hướng dẫn việc điều chế, sử dụng và đảm bảo chất lượng các thành phần máu* của Hội đồng châu Âu. Một số ví dụ các thành phần quan trọng nhất được mô tả trong các phần sau. Thành phần máu phải tuân theo các yêu cầu của Cơ quan quản lý quốc gia. Thông số kỹ thuật của một số sản phẩm được mô tả dưới đây.

7.4.3.1. Máu toàn phần

Máu toàn phần để truyền máu được lấy từ người hiến máu là những người được đánh giá và phù hợp đáp ứng tiêu chí chấp nhận của cơ sở cung cấp máu và Cơ quan quản lý quốc gia. Máu toàn phần được thu thập trong bình đựng vô trùng và không có pyrogen với chất chống đông phù hợp. Nó có thể được sử dụng mà không phải điều chế thêm. Trong một số trường hợp, máu toàn phần để truyền cũng có thể được dùng sau khi giảm bạch cầu.

Nhiệt độ lưu trữ máu toàn phần cho truyền máu phải kiểm soát trong khoảng 1° đến 6°C hoặc trong một phạm vi nghiêm ngặt hơn theo quy định của Cơ quan quản lý quốc gia. Thời gian lưu trữ tùy thuộc vào dung dịch chống đông/dung dịch bảo quản đã sử dụng.

Kiểm soát chất lượng định kỳ phải được thực hiện trên các sản phẩm cuối để đảm bảo rằng quy trình sản xuất là phù hợp (xem 9.6). Ở mức tối thiểu, các tiêu chí quan trọng sau phải được kiểm tra trong các thử nghiệm kiểm soát chất lượng:

- Thể tích;
- Hemoglobin hoặc hematocrit;
- Tan máu vào cuối thời gian lưu trữ.

Máu toàn phần sử dụng chính làm nguồn vật liệu cho việc điều chế các thành phần máu. Việc vận chuyển và quy trình sản xuất tiếp theo phải được phát triển để tối đa hóa số lượng các thành phần có thể được sản xuất từ một đơn vị máu toàn phần. Sau khi thu thập, máu toàn phần phải được giữ ở nhiệt độ kiểm soát phù hợp với thành phần máu dự định sản xuất và phải được gửi đến các điểm sản xuất càng nhanh càng tốt. Nếu máu toàn phần được thu thập xa với các điểm sản xuất, hệ thống vận chuyển được thẩm định phải đảm bảo nhiệt độ chính xác duy trì trong suốt quá trình và sản phẩm được giao trong vòng 24 giờ. Giai đoạn giữa tiếp nhận và xử lý phụ thuộc vào chủng loại sản phẩm nhưng không được vượt quá 24 giờ.

Máu toàn phần cũng có thể được lọc để giảm lượng bạch cầu trước điều chế tiếp theo.

Các thành phần máu phải được điều chế bằng phương pháp được thẩm định đáp ứng tiêu chí kỹ thuật sản phẩm được xác định trước.

7.4.3.2. Khối hồng cầu (Red-cell concentrate)

Khối hồng cầu được lấy từ máu toàn phần bằng cách ly tâm và loại bỏ huyết tương có hoặc không kèm lớp bạch – tiểu cầu (buffy coat), tùy thuộc vào thông số ly tâm. Sau khi bổ sung tiếp lượng dung dịch dinh dưỡng thích hợp, khối hồng cầu phải được bảo quản ở 1-6°C càng sớm càng tốt. Ngoài ra, khối hồng cầu có thể thu được bằng hệ thống chiết tách và cũng được lưu trữ tương tự ở 1-6°C. Đơn vị khối hồng cầu lưu trữ ở nhiệt độ vượt quá 10°C phải được loại bỏ. Khối hồng cầu có thể sử dụng cho truyền máu mà không phải điều chế thêm.

Để có được khối hồng cầu giảm bạch cầu, lọc bạch cầu có thể được áp dụng trước khi tách máu toàn phần hoặc sau khi tách khối hồng cầu. Một quy trình được thẩm định đầy đủ phải được thiết lập để xác định các điều kiện tối ưu cho việc sử dụng phương pháp giảm bạch cầu.

Khối hồng cầu được lưu trữ ở điều kiện bảo quản như máu toàn phần. Thời gian lưu trữ tùy thuộc vào chất chống đông/dung dịch bảo quản đã sử dụng.

Phương pháp điều chế tiếp sau, chẳng hạn như chiếu xạ hoặc rửa, được áp dụng để có được sản phẩm khối hồng cầu cụ thể, tùy thuộc vào các chỉ định lâm sàng.

Kiểm soát chất lượng định kỳ phải được thực hiện trên các sản phẩm cuối để đảm bảo rằng quy trình sản xuất là phù hợp (xem 9.6). Các thông số đo lường phụ thuộc vào loại sản phẩm khối hồng cầu thu được. Ở mức tối thiểu, các thông số quan trọng sau đây phải được kiểm tra bằng các thử nghiệm kiểm soát chất lượng:

- Thể tích;
- Hemoglobin hoặc hematocrit;
- Tan huyết ở cuối kỳ lưu trữ;
- Lượng bạch cầu tồn dư, nếu có thực hiện giảm bạch cầu.

7.4.3.3. Khối tiểu cầu (Platelet concentrate)

Khối tiểu cầu có nguồn gốc từ máu toàn phần hoặc thu được bằng gạn tách.

Sau khi thu thập, máu toàn phần có thể được bảo quản đến 24 giờ trong điều kiện phù hợp với việc điều chế huyết tương (xem phần 9.4.3.4.) và duy trì nhiệt độ được thẩm định từ 20°C đến 24°C, theo khuyến nghị quốc tế hoặc Cơ quan quản lý quốc gia. Các đơn vị máu toàn phần được ly tâm sao cho lượng tối ưu tiểu cầu vẫn còn trong lớp huyết tương (phương pháp huyết tương giàu tiểu cầu - PRP). Khối tiểu cầu sau đó được thu được bằng cách ly tâm mạnh PRP và sau đó được huyền dịch trở lại.

Tuy nhiên, nếu máu toàn phần được ly tâm để tiểu cầu trong máu lắng chủ yếu trong lớp bạch - tiểu cầu (buffy coat), lớp này được tách và tiếp tục xử lý để được khối tiểu cầu. Lớp bạch - tiểu cầu từ một đơn vị máu đơn hoặc một tập hợp bạch - tiểu cầu từ nhiều đơn vị máu được pha loãng với huyết tương hoặc một dung dịch dinh dưỡng thích hợp và được tiếp tục ly tâm để tách khối tiểu cầu. Lượng tiểu cầu trong mỗi đơn vị tùy thuộc vào phương pháp điều chế. Tương tự như vậy, lượng bạch cầu tồn dư sẽ thay đổi tùy theo các thông số ly tâm.

Khối tiểu cầu (tách từ máu toàn phần) phải được lưu trữ trong điều kiện đảm bảo rằng các khả năng sống và hoạt tính đông máu được bảo quản một cách tối ưu. Nhiệt độ lưu trữ phải đạt 20-24°C. Lắc nhẹ nhàng liên tục khối tiểu cầu trong thời gian lưu trữ cần thiết để đảm bảo lượng oxy cho các tiểu cầu (phải nhẹ nhàng càng tốt). Thời gian lưu trữ phải được xác định phù hợp với quy định quốc gia theo Cơ quan quản lý quốc gia; thông thường không quá năm ngày nếu không có các biện pháp bổ sung.

Trong trường hợp đặc biệt, việc giảm thể tích, chia tách, rửa hoặc chiếu xạ khối tiểu cầu có thể được điều chế cho chỉ định điều trị cụ thể.

Kiểm soát chất lượng định kỳ phải được thực hiện trên các sản phẩm cuối để đảm bảo rằng quy trình sản xuất là phù hợp (xem 9.6). Ở mức tối thiểu, thông số quan trọng sau phải được kiểm tra trong thử nghiệm kiểm soát chất lượng:

- Thể tích;
- Số lượng tiểu cầu;
- Lượng bạch cầu tồn dư, nếu thực hiện giảm bạch cầu;
- pH, đo vào cuối thời hạn sử dụng.

7.4.3.4. Huyết tương cho truyền máu và huyết tương để phân đoạn

Huyết tương để truyền được điều chế từ máu toàn phần hoặc từ huyết tương thu được từ chiết tách và được đông lạnh trong một thời gian xác định và duy trì nhiệt độ phải đủ để các yếu tố đông máu trong tình trạng đủ chức năng, phù hợp với mục đích sử dụng huyết tương. Đặc biệt, nồng độ yếu tố VIII là quan trọng như là một chỉ số chất lượng và chỉ số đảm bảo hiệu quả của đông lạnh.

Nếu huyết tương được tách từ một đơn vị máu toàn phần được làm lạnh đến 4°C, tốt nhất ly tâm phải thực hiện trong vòng tám giờ sau tiếp nhận máu.

Nếu đơn vị máu toàn phần được nhanh chóng làm lạnh tới 20-24°C và duy trì ở mức nhiệt độ không đổi này sau khi thu thập, việc điều chế có thể diễn ra trong vòng 18-20 giờ do điều kiện như vậy đã được biết là an toàn cho yếu tố VIII.

Nếu huyết tương được thu thập bởi chiết tách, quy trình đông lạnh phải bắt đầu càng sớm càng tốt và tốt nhất là không quá sáu giờ sau khi hoàn thành quy trình chiết tách. Phải xem xét các khung thời gian xử lý tùy theo chất chống đông và thiết bị được sử dụng và các sản phẩm được sản xuất phù hợp với yêu cầu của Cơ quan quản lý quốc gia.

Quy trình đông lạnh phải được thẩm định và phải thực hiện trong một hệ thống cho phép đông lạnh hoàn toàn đến một nhiệt độ lõi được định trước trong một thời gian xác định (xem mục 9.4.2.3).

Sự ổn định của sản phẩm phụ thuộc vào nhiệt độ lưu trữ. Nhiệt độ và thời gian lưu trữ tùy thuộc vào mục đích sử dụng của sản phẩm. Nhiệt độ bảo quản tối ưu khi lưu trữ dài hạn (hơn một năm) là ở âm 25°C hoặc lạnh hơn.

Kiểm soát chất lượng định kỳ phải được thực hiện trên các sản phẩm cuối để đảm bảo rằng quy trình sản xuất là phù hợp (xem 9.6). Ở mức tối thiểu, tiêu chí quan trọng sau đây phải được kiểm tra trong thử nghiệm kiểm soát chất lượng:

- Thể tích;

- Hoạt tính yếu tố VIII (đặc biệt là nếu huyết tương được sử dụng để điều trị các bệnh lý thiếu hụt yếu tố VIII);

- Lượng bạch cầu tồn dư, nếu thực hiện giảm bạch cầu;

- Rò rỉ bao đựng;

- Thay đổi bề ngoài đơn vị chế phẩm.

Bất hoạt virus và/ hoặc cách ly huyết tương để truyền được áp dụng ở một số nước. Hướng dẫn bổ sung có liên quan với bất hoạt virus có trong *Hướng dẫn của WHO về bất hoạt và quy trình loại bỏ virus nhằm đảm bảo sự an toàn sản phẩm huyết tương đối với virus trong máu người* và các ấn phẩm khác.

Huyết tương để truyền cũng phù hợp làm nguồn nguyên liệu để sản xuất các sản phẩm phân đoạn và đặc biệt là khối cô đặc yếu tố VIII hoặc các yếu tố kém bền khác. Huyết tương điều chế theo những cách khác phải đáp ứng các thông số kỹ thuật của nhà sản xuất phân đoạn huyết tương, các yêu cầu của dược điển và Cơ quan quản lý quốc gia. Hướng dẫn bổ sung đối với việc sản xuất huyết tương cho phân đoạn có trong *Khuyến nghị của WHO cho sản xuất, kiểm soát và quản lý huyết tương người cho phân đoạn*.

7.4.3.5. Tủa lạnh (Cryoprecipitate) và Huyết tương đã tách tủa lạnh (Cryo-poor plasma)

Tủa lạnh là phần globulin kết tủa trong huyết tương và có chứa phần lớn yếu tố VIII, yếu tố Willebrand, fibrinogen, yếu tố XIII và Fibronectin có trong huyết tương. Tủa lạnh thu được từ huyết tương tươi đông lạnh được điều chế theo cách bảo vệ sự ổn định yếu tố VIII. Huyết tương được phép làm giã đông qua đêm ở 2-6°C hoặc bởi kỹ thuật giã đông nhanh. Sau giã đông, phần huyết tương đã tách tủa lạnh và tủa lạnh được tách ra bằng cách ly tâm mạnh. Các huyết tương đã tách tủa lạnh được ép vào túi chuyển. Hai thành phần này được đông lạnh trở lại với nhiệt độ thích hợp.

Sự ổn định trong bảo quản phụ thuộc vào nhiệt độ lưu trữ. Nhiệt độ và thời gian sử dụng tùy thuộc vào mục đích sử dụng sản phẩm. Nhiệt độ bảo quản tối ưu khi lưu trữ dài hạn (trong hai năm hoặc lâu hơn) là âm 25°C hoặc lạnh hơn.

Kiểm soát chất lượng định kỳ phải được thực hiện trên các sản phẩm cuối để đảm bảo rằng quy trình sản xuất là phù hợp (xem 9.6). Ở mức tối thiểu, thông số quan trọng sau phải được kiểm tra trong thử nghiệm kiểm soát chất lượng của tủa lạnh:

- Thể tích;

- Hoạt tính yếu tố VIII;

- Nồng độ Fibrinogen có thể làm đông;

- Hoạt tính yếu tố Willebrand (nếu áp dụng).

Bất hoạt virus và/ hoặc cách ly được áp dụng ở một số nước.

Trong những trường hợp nhất định, có thể sử dụng các chế phẩm trộn số lượng nhỏ tủa lạnh (bằng cách trộn nhiều đơn vị tủa lạnh tách từ mỗi đơn vị máu).

7.5. Xét nghiệm

7.5.1. Xét nghiệm sàng lọc các chỉ số chỉ điểm bệnh lây truyền

7.5.1.1. Các yêu cầu xét nghiệm

Tất cả các cơ quan quản lý nhà nước đều coi các xét nghiệm sau đây là bắt buộc, có liên quan đến việc điều chế các thành phần máu và phải được thực hiện trên từng lượt hiến máu:

- Xét nghiệm được phê duyệt với kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg);

- Xét nghiệm được phê duyệt với anti-HIV1/HIV2;

- Xét nghiệm được phê duyệt với anti-HCV.

Tất cả ba xét nghiệm này phải âm tính. Đơn vị máu có phản ứng xét nghiệm lần đầu phải được lặp lại với cùng loại xét nghiệm. Sản phẩm từ đơn vị máu phản ứng lặp lại không được sử dụng cho điều trị và thông thường bị tiêu hủy trừ khi sử dụng cho mục đích không điều trị hoặc để nghiên cứu. Mẫu máu hiến phải được đánh giá bằng xét nghiệm khẳng định. Phải có hệ thống thông báo và tư vấn người hiến máu nếu xét nghiệm khẳng định dương tính. Phương cách xét nghiệm quốc gia phải được xây dựng và sử dụng cho phép phân định sự phù hợp khi các kết quả mâu thuẫn/không xác định hoặc chưa được thẩm định.

Ở một số nước, xét nghiệm huyết thanh học được yêu cầu bổ sung - ví dụ, xét nghiệm anti-HBc có thể được thực hiện trên đơn vị máu toàn phần để tiếp tục làm giảm nguy cơ phơi nhiễm của người nhận đối với HBV do máu hoặc các thành phần máu bị nhiễm. Xét nghiệm bổ sung cho các tác nhân hoặc các chỉ số chỉ điểm khác - chẳng hạn như anti-HTLV I/II, anti-T.cruzi hoặc West Nile Virus (WNV) - có thể được Cơ quan quản lý quốc gia yêu cầu, có tính đến tình hình dịch tễ học ở khu vực hoặc quốc gia hoặc tần số hiến máu. Ngoài xét nghiệm các dấu ấn bệnh lây truyền bằng kỹ thuật hóa miễn dịch-huyết thanh học, xét nghiệm NAT các đơn vị máu hiến về các bộ gen virus đã được thực hiện ở một số nước để tăng cơ hội xác định người hiến máu nhiễm bệnh.

Trong quá trình lây nhiễm tự nhiên, virus xuất hiện trong máu thường xảy ra tại một điểm sớm hơn đáng kể so với dấu ấn hóa miễn dịch (kháng thể) có thể phát hiện được trong huyết thanh nhiễm bệnh. Do đó, lây nhiễm có thể được phát hiện bởi NAT tới 50-60 ngày trước khi xảy ra chuyển đổi huyết thanh (như với HCV). Xét nghiệm sự hiện diện của axit nucleic có thể được thực hiện cho các loại virus như viêm gan C, HBV, HIV, HAV, WNV (nếu áp dụng) và/ hoặc

parvovirus B19 và các ứng dụng của công nghệ này có thể được mở rộng đối với các vi sinh vật có khả năng lây truyền khác. NAT đòi hỏi một điều kiện phòng xét nghiệm hoàn hảo, thiết bị đặc biệt và nhân viên phòng thí nghiệm được huấn luyện đặc biệt. Điều này phần lớn là do nguy cơ có kết quả dương tính giả bất thường do cái gọi là "Carry-over" (lây nhiễm chéo của sản phẩm khuếch đại DNA đối với các mẫu máu), do đó đòi hỏi việc xử lý và hậu phải bắt buộc rất nghiêm ngặt.

Ngược lại với xét nghiệm các dấu ấn huyết thanh ở từng mẫu máu người hiến riêng lẻ, xét nghiệm NAT có thể được thực hiện bằng cách trộn số lượng nhỏ các mẫu khác nhau. Tuy nhiên, điều này đòi hỏi một hệ thống thẩm định đầy đủ các nhãn mẫu/nhận dạng mẫu, một chiến lược và quy trình trộn mẫu được thẩm định và một phương cách thẩm định để giải quyết kết quả mẫu trộn cho từng người hiến máu riêng biệt. Do đó, một hệ thống hậu phải cụ thể phải được thiết lập không chỉ trong phòng xét nghiệm, mà còn ở toàn bộ cơ sở cung cấp máu để thu thập mẫu và dán nhãn phù hợp. Điều đó là một thách thức đặc biệt do việc đòi hỏi khả năng truy vết mẫu kế tiếp nhau thông qua toàn bộ quá trình từ người hiến máu, trộn mẫu (nếu có), xét nghiệm và cho phép lưu hành đơn vị máu hiến.

Phải có một hệ thống phê duyệt hệ thống xét nghiệm trong nước hoặc trong khu vực, đó là hệ thống phê duyệt chính thức của Cơ quan quản lý quốc gia hoặc một phòng xét nghiệm được ủy quyền. Cơ quan quản lý quốc gia phải xác định các yêu cầu tối thiểu về độ nhạy của các xét nghiệm tìm kháng nguyên/kháng thể hoặc axit nucleic khác nhau.

7.5.1.2. Xử lý mẫu và dữ liệu

Nhiều mẫu máu có thể được thu thập từ một người hiến máu để đáp ứng các yêu cầu xét nghiệm (ví dụ, định nhóm ABO, chỉ số chỉ điểm virus, xét nghiệm NAT). Phải có quy trình thao tác chuẩn bằng văn bản mô tả rõ việc lấy máu, vận chuyển và ghi nhãn mẫu máu người hiến (ví dụ, máu toàn phần, huyết thanh, chống đông, ống nghiệm, v.v), trong đó xác định quy trình lấy mẫu thực hiện trên chất liệu để xét nghiệm (ví dụ, cách làm và người thực hiện, chuyển mẫu, trách nhiệm chất lượng mẫu máu). Tất cả các hoạt động sàng lọc, xử lý mẫu, lấy mẫu, phân tích và xử lý dữ liệu người hiến máu phải được tách biệt với xét nghiệm chẩn đoán bệnh nhân.

Ghi nhãn mẫu tại điểm lấy máu và định danh trong tất cả các bước xử lý tiếp theo là rất quan trọng và phải được kiểm soát ở mọi thời điểm. Mỗi bước xử lý và thực hiện phải được mô tả, như điều kiện xử lý trước khi xét nghiệm mẫu (ví dụ ly tâm), lưu trữ và vận chuyển (thời gian, nhiệt độ, loại thùng đựng, lưu trữ sau khi xét nghiệm).

Xét nghiệm huyết thanh học phải được thực hiện xét nghiệm trên các mẫu lấy trực tiếp từ các ống mẫu ban đầu.

Mẫu thứ cấp có thể được sử dụng cho xét nghiệm NAT của mẫu trộn số lượng nhỏ từ từng mẫu riêng biệt.

Những hành động thực hành sau đây phải được xem xét để đảm bảo truy xuất nguồn gốc và tính toàn vẹn của mẫu và dữ liệu:

• Tại nơi nhận mẫu ở phòng xét nghiệm, nhận dạng chủ động các mẫu nhận được đối chiếu với những danh sách phải thực hiện xét nghiệm. Tính toàn vẹn của mẫu phải được kiểm tra sự phù hợp theo khuyến nghị của các nhà sản xuất các bộ sinh phẩm xét nghiệm.

• Mẫu chia để xét nghiệm phải được lấy từ mẫu của người hiến máu, tốt nhất là bằng các thiết bị lấy mẫu tự động.

• Phải sử dụng hệ thống mã vạch để đảm bảo nhận dạng đúng các khâu (đơn vị máu, mẫu máu người hiến, mẫu chia xét nghiệm, v.v). Do đó, mã vạch phải được sử dụng cho ghi nhãn bắt đầu với việc lấy máu. Trong trường hợp hệ thống đọc mã vạch và/ hoặc xử lý dữ liệu tự động bị hỏng hóc, phải có sẵn hướng dẫn sử dụng một hệ thống thích hợp và truy tìm dữ liệu trong suốt toàn bộ quy trình cho đến khi cho phép lưu hành đơn vị máu hiến cho truyền máu. Việc xử lý dữ liệu thủ công phải bao gồm nhập cơ sở dữ liệu lặp lại và độc lập; các định dạng dữ liệu phải bao gồm một phương cách kiểm tra chữ số hoặc kiểm tra tự động định danh của hai bộ dữ liệu.

• Các thiết bị trộn mẫu và máy phải được thẩm định trước khi sử dụng thường xuyên và phải có sẵn báo cáo thẩm định.

• Hiệu chuẩn thiết bị trộn mẫu phải được thực hiện định kỳ và phải được ghi hồ sơ.

7.5.1.3. Quy trình xét nghiệm và sau phân tích

Xét nghiệm các thành phần máu phải được thực hiện phù hợp với các khuyến nghị của nhà sản xuất thuốc thử và bộ sinh phẩm xét nghiệm. Các sửa đổi so với hướng dẫn hoặc thuốc thử của nhà sản xuất cho xét nghiệm sàng lọc người hiến máu phải được thẩm định. Khi có yêu cầu, phải có chấp thuận trước của Cơ quan quản lý quốc gia trước khi các phương pháp sửa đổi được sử dụng để cho phép lưu hành thành phần máu. Thuốc thử phòng xét nghiệm sử dụng dài ngày phải được ghi ngày điều chế, ngày hết hạn, điều kiện lưu trữ cụ thể và chữ ký của người xử lý. Hướng dẫn sử dụng và bảo quản phải được tuân thủ.

Phương cách sàng lọc phải được xác định chính xác bằng văn bản (tức là quy trình thao tác chuẩn) để xử lý với các mẫu phản ứng lần đầu và để giải quyết sự mâu thuẫn trong các kết quả sau khi xét nghiệm lại. Tất cả các biện pháp có

sẵn phải được thực hiện để đảm bảo rằng máu và thành phần máu có phản ứng lặp lại khi sàng lọc dấu ấn bệnh lây truyền được loại trừ khỏi sử dụng điều trị. Đơn vị máu có phản ứng lặp lại phải được lưu trữ cách biệt với tất cả các thành phần máu khác trong một khu vực lưu trữ chuyên dụng riêng biệt. Đơn vị máu đó phải được tiêu hủy để tránh vô ý lẫn vào dây chuyền xử lý.

Phương cách xét nghiệm phải cung cấp chi tiết thực hiện xét nghiệm khẳng định thích hợp. Trong trường hợp có kết quả phản ứng lặp lại, phải tuân thủ hướng dẫn quy định rõ ràng theo sau đó. Hoạt động này bao gồm:

- Thông báo và trì hoãn người hiến máu;
- Xử lý các đơn vị máu và các sản phẩm liên quan;
- Truy vết và tiêu hủy các sản phẩm chưa hết hạn.

Nếu các sản phẩm từ các người hiến máu đã được xử lý để sản xuất tiếp nữa, phải có một quy trình đánh giá sự an toàn của sản phẩm đã sản xuất và việc cần thiết thu hồi sản phẩm.

Quy trình hồi cứu người hiến máu và/ hoặc người nhận máu trước đó cũng phải được xác định. Việc hồi cứu phải được thiết kế theo cách mà dây chuyền từ người hiến máu (hoặc sản phẩm máu) đến người nhận có thể dẫn đến việc tái cấu trúc hệ thống. Các quy trình phải bao gồm thông báo và hành động tư vấn khi phải.

Các điểm thực tế sau đây phải được xem xét để đảm bảo rằng các thiết bị dùng để xét nghiệm virus học thực hiện một cách thích hợp:

• Phải có một cơ chế để đảm bảo nhận diện mẫu dương tính và mối liên hệ với người hiến máu. Phương pháp được sử dụng nhiều là ống mẫu có mã vạch.

• Lý tưởng nhất, việc bổ sung các thuốc thử, các mẫu xét nghiệm và quy trình xét nghiệm phải được tự động hóa, để giảm thiểu nguy cơ sai lỗi của nhân viên và đảm bảo truy xuất đầy đủ nguồn gốc trong quá trình xét nghiệm.

• Nếu bổ sung các thuốc thử, các mẫu xét nghiệm hoặc điều chế các đĩa xét nghiệm thủ công, phải lưu giữ đầy đủ hồ sơ mỗi bước, đảm bảo định danh các đĩa xét nghiệm và vị trí của các phản ứng.

7.5.1.4. Phân tích và theo dõi kết quả mẫu phản ứng

Việc chuyển dữ liệu và phân tích các dữ liệu thô là một bước thiết yếu phải được ghi hồ sơ và xem xét bởi người có trách nhiệm, như đối với các tiêu chí xét nghiệm. Phải đảm bảo truy nguyên nguồn gốc và lưu trữ các dữ liệu thô (xem phần 5.2).

Người phụ trách phải kiểm soát các dữ liệu, hoặc do một người khác được ủy quyền làm việc đó trước khi được chính thức chấp nhận. Nếu hệ thống máy tính được sử dụng, dữ liệu được chấp nhận phải được lưu giữ trực tiếp vào máy

chủ, hoặc phải có một hệ thống an toàn tải thủ công để đảm bảo việc cho phép lưu hành thực hiện đúng. Không khuyến khích việc chép tay kết quả do có thể mắc sai sót. Phải xác định tiêu chí chấp nhận và từ chối.

Những vấn đề sau đây phải được quan tâm đặc biệt:

• Kết quả phản ứng lần đầu phải được xác định bằng một hệ thống an toàn và được thẩm định.

• Phải có sẵn một hệ thống được chấp nhận để thẩm định lại kết quả phản ứng, bao gồm lấy mẫu, ghi nhãn, xét nghiệm, nhập kết quả.

• Phương cách hoạt động của máy tính phải thẩm định được tình trạng phản ứng lặp lại, hoặc việc thẩm định được thực hiện bởi hai nhân viên có thẩm quyền.

• Một hệ thống trì hoãn thích hợp phải áp dụng cho kết quả phản ứng lặp lại.

• Có hồ sơ thích hợp minh chứng việc cho phép tái hiến máu ở người đã từng bị trì hoãn.

• Người hiến máu phải được thông báo lý do trì hoãn, được tư vấn về hành vi xã hội và tình trạng của họ đối với việc hiến máu trong tương lai.

7.5.2. Định nhóm máu

Mỗi đơn vị máu phải được xét nghiệm nhóm máu ABO và RhD và ít nhất đối với tất cả những người hiến máu lần đầu phải được xét nghiệm kháng thể bất thường có ý nghĩa lâm sàng với hồng cầu. Khi huyết tương được sử dụng cho phân đoạn, nó phải được xét nghiệm phù hợp với các tiêu chí kỹ thuật của máy phân đoạn với sự đồng ý của các Cơ quan quản lý có liên quan.

Xét nghiệm phải được thực hiện phù hợp với các khuyến nghị của nhà sản xuất thuốc thử và bộ dụng cụ xét nghiệm. Phương pháp phân tử có thể được sử dụng để xác định nhóm máu, khi cần thiết. Nhóm máu ABO và RhD phải được xác định trên từng lần hiến máu. Phải so sánh với nhóm máu xác định trong tiền sử. Nếu có sự khác biệt, các thành phần của máu liên quan không được lưu hành cho đến khi sự khác biệt được giải quyết rõ ràng.

Người hiến máu có tiền sử truyền máu hoặc mang thai kể từ khi hiến cuối cùng phải được xét nghiệm kháng thể hồng cầu bất thường có ý nghĩa lâm sàng. Nếu phát hiện thấy kháng thể hồng cầu có ý nghĩa lâm sàng, các thành phần máu hoặc máu phải được dán nhãn phù hợp, nếu có thể.

Cơ quan quản lý quốc gia có thể thiết lập các yêu cầu khác (cao hơn).

Việc ghi nhãn ABO/RhD của khối hồng cầu của tất cả đơn vị máu hiến lần đầu phải được dựa trên hai xét nghiệm ABO/RhD độc lập.

7.5.3. Lưu giữ mẫu

Theo quy định của Cơ quan quản lý quốc gia, phải lưu giữ mẫu tách từ ống xét nghiệm ban đầu liên kết với mỗi đơn vị máu và được lưu trữ trong điều kiện được khhyến nghị bởi nhà sản xuất xét nghiệm đó, cho phép xét nghiệm lại nếu có chỉ định. Các quy trình xét nghiệm bổ sung phải được thẩm định để đảm bảo tính toàn vẹn của mẫu (bao gồm điều kiện bảo quản) và các kết quả xét nghiệm. Thể tích mẫu, lọ đựng mẫu, loại mẫu (huyết thanh hoặc huyết tương), các điều kiện bảo quản và thời gian lưu trữ phải được xác định và phải được bao gồm khi thẩm định để đảm bảo tính toàn vẹn của kết quả xét nghiệm.

7.6. Giám sát chất lượng máu và các thành phần máu

Dữ liệu kiểm soát chất lượng phải chứng minh rằng quy trình sản xuất thiết yếu được kiểm soát. Máu và thành phần máu phải đáp ứng với thông số kỹ thuật và xét nghiệm phải được thực hiện bằng phương pháp xét nghiệm được chấp thuận của Cơ quan quản lý.

Tất cả quy trình - bao gồm truyền dữ liệu và hệ thống máy tính - có ảnh hưởng tới chất lượng của các sản phẩm trong lĩnh vực thu gom, điều chế hoặc xét nghiệm máu và thành phần máu phải được thẩm định. Đối với quy trình thiết yếu như đông lạnh nhanh huyết tương, nhu cầu tái thẩm định phải được quy định.

Kiểm tra chất lượng máu và thành phần máu phải được thực hiện theo một kế hoạch lấy mẫu được xác định dựa trên phương pháp thống kê. Các kế hoạch lấy mẫu phải xem xét sự khác nhau về địa điểm tiếp nhận, sản xuất, vận chuyển, phương pháp điều chế và thiết bị sử dụng. Tiêu chí chấp thuận phải dựa trên đặc điểm kỹ thuật được xác định đối với từng loại thành phần máu. Ví dụ như huyết tương tươi đông lạnh, những dữ liệu này có thể bao gồm giám sát trọng lượng / thể tích, vô khuẩn, hoạt tính yếu tố VIII và số lượng tế bào tồn dư (tiểu cầu, bạch cầu, hồng cầu). Kế hoạch lấy mẫu xét nghiệm máu hoặc máu thành phần phải tính đến hầu hết các thành phần máu có nguồn gốc từ một người hiến máu và phải được xem như một lô duy nhất.

Máu toàn phần hoặc thành phần máu không được lưu hành để sử dụng nếu xét nghiệm kiểm soát chất lượng cho thấy sự toàn vẹn của sản phẩm bị ảnh hưởng.

Hồ sơ làm việc phải xác định các xét nghiệm sử dụng để đảm bảo rằng có đủ các nội dung, chẳng hạn như tính kết quả, đều có thể xem xét được.

Kết quả xét nghiệm không đáp ứng các tiêu chí chấp nhận phải được xác định rõ ràng để đảm bảo rằng các thành phần máu vẫn còn được cách ly và các mẫu liên quan được lựa chọn để xét nghiệm bổ sung. Phải tiến hành điều tra các nguyên nhân gây ra hư hỏng trước khi thực hiện xét nghiệm bổ sung hoặc lặp lại. Nếu có

thể, việc thực hiện các quy trình xét nghiệm phải được thường xuyên đánh giá bằng cách tham gia vào một hệ thống xét nghiệm chính thức có năng lực.

Tùy trường hợp, việc thực hành các mẫu trộn trước khi xét nghiệm phải quy định rõ ràng và những đơn vị máu được sử dụng trong các mẫu trộn phải được ghi lại. Bằng việc trộn mẫu, chẳng hạn như đối với định lượng hoạt tính yếu tố VIII trong huyết tương, chỉ được chấp nhận khi dữ liệu so sánh các mẫu gộp lại và mẫu riêng lẻ được chứng minh đảm bảo tính tương đương.

Kết quả xét nghiệm giám sát chất lượng phải được định kỳ xem xét và phân tích xu hướng. Nếu kết quả giám sát chất lượng cho thấy rằng quy trình này không đáp ứng các thông số và tiêu chí kỹ thuật được thẩm định, khi đó hành động khắc phục và phòng ngừa phải được thực hiện để xác định chính xác vấn đề trước khi tiếp tục sản xuất và phân phối sản phẩm.

7.7. Ghi nhãn

7.7.1. Thông tin nhãn

Máu tiếp nhận cũng như các thành phần máu trung gian và thành phẩm phải được dán nhãn với các thông tin liên quan về danh tính của chúng và trạng thái lưu hành. Loại nhãn được sử dụng, cũng như phương pháp ghi nhãn phải được thiết lập trong quy trình thao tác chuẩn bằng văn bản. Nhãn có thể đọc được bằng máy (mã vạch) phải được sử dụng, khi có thể.

Nhãn cho thành phần máu thành phẩm phải tuân thủ yêu cầu của Cơ quan quản lý quốc gia hoặc chứa ít nhất các thông tin sau:

- Mã số hiến máu duy nhất (qua việc sử dụng các con số này có thể truy xuất được nguồn gốc người hiến máu và tất cả hồ sơ các bước sản xuất tới các sản phẩm cuối cùng);
- Tên sản phẩm (xem mục 9.7.2.);
- Các điều kiện lưu trữ bắt buộc;
- Thời hạn và thời gian sử dụng, nếu phù hợp (xem mục 9.7.3.);
- Ngày tiếp nhận hiến máu, mà từ đó các thành phần máu được điều chế và/ hoặc ngày sản xuất và thời gian (nếu có);
- Ngày và thời gian chiếu xạ (nếu có);
- Nhóm máu ABO và RhD (nếu có);
- Tên hoặc nhận dạng khác của cơ sở điều chế thành phần máu.

Thông tin liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm máu cũng có thể được áp dụng.

Đối với thành phần máu tự thân, nhãn phải có thêm tên và mã định danh duy nhất của bệnh nhân cũng như nhãn "Hiến máu tự thân". Ở một số nước quy định phải có chữ ký của người hiến máu.

7.7.2. Tên sản phẩm

Tên của thành phần máu phải được ghi rõ trên nhãn và phải ghi rõ những khâu xử lý bổ sung như giảm bạch cầu hoặc chiếu xạ.

Ngoài ra, dung dịch chống đông và/ hoặc mọi dung dịch dinh dưỡng hoặc bảo quản phải được ghi trên nhãn.

7.7.3. Ngày hết hạn

Bất kỳ sản phẩm máu cuối nào cũng phải có ngày hết hạn trên nhãn. Cũng phải lưu ý rằng các bước xử lý nhất định, chẳng hạn như chiếu xạ, có ảnh hưởng đến thời hạn sử dụng, bởi vậy dán lại nhãn trở nên cần thiết.

Việc xác định ngày hết hạn phải được thẩm định và dựa trên dữ liệu khoa học tùy theo các bước xử lý được áp dụng và điều kiện bảo quản, hoặc phải là đối tượng của nghiên cứu tính ổn định.

7.8. Lưu hành sản phẩm

Mỗi cơ sở cung cấp máu phải chứng minh rằng thành phần máu được thẩm định và chấp thuận cho lưu hành bởi một người được ủy quyền, tốt nhất là có sự hỗ trợ của hệ thống máy tính thẩm định. Các tiêu chí đưa ra và thông số kỹ thuật của các thành phần máu phải được xác định, được thẩm định, có hồ sơ và được phê duyệt đảm bảo chất lượng. Phải có một quy trình thao tác chuẩn nêu chi tiết các hành động và tiêu chí xác định xem liệu các thành phần máu hoặc máu có thể được xuất xưởng. Các quyết định cho phép lưu hành các thành phần máu phải được thực hiện bởi người chịu trách nhiệm của cơ sở; nó phải được ghi chép rõ ràng và đảm bảo truy xuất được nguồn gốc. Cho phép lưu hành bằng hệ thống điện tử đối với sản phẩm phải được thẩm định đầy đủ. Quy trình sản xuất được ghi hồ sơ phải luôn được tuân thủ có sử dụng các phương pháp và quy trình được thẩm định. Bất kỳ sai lệch nào so với những quy trình và quy trình đã thiết lập có thể dẫn đến sản phẩm không đáp ứng thông số kỹ thuật, khi đó sản phẩm được coi là không phù hợp và không được xuất xưởng để phân phối.

Việc đánh giá hồ sơ y tế của người hiến máu, hồ sơ tiếp nhận và chọc ven, biểu mẫu đăng ký hiến máu, hồ sơ sản xuất và kết quả xét nghiệm phải được thực hiện và chấp nhận (phải được ghi lại) trước khi xuất xưởng các thành phần máu. Việc xuất xưởng sản phẩm phải được thực hiện theo cách mà mỗi thành phần từ đơn vị máu hiến được đánh giá để đảm bảo sự phù hợp với tiêu chí kỹ thuật sản phẩm - chẳng hạn như số lượng tiểu cầu trong đơn vị gạn tách, thể tích trong sản

phẩm huyết tương hoặc hình dáng, màu sắc bên ngoài của khối hồng cầu - trước khi xuất xưởng để phân phối. Quyết định để xuất xưởng các thành phần máu không được thực hiện chỉ trên cơ sở xem xét lại đơn thuần quy trình thu thập máu.

Phải có một hệ thống cách ly hành chính và vật lý cho máu và thành phần máu để đảm bảo rằng các thành phần đó không được xuất xưởng cho đến khi tất cả các yêu cầu bắt buộc đã được đáp ứng.

Khi không có hệ thống máy tính kiểm soát tình trạng sản phẩm:

- Nhãn của một thành phần máu phải xác định tình trạng sản phẩm và phải khác biệt rõ ràng với các sản phẩm không được xuất xưởng (bị cách ly);

- Hồ sơ phải chứng minh rằng, trước khi đơn vị máu được xuất xưởng, tất cả hồ sơ sức khỏe của người hiến máu hiện tại, hồ sơ tiếp nhận và chọc ven, biểu mẫu đồng ý đăng ký hiến máu và kết quả xét nghiệm được xác minh và được chấp nhận bởi người được uỷ quyền.

Nếu máu hoặc thành phần máu được điều chế từ người hiến máu đã từng hiến máu vào những dịp trước đó, thì phải so sánh với các hồ sơ trước đó - đặc biệt là kết quả xét nghiệm ABO / RhD và xét nghiệm dấu ấn lây nhiễm - được thực hiện trước khi xuất xưởng sản phẩm để đảm bảo rằng các hồ sơ hiện tại phản ánh chính xác tiền sử người hiến máu.

Khi xuất xưởng phụ thuộc hệ thống thông tin máy tính, các điểm sau phải được kiểm tra:

• Hệ thống máy tính phải được thẩm định để nó hoàn toàn an toàn ngăn ngừa khả năng máu và thành phần máu không thực hiện đầy đủ tất cả các xét nghiệm hoặc không đáp ứng tiêu chí tuyển chọn người hiến máu mới được xuất xưởng.

• Việc nhập thủ công dữ liệu thiết yếu, như kết quả xét nghiệm, phải việc xác minh độc lập bởi một người được ủy quyền thứ hai.

• Phải có hệ thống kiểm soát các truy cập được phép để nhập, sửa đổi, đọc hoặc in dữ liệu. Phải có phương thức ngăn ngừa truy nhập trái phép, chẳng hạn như mã số nhận dạng cá nhân hay các mật khẩu được thay đổi một cách thường xuyên.

• Hệ thống máy tính phải ngăn chặn được việc xuất xưởng các đơn vị máu hoặc thành phần máu được coi là không thể chấp nhận cho xuất xưởng. Nó phải ngăn chặn được việc xuất xưởng của bất kỳ lần hiến nào trong tương lai từ một người hiến máu không an toàn.

Trong trường hợp sản phẩm cuối cùng không xuất xưởng do không tuân thủ các yêu cầu quy định và do có thể có tác động tiềm tàng đến an toàn của người nhận, tất cả các thành phần máu có liên quan khác phải được xác định và

hành động thích hợp phải được thực hiện. Phải kiểm tra để đảm bảo rằng (nếu có) các thành phần khác từ cùng lần hiến máu và các thành phần điều chế từ lần hiến trước đó bởi người hiến máu được xác định. Phải cập nhật ngay lập tức các hồ sơ người hiến máu để đảm bảo rằng người hiến máu không thể thực hiện bất kỳ lần hiến nào tiếp theo, nếu có.

Phải có một quy trình xác định dành cho việc xuất xưởng đặc biệt cho các đơn vị máu và thành phần máu không quy chuẩn theo hệ thống không quy chuẩn được lập kế hoạch. Việc quyết định cho xuất xưởng này phải được thực hiện bởi người có trách nhiệm; các quyết định phải được ghi rõ và phải đảm bảo truy xuất được nguồn gốc. Sản phẩm không được xuất xưởng phải bị tiêu hủy và hồ sơ tiêu hủy phải được lưu giữ lại.

7.9. Lưu trữ

Quy trình thao tác chuẩn phải mô tả việc tiếp nhận, xử lý và lưu trữ vật liệu, máu và thành phần máu. Phải có một hệ thống để duy trì và kiểm soát điều kiện bảo quản, bao gồm bất kỳ việc vận chuyển được yêu cầu nào. Máu và thành phần máu hiến tự thân phải được lưu giữ riêng. Khu vực lưu trữ thành phần máu phải được đặt gần lối vào hoặc lối ra để tạo thuận lợi cho cấp phát và hạn chế số lượng người ra vào các khu vực làm việc chính. Chỉ những người có thẩm quyền mới có thể tiếp cận khu vực lưu trữ.

Điều kiện bảo quản phải được kiểm soát, giám sát và kiểm tra. Người có thẩm quyền phải được huấn luyện để biết lưu trữ đúng trong khoảng nhiệt độ và cài đặt báo động. Hồ sơ nhiệt độ phải có sẵn để chứng minh rằng các thành phần máu được lưu trữ ở nhiệt độ theo yêu cầu trong toàn bộ khu vực lưu trữ. Hệ thống giám sát và ghi nhiệt độ độc lập với hệ thống điều chỉnh nhiệt độ phải được lắp đặt. Phải có báo động thích hợp (ở ngưỡng giới hạn trên và dưới) và được kiểm tra thường xuyên; việc kiểm tra phải được ghi hồ sơ. Tùy thuộc phương pháp đo nhiệt độ, việc chậm báo động có thể được chấp nhận để tránh kích hoạt báo động khi mở cửa hoặc lấy một sản phẩm, nhưng bất kỳ việc cài đặt chậm đó phải được điều chỉnh hợp lý. Nếu cảm biến nhiệt độ được đặt trong một dung dịch tham chiếu, không chấp nhận cài đặt báo động chậm. Hành động thích hợp dựa trên báo động phải được xác định và người được ủy quyền quyết định việc sử dụng hoặc từ chối các sản phẩm bị ảnh hưởng. Có thể xảy ra giao động nhiệt độ và mỗi sự kiện đó phải được đánh giá bằng cách sử dụng hệ thống quản lý sự sai lệch (xem mục 3.5).

Một khu vực lưu trữ thay thế với nhiệt độ thích hợp được khuyến nghị để dự phòng trong trường hợp không kiểm soát được nhiệt độ ở hệ thống chính. Khu vực lưu trữ phải được bảo vệ chống sự xâm nhập trái phép và chỉ được sử dụng cho các mục đích quy định. Khu vực bảo quản phải đảm bảo phân biệt hiệu quả

vật liệu, thành phẩm được cách ly và xuất xưởng. Phải có một khu vực riêng biệt cho các thành phần máu và vật liệu bị từ chối. Nếu có hư hỏng cơ khí hoặc mất điện tạm thời ảnh hưởng đến kiểm soát nhiệt độ lưu trữ, phải xem xét các hồ sơ này để đánh giá tác động trên chất lượng huyết tương hoặc thành phần máu.

Đối với các thành phần máu chính, nhiệt độ lưu trữ thông dụng như sau:

- Khối hồng cầu: 1-6°C;
- Huyết tương để truyền: âm 25°C hoặc thấp hơn;
- Tiểu cầu: 20-24°C;

hoặc trong một phạm vi nghiêm ngặt hơn theo quy định của Cơ quan quản lý quốc gia.

Nhiệt độ lưu trữ cao hơn (ví dụ như âm 20°C) có thể được chấp nhận cho huyết tương để truyền, nhưng có thể dẫn đến thời gian sử dụng ngắn hơn đáng kể.

Lưu trữ tiểu cầu cũng phải được kiểm soát. Bên cạnh nhiệt độ, việc lắc liên tục là rất quan trọng. Căn cứ vào hướng dẫn của nhà sản xuất, vận tốc lắc phải được cài đặt tối ưu cho chất lượng sản phẩm. Vận tốc lắc phải là một phần của xác nhận chất lượng thiết bị.

Trong toàn bộ quy trình tiếp nhận và sản xuất phải đảm bảo rằng máu hoặc thành phần máu không bao giờ được đặt dưới ánh sáng mặt trời trực tiếp hoặc gần nguồn nhiệt.

Tất cả các thiết bị lưu trữ đều phải được xác nhận chất lượng, vệ sinh và bảo dưỡng dự phòng. Nhiệt kế hoặc các cảm biến nhiệt độ phải được hiệu chuẩn hàng năm. Độ lệch nhiệt độ so với thiết bị chuẩn không được vượt quá 1°C.

7.10. Phân phát

Trước khi phân phối, các thành phần máu phải được kiểm tra bằng mắt thường. Phải có hồ sơ xác định người phân phối và khách hàng nhận các thành phần máu. Phân phối các thành phần máu phải được thực hiện bởi người có thẩm quyền.

Tại thời điểm phân phối, phải có một quy trình đảm bảo rằng tất cả các thành phần máu được phân phối đã được phép xuất xưởng chính thức để sử dụng. Phải có một quy trình thao tác chuẩn về đóng gói nêu rõ cách thành phần được đóng gói, vật liệu được sử dụng và số lượng vật liệu làm mát và điều kiện bảo quản của chúng trước khi sử dụng.

7.11. Vận chuyển hàng

Việc phân phối phải diễn ra một cách an toàn và được kiểm soát để đảm bảo chất lượng sản phẩm trong quá trình vận chuyển. Tất cả hoạt động vận

chuyển và lưu trữ tạm thời, bao gồm cả việc tiếp nhận và phân phối, phải được xác định bằng văn bản quy trình thao tác chuẩn và tiêu chí kỹ thuật.

Các thùng vận chuyển phải được cấu tạo chắc chắn để bền với va đập và phải được thẩm định để duy trì điều kiện lưu trữ chấp nhận được cho máu và thành phần máu (ví dụ bằng cách sử dụng các vật liệu làm lạnh hoặc các vật liệu cách nhiệt thích hợp trong quá trình vận chuyển). Việc vận chuyển và điều kiện bảo quản các thành phần máu, cách đóng gói và trách nhiệm của người thực hiện phải phù hợp với quy trình thao tác chuẩn phù hợp giữa các điểm phân phối yêu cầu.

7.12. Hoàn trả

Các thành phần máu không được trả lại kho để tái phân phối, trừ khi:

- Các quy trình hoàn trả thành phần máu được điều chỉnh bởi hợp đồng;

- Đối với mỗi thành phần máu hoàn trả, phải chứng minh được rằng điều kiện lưu trữ quy định luôn được đáp ứng;

- Tính toàn vẹn của các bao gói được duy trì (nghĩa là chưa mở);

- Có đủ vật liệu dành cho xét nghiệm phù hợp.

Trong trường hợp cấp cứu, các thành phần máu có thể được hoàn trả và sau đó phân phối có sử dụng một quy trình xác định.

Các hồ sơ phải cho thấy rằng thành phần máu đã được kiểm tra và ở tình trạng chấp nhận được trước khi tái cấp phát.

8. Hợp đồng sản xuất, phân tích và dịch vụ

Trong cơ sở cung cấp máu, tất cả các công việc có ảnh hưởng đến chất lượng tiếp nhận máu và sản xuất thành phần máu - như điều chế thành phần máu, xét nghiệm hoặc hỗ trợ công nghệ thông tin – và được thực hiện bên ngoài bởi một đối tác khác, phải được lập hợp đồng bằng văn bản cụ thể. Hợp đồng phải đảm bảo rằng bên nhận hợp đồng đáp ứng các yêu cầu GMP trong tất cả các vấn đề liên quan đến hoạt động của bên giao hợp đồng. Bên giao hợp đồng có trách nhiệm tối cao trong việc đảm bảo rằng quy trình này bảo đảm kiểm soát được các hoạt động bên ngoài và chất lượng của vật liệu được mua. Các quy trình này phải lồng ghép quản lý nguy cơ chất lượng và phải bao gồm:

- Đánh giá (trước hoạt động gia công hoặc lựa chọn các nhà cung cấp vật liệu) sự phù hợp và thẩm quyền của các bên khác để thực hiện hoạt động hoặc cung cấp vật liệu sử dụng một chuỗi cung ứng được xác định (ví dụ như xem xét, đánh giá vật liệu, xác nhận chất lượng);

- Xác định trách nhiệm và quy trình thông tin liên lạc về các hoạt động liên quan đến chất lượng của các bên có liên quan;

- Giám sát và đánh giá hiệu quả hoạt động của bên nhận hợp đồng hoặc chất lượng vật liệu từ nhà cung cấp, xác định và thực hiện các cải tiến cần thiết;

- Giám sát các thành phần và vật liệu chuyển đến để đảm bảo rằng chúng từ các nguồn đã được phê duyệt bằng cách sử dụng chuỗi cung ứng đã được thỏa thuận. Thông tin chi tiết phải được quy định trong thỏa thuận hoặc hợp đồng chất lượng kỹ thuật.

Hợp đồng hoặc thỏa thuận phải:

- Xác định rõ nhiệm vụ của mỗi bên;

- Nêu rõ trách nhiệm của mỗi bên;

- Đề cập đến mọi thỏa thuận kỹ thuật;

- Xác định dòng thông tin, đặc biệt liên quan đến những sai lệch và thay đổi;

- Xác định việc xử lý và lưu trữ các hồ sơ, mẫu vật, vật liệu và các thông tin có liên quan khác;

- Xác định rằng nhiệm vụ của bên nhận hợp đồng không được giao cho bên thứ ba mà không được thẩm định và phê duyệt của bên giao hợp đồng;

- Cho phép bên giao hợp đồng và các cơ quan có thẩm quyền đến thăm và kiểm tra cơ sở vật chất của bên nhận hợp đồng.

Bên giao hợp đồng phải cung cấp cho bên nhận hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết phù hợp với sự mong đợi liên quan đến các dịch vụ hay hàng hóa. Điều này đảm bảo rằng công việc hoặc dịch vụ được thực hiện theo đúng với quy định hiện hành. Trách nhiệm chung đối với công việc và nhiệm vụ thực hiện bên ngoài cùng chịu trách nhiệm bởi công ty ký kết hợp đồng.

Hợp đồng phải được sự đồng ý và ký bởi đại diện đảm bảo chất lượng từ cả hai bên và phải được lưu giữ cập nhật.

Phụ lục III

NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỦA HỆ THỐNG HỢP TÁC THANH TRA DƯỢC PHẨM

(Kèm theo Thông tư số /2025/TT-BYT ngày tháng năm 2025 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

PHẦN I. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC - CÁC YÊU CẦU CƠ BẢN.....3

Chương I HỆ THỐNG CHẤT LƯỢNG DƯỢC PHẨM.....3

Chương II NHÂN SỰ.....10

Chương III NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ.....14

Chương IV HỒ SƠ TÀI LIỆU.....19

Chương V SẢN XUẤT.....28

Chương VI KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG.....35

Chương VII HOẠT ĐỘNG THUÊ NGOÀI.....41

Chương VIII KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM.....44

Chương IX TỰ THANH TRA.....46

PHẦN II. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC – CÁC YÊU CẦU CƠ BẢN ĐỐI VỚI DƯỢC CHẤT.....47

1. Giới thiệu.....47
2. Quản lý chất lượng.....51
3. Nhân sự.....54
4. Nhà xưởng và phương tiện.....55
5. Thiết bị sản xuất.....58
6. Hồ sơ tài liệu.....61
7. Quản lý nguyên vật liệu.....66
8. Sản xuất và kiểm soát trong quá trình.....68
9. Đóng gói và dán nhãn API và sản phẩm trung gian.....71
10. Bảo quản và phân phối.....73
11. Kiểm tra chất lượng.....73
12. Thẩm định.....77
13. Kiểm soát thay đổi.....82

14. Từ chối và tái sử dụng nguyên liệu.....83
15. Khiếu nại và thu hồi.....85
16. Nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm phòng thí nghiệm).....85
17. Các đại lý, môi giới, nhà bán buôn, nhà phân phối, đóng gói lại và dán nhãn lại 86
18. Hướng dẫn cụ thể cho API được sản xuất bằng nuôi cấy tế bào/ lên men.....88
19. API sử dụng trong thử lâm sàng.....92
20. Giải thích thuật ngữ.....94

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

Chương I
HỆ THỐNG CHẤT LƯỢNG DƯỢC PHẨM

Nguyên tắc

Chủ sở hữu giấy phép sản xuất phải đảm bảo sản xuất dược phẩm phù hợp với mục đích sử dụng của chúng, tuân theo yêu cầu của Giấy phép lưu hành hoặc Giấy phép thử nghiệm lâm sàng và không đặt bệnh nhân trước nguy cơ do không đủ an toàn, chất lượng hoặc hiệu lực. Việc đạt được mục tiêu chất lượng này là trách nhiệm của ban quản lý cấp cao và đòi hỏi sự tham gia và cam kết của nhân viên trong nhiều bộ phận khác nhau ở tất cả các cấp trong công ty, của các nhà cung cấp và các nhà phân phối. Để đạt được mục tiêu chất lượng một cách đáng tin cậy phải có một Hệ thống chất lượng dược phẩm kết hợp với Thực hành tốt sản xuất và Quản lý rủi ro chất lượng được thiết kế toàn diện và thực thi chuẩn xác. Phải ghi chép đầy đủ và giám sát một cách hiệu quả. Phải có nguồn lực tương xứng cho tất cả các bộ phận của Hệ thống chất lượng dược phẩm với đội ngũ nhân viên có năng lực, nhà xưởng, thiết bị và phương tiện đầy đủ và phù hợp. Ngoài ra, chủ sở hữu giấy phép sản xuất và người được ủy quyền còn có các trách nhiệm về mặt pháp lý.

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

Hệ thống chất lượng dược phẩm

1.1. Quản lý chất lượng là một khái niệm rộng bao trùm tất cả những vấn đề có ảnh hưởng chung hoặc riêng biệt tới chất lượng một sản phẩm. Đó là toàn bộ các kế hoạch được sắp xếp nhằm mục đích đảm bảo các sản phẩm dược phẩm có chất lượng đáp ứng với mục đích sử dụng của chúng. Vì thế, quản lý chất lượng phải kết hợp với Thực hành tốt sản xuất thuốc.

1.2. Thực hành tốt sản xuất áp dụng đối với tất cả các giai đoạn từ sản xuất các sản phẩm nghiên cứu, chuyển giao công nghệ, sản xuất thương mại cho đến khi sản phẩm không tiếp tục sản xuất nữa. Hệ thống chất lượng dược phẩm có thể mở rộng đến giai đoạn phát triển sản phẩm và phải tạo thuận lợi cho việc đổi mới, cải tiến liên tục và tăng cường sự liên kết giữa việc phát triển sản phẩm với các hoạt động sản xuất.

1.3. Căn cứ vào quy mô và mức độ phức tạp trong hoạt động, công ty có thể áp dụng việc phát triển một Hệ thống chất lượng dược phẩm mới hoặc chuyển đổi từ hệ thống sẵn có trước đó. Việc thiết kế hệ thống này nên bao hàm cả nguyên tắc của quản lý rủi ro sử dụng các công cụ phù hợp. Trong khi một số khía cạnh của hệ thống có thể có phạm vi toàn công ty và một số khía cạnh khác chỉ có phạm vi đối với một bộ phận cụ thể, thì hiệu quả của hệ thống thường sẽ tập trung ở cấp độ cơ sở.

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

(i) Sản phẩm thu được qua quá trình thiết kế, thẩm định, lập kế hoạch, thực hiện, duy trì và cải tiến liên tục hệ thống cho phép cung cấp ổn định các sản phẩm đạt chất lượng theo quy định;

(ii) Kiến thức về sản phẩm và quá trình phải được quản lý xuyên suốt vòng đời sản phẩm;

(iii) Sản phẩm dược phẩm được thiết kế và phát triển theo cách thức sao cho có thể đảm bảo đáp ứng được các yêu cầu của GMP;

(iv) Các thao tác sản xuất và kiểm tra chất lượng được nêu rõ ràng dưới dạng văn bản và các yêu cầu của GMP phải được áp dụng;

(v) Trách nhiệm quản lý được nêu rõ ràng;

(vi) Có các kế hoạch cho sản xuất, cung ứng, và sử dụng đúng loại nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói, lựa chọn và đánh giá nhà cung cấp và để khẳng định rằng mỗi lần cung cấp đều đúng loại nguyên liệu từ nhà cung cấp đã được phê duyệt;

(vii) Có các biện pháp để đảm bảo việc quản lý các hoạt động thuê bên ngoài;

(viii) Phải thiết lập và duy trì hệ thống kiểm soát bằng cách phát triển và sử dụng hiệu quả hệ thống theo dõi và kiểm soát đối với hiệu suất của quy trình và chất lượng sản phẩm;

(ix) Sản phẩm và quá trình phải được theo dõi, và kết quả được xem xét để xuất xưởng lô, nhằm phát hiện các sai lệch, đưa ra các hành động phòng ngừa để tránh các sai lệch có thể xảy ra trong tương lai;

(x) Tất cả các bước kiểm tra cần thiết đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và bán thành phẩm, cũng như kiểm tra trong quá trình sản xuất, hiệu chuẩn và thẩm định phải được thực hiện;

(xi) Phải tạo điều kiện thuận lợi cho việc cải tiến liên tục thông qua việc thực hiện nâng cao chất lượng phù hợp với mức độ hiện tại của quy trình và kiến thức sản phẩm;

(xii) Phải đặt ra các kế hoạch cho việc đánh giá và phê duyệt các thay đổi đã định trước và các thay đổi này phải được phê duyệt trước khi thực hiện, lưu ý việc thông báo cho cơ quan quản lý và phải được phê duyệt theo quy định. Sau khi thực hiện bất kỳ sự thay đổi nào, phải đánh giá để đảm bảo rằng mục tiêu chất lượng vẫn được đáp ứng và không có ảnh hưởng tiêu cực nào đến chất lượng sản phẩm;

(xiii) Sau mỗi thay đổi, phải tiến hành đánh giá để khẳng định lại chất lượng của chủ thể đạt được và không gây ảnh hưởng xấu tới chất lượng sản phẩm;

(xiv) Phải áp dụng biện pháp phân tích căn nguyên ở mức độ phù hợp trong quá trình điều tra các sai lệch, nghi ngờ sản phẩm lỗi và các vấn đề khác.

Điều này được xác định khi sử dụng nguyên tắc Quản lý rủi ro chất lượng, Trong trường hợp không xác định được nguyên nhân thực sự của vấn đề, phải xác định các nguyên nhân hay xảy ra nhất và giải quyết những vấn đề đó. Trường hợp nghi ngờ hoặc xác định nguyên nhân do sai lầm của con người, điều này phải được chắc chắn để đảm bảo rằng các lỗi hoặc sự cố về quy trình, thủ tục hoặc hệ thống không bị bỏ sót, nếu có. Phải xác định và thực hiện hành động khắc phục phù hợp và/ hoặc hành động phòng ngừa (CAPA) đáp ứng theo các cuộc điều tra. Hiệu quả của các hành động CAPA phải được theo dõi và đánh giá, phù hợp với các nguyên tắc Quản lý rủi ro chất lượng;

(xv) Sản phẩm không được bán hay cung cấp trước khi người được uỷ quyền chứng nhận mỗi lô sản phẩm đã được sản xuất và kiểm nghiệm theo đúng các yêu cầu nêu trong giấy phép lưu hành và các quy định khác có liên quan đến việc sản xuất, kiểm tra chất lượng và xuất lô dược phẩm;

(xvi) Có các biện pháp thỏa đáng để đảm bảo tới mức tối đa là sản phẩm được bảo quản, phân phối và sau đó là quản lý sao cho chất lượng sản phẩm được duy trì trong suốt tuổi thọ của sản phẩm;

(xvii) Có một quy trình tự thanh tra và/hoặc kiểm tra về chất lượng để thường xuyên đánh giá hiệu quả và tính phù hợp của hệ thống PQS.

1.5. Người quản lý cao cấp có trách nhiệm cao nhất cho việc đảm bảo có sẵn hệ thống chất lượng dược phẩm hiệu quả, nguồn nhân lực phù hợp, với vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền được quy định, thông báo và thực hiện trong toàn bộ tổ chức. Sự tham gia tích cực của Ban lãnh đạo vào PQS là cần thiết. Ban lãnh đạo đảm bảo sự hỗ trợ và cam kết của nhân viên ở tất cả các cấp trong công ty và các bộ phận trong công ty tham gia hệ thống chất lượng dược phẩm.

1.6. Phải thực hiện việc xem xét định kỳ của lãnh đạo, với sự tham gia của người quản lý cấp cao, về các hoạt động của hệ thống chất lượng để xác định cơ hội cải tiến liên tục sản phẩm, quy trình và ngay chính hệ thống chất lượng.

1.7. Hệ thống chất lượng phải được xác định và dưới dạng văn bản. Phải thiết lập sổ tay chất lượng hoặc tài liệu tương đương mô tả về hệ thống quản lý chất lượng trong đó có quy định về trách nhiệm quản lý.

Thực hành tốt sản xuất dược phẩm (GMP)

1.8. Thực hành tốt sản xuất là một phần của quản lý chất lượng nhằm đảm bảo rằng sản phẩm được sản xuất một cách ổn định và được kiểm soát theo đúng các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng cũng như theo đúng các quy định của giấy phép lưu hành, giấy phép thử lâm sàng hay tiêu chuẩn của sản phẩm. Thực hành tốt sản xuất liên quan đến cả sản xuất và kiểm tra chất lượng. Các yêu cầu cơ bản của GMP là:

(i) Tất cả các quy trình sản xuất đều được xác định rõ ràng, được rà soát về các nguy cơ tiềm tàng một cách có hệ thống dựa trên kiến thức khoa học và kinh nghiệm, và cho thấy có thể sản xuất một cách ổn định ra các sản phẩm đạt yêu cầu chất lượng theo các tiêu chuẩn quy định;

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

(iii) Có tất cả các nguồn lực cần thiết, bao gồm:

- đủ nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và đã qua đào tạo;
- nhà xưởng và không gian phù hợp;
- máy móc thiết bị và dịch vụ phù hợp;
- nguyên vật liệu, bao bì và nhãn mác phù hợp;
- các quy trình và hướng dẫn đã được duyệt;
- bảo quản và vận chuyển phù hợp; và

(iv) Các hướng dẫn và quy trình được viết bằng ngôn ngữ dễ hiểu, rõ nghĩa, áp dụng được cụ thể cho từng phương tiện, máy móc;

(v) Công nhân vận hành được đào tạo để thực hiện quy trình một cách chính xác;

(vi) Có ghi chép lại (bằng tay hoặc bằng thiết bị ghi chép) trong khi sản xuất để cho thấy mọi công đoạn nêu trong quy trình và hướng dẫn đều được thực hiện trong thực tế và số lượng cũng như chất lượng sản phẩm đạt yêu cầu;

(vii) Bất cứ sai lệch đáng kể nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra nhằm mục đích tìm ra nguyên nhân gốc rễ và hành động khắc phục và phòng ngừa thích hợp phải được thực thi;

(viii) Hồ sơ ghi lại việc sản xuất và phân phối giúp cho có thể tra cứu lại toàn bộ lịch sử của một lô sản phẩm, phải được lưu giữ theo mẫu đảm bảo dễ hiểu và dễ tiếp cận;

(ix) Phân phối sản phẩm phù hợp để hạn chế tối đa bất cứ nguy cơ nào đối với chất lượng và áp dụng thực hành tốt phân phối (GDP);

(x) Có hệ thống để thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào đang được bán hay cung cấp;

(xi) Những khiếu nại về các sản phẩm đang lưu hành phải được kiểm tra, tìm ra nguyên nhân thiếu sót về chất lượng, và có biện pháp phù hợp đối với sản phẩm có sai hỏng và ngăn chặn việc lặp lại các sai hỏng này.

Kiểm tra chất lượng

1.9. Kiểm tra chất lượng là một phần của GMP liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và kiểm nghiệm, cũng đồng thời liên quan đến vấn đề tổ chức, hồ sơ tài liệu để đảm bảo đã tiến hành các phép thử phù hợp và cần thiết, và nguyên vật liệu không được xuất cho sử dụng hoặc sản phẩm không được xuất đem bán hay cung cấp, nếu như chúng chưa được đánh giá là đạt chất lượng theo yêu cầu. Yêu cầu cơ bản của Kiểm tra chất lượng là:

(i) Phải có đủ cơ sở trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt để thực hiện việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, và nếu cần để theo dõi điều kiện môi trường vì mục đích tuân thủ nguyên tắc GMP;

(ii) Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải được thực hiện bằng các phương pháp và do những nhân viên được phê duyệt;

(iii) Các phương pháp phân tích phải được thẩm định;

(iv) Phải lập hồ sơ (bằng tay và/hoặc bằng thiết bị ghi chép) để chứng minh rằng tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm đều đã thực sự được tiến hành, và bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đều đã được ghi đầy đủ vào hồ sơ và được điều tra;

(v) Thành phẩm phải có chứa các chất theo đúng thành phần định tính và định lượng của sản phẩm như được mô tả trong giấy phép lưu hành hoặc giấy phép thử nghiệm lâm sàng; các thành phần phải đạt mức độ tinh khiết quy định, được đóng trong bao bì phù hợp và dán nhãn đúng;

(vi) Phải ghi lại kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các nguyên vật liệu và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm; việc đánh giá sản phẩm phải bao gồm cả việc rà soát và đánh giá các hồ sơ tài

liệu về sản xuất có liên quan, việc đánh giá những sai lệch so với quy trình đã định;

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

(viii) Lưu đầy đủ mẫu đối chiếu của sản phẩm và nguyên liệu ban đầu theo Phụ lục 19 để cho phép kiểm tra sau này và sản phẩm được lưu trong bao bì cuối.

Đánh giá chất lượng sản phẩm

1.10. Rà soát chất lượng sản phẩm thường xuyên, định kỳ, cuốn chiếu đối với tất cả các dược phẩm, bao gồm cả các sản phẩm chỉ xuất khẩu, phải được thực hiện nhằm mục đích khẳng định tính ổn định của các quy trình hiện có và sự phù hợp của các tiêu chuẩn hiện hành đối với cả nguyên liệu và thành phẩm, để xác định bất kỳ xu hướng nào và đưa ra các cải tiến sản phẩm và quy trình. Việc báo cáo tổng hợp này nên được tiến hành hàng năm và hồ sơ được lưu lại, bao gồm xem xét với các báo cáo trước đó và nên bao gồm ít nhất:

(i) Rà soát các nguyên liệu ban đầu và nguyên vật liệu bao bì được sử dụng cho sản phẩm, đặc biệt là nguyên liệu từ những nhà cung cấp mới và đặc biệt là đánh giá khả năng truy xuất nguồn gốc của hệ thống cung ứng hoạt chất;

(ii) Rà soát việc kiểm tra chất lượng trong quá trình sản xuất ở các công đoạn quan trọng và các kết quả kiểm tra chất lượng của thành phẩm;

(iii) Rà soát tất cả các lô sản xuất không đạt chất lượng theo tiêu chuẩn quy định và việc điều tra các lô sản phẩm này;

(iv) Rà soát về tất cả các sai lệch lớn hoặc sự không phù hợp, điều tra các yếu tố liên quan, và hiệu quả đạt được của hành động khắc phục và phòng ngừa đã thực hiện;

(v) Rà soát về tất cả những thay đổi trong quá trình sản xuất hoặc phương pháp kiểm nghiệm;

(vi) Rà soát các thay đổi về hồ sơ sản phẩm đã nộp, được phê duyệt và không được phê duyệt;

(vii) Rà soát về kết quả của chương trình theo dõi độ ổn định của thuốc và bất kỳ xu hướng bất lợi nào;

(viii) Rà soát về việc trả lại hàng, khiếu nại và thu hồi liên quan đến chất lượng sản phẩm và việc điều tra nguyên nhân đã thực hiện vào thời gian đó;

(ix) Rà soát về sự phù hợp của các hành động khắc phục trước đó đối với quá trình sản xuất hay thiết bị;

(x) Các cam kết sau bán hàng đối với các sản phẩm mới hoặc sản phẩm có thay đổi;

(xi) Tình trạng thẩm định của các thiết bị và hệ thống phụ trợ liên quan, ví dụ hệ thống HVAC (gia nhiệt, thông gió, điều hòa không khí), hệ thống nước, khí nén và báo cáo kết quả theo dõi hoạt động của các thiết bị và hệ thống này;

(xii) Rà soát về các thỏa thuận kỹ thuật để đảm bảo rằng chúng được cập nhật.

1.11. Nhà sản xuất, và chủ sở hữu giấy phép lưu hành, nếu khác nhau, phải đánh giá kết quả của các báo cáo rà soát, và đánh giá xem các hành động khắc phục phòng ngừa hay thẩm định lại nào phải thực hiện theo yêu cầu của hệ thống chất lượng. Các hành động khắc phục phòng ngừa phải hoàn thành kịp thời và có hiệu quả theo quy trình quy định. Phải có quy trình cho việc quản lý liên tục và xem xét các hoạt động này, và tính hiệu quả của các quy trình này phải được xác nhận trong quá trình tự thanh tra. Rà soát chất lượng có thể được nhóm lại theo loại sản phẩm, ví dụ dạng bào chế rắn, dạng lỏng, các sản phẩm vô trùng, v.v… theo cơ sở khoa học.

Trường hợp chủ sở hữu giấy phép lưu hành không phải là nhà sản xuất, phải có văn bản thỏa thuận về kỹ thuật giữa các bên trong đó xác định rõ trách nhiệm của mỗi bên đối với việc xem xét chất lượng. Người có thẩm quyền chứng nhận xuất xưởng lô cùng với chủ sở hữu giấy phép lưu hành phải đảm bảo rằng việc xem xét đánh giá chất lượng được thực hiện kịp thời và chính xác.

Quản lý rủi ro chất lượng

1.12. Quản lý rủi ro về chất lượng là quá trình đánh giá, kiểm soát, cung cấp thông tin và xem xét một cách có hệ thống các nguy cơ đối với chất lượng của các sản phẩm thuốc. Hệ thống có thể được áp dụng với cả phòng ngừa và quá trình hồi cứu.

1.13. Nguyên tắc của Quản lý rủi ro về chất lượng:

(i) Đánh giá các nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm dựa trên các kiến thức khoa học, kinh nghiệm trong sản xuất và các nguyên tắc cơ bản để bảo vệ người bệnh;

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

Ví dụ về các quy trình và ứng dụng quản lý rủi ro chất lượng có thể tìm đọc trong Phụ chương 20 hoặc ICH Q9.

Chương II
NHÂN SỰ

Nguyên tắc

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

Quy định chung

2.1. Nhà sản xuất phải có đủ nhân viên có trình độ chuyên môn cũng như kinh nghiệm thực tế phù hợp. Người quản lý cấp cao phải được xác định và được cung cấp cơ sở phù hợp và tương xứng (nhân sự, tài chính, nguyên vật liệu, nhà xưởng và trang thiết bị) để thực hiện và duy trì hệ thống chất lượng dược phẩm và phát huy hiệu quả của nó. Trách nhiệm giao cho mỗi cá nhân không nên quá nhiều khiến có thể dẫn đến nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm.

2.2. Nhà sản xuất phải có một sơ đồ tổ chức nêu mối quan hệ giữa trưởng bộ phận sản xuất, trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng và áp dụng cho trưởng bộ phận đảm bảo chất lượng hoặc bộ phận chất lượng theo điểm 2.5 và vị trí của người được ủy quyền phải được thể hiện rõ ràng theo các cấp bậc quản lý.

2.3. Những người chịu trách nhiệm phải có nhiệm vụ cụ thể được ghi trong bản mô tả công việc và có đủ thẩm quyền để thực thi trách nhiệm của mình. Nhiệm vụ của họ có thể được ủy quyền cho người cấp phó đáp ứng trình độ chuyên môn. Không nên có những kẻ hở hoặc chồng chéo thiếu lý giải về trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng Thực hành tốt sản xuất.

2.4. Người quản lý cao cấp có trách nhiệm cao nhất cho việc đảm bảo có sẵn hệ thống chất lượng dược phẩm hiệu quả, nguồn nhân lực phù hợp, với vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền được quy định, thông báo và thực hiện trong toàn bộ tổ chức. Người quản lý cấp cao thiết lập một chính sách chất lượng mô tả toàn bộ mục đích và định hướng của công ty liên quan đến chất lượng, và đảm bảo sự phù hợp hiệu quả của hệ thống chất lượng dược phẩm với sự tuân thủ GMP thông qua quá trình xem xét, rà soát.

Nhân viên chủ chốt

2.5. Người quản lý cấp cao bổ nhiệm người quản lý chủ chốt bao gồm trưởng bộ phận sản xuất, trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng, nếu ít nhất một trong những người này không chịu trách nhiệm về xuất sản phẩm thì phải chỉ định

người được ủy quyền ký xuất xưởng. Thông thường, các vị trí chủ chốt do nhân viên chính thức đảm nhiệm. Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng phải độc lập với nhau. Trong các công ty lớn, có thể ủy quyền một số chức năng được liệt kê trong mục 2.7, 2.8 và 2.9. Thêm vào đó, phụ thuộc vào quy mô và cơ cấu tổ chức của công ty, trưởng phòng đảm bảo chất lượng có thể độc lập với trưởng bộ phận chất lượng. Trong trường hợp đã sẵn có chức năng này, một số trách nhiệm được mô tả tại điểm 2.7, 2.8, 2.9 được chia sẻ với trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng và trưởng bộ phận sản xuất và người quản lý cấp cao phải xem xét đến vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền của từng vị trí.

2.6. Trách nhiệm của người được ủy quyền được mô tả trong yêu cầu của quốc gia và có thể tóm tắt như sau:

a) Người được ủy quyền phải đảm bảo rằng mỗi lô sản phẩm được sản xuất và kiểm tra chất lượng phù hợp với luật pháp hiện hành của quốc gia và phù hợp với yêu cầu của Giấy phép lưu hành sản phẩm.

b) Người được ủy quyền phải đáp ứng được các yêu cầu về tiêu chuẩn được quy định tại luật pháp quốc gia, liên tục và thường xuyên chuyển giao từ người nắm giữ Giấy phép lưu hành sản phẩm để thực hiện trách nhiệm của họ.

c) Trách nhiệm của người được ủy quyền có thể được ủy nhiệm lại, tuy nhiên chỉ ủy nhiệm lại cho người được ủy quyền khác.

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

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

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

(iii) đảm bảo hồ sơ sản xuất được người có thẩm quyền đánh giá bởi người được ủy quyền.

(iv) đảm bảo việc hiệu chuẩn và bảo trì bảo dưỡng cơ sở và thiết bị thuộc bộ phận mình;

(v) đảm bảo các thẩm định thích hợp đã được thực hiện;

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

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

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

(ii) đảm bảo tất cả các phép thử cần thiết đã được thực hiện và các hồ sơ liên quan được đánh giá;

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

(iv) phê duyệt và theo dõi các chuyên viên phân tích hợp đồng;

(v) đảm bảo việc hiệu chuẩn và bảo trì bảo dưỡng cơ sở, thiết bị thuộc bộ phận mình;

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

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

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

2.9. Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng và các vị trí liên quan, trưởng bộ phận đảm bảo chất lượng hoặc trưởng bộ phận chất lượng có một số trách nhiệm chung, hoặc cùng thực hiện liên quan đến chất lượng bao gồm việc thiết lập, thực hiện một cách hiệu quả, giám sát kiểm soát và bảo trì bảo dưỡng hệ thống chất lượng dược phẩm. Tùy theo quy chế quốc gia, những trách nhiệm này có thể bao gồm:

(i) phê duyệt các văn bản quy trình và các tài liệu khác, kể cả các sửa đổi;

(ii) theo dõi và kiểm soát môi trường sản xuất;

(iii) vệ sinh nhà máy;

(iv) thẩm định quy trình;

(v) đào tạo;

(vi) phê chuẩn và giám sát các nhà cung cấp nguyên vật liệu;

(vii) phê chuẩn và giám sát các nhà sản xuất hợp đồng và nhà phân phối bên ngoài theo hợp đông đối với các hoạt động liên quan đến GMP;

(viii) quy định và giám sát các điều kiện bảo quản nguyên liệu và sản phẩm;

(ix) lưu trữ hồ sơ;

(x) giám sát việc tuân thủ các quy định của GMP;

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

(xii) tham gia vào việc quản lý đánh giá và liên tục cải tiến quá trình sản xuất, chất lượng sản phẩm và hệ thống chất lượng dược phẩm.

(xiii) đảm bảo rằng có một cơ chế thông tin và nâng cấp kịp thời và hiệu quả nhằm nâng cao chất lượng các chủ thể đẻ có các mức quản lý phù hợp.

Đào tạo

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

2.11. Bên cạnh việc đào tạo cơ bản về lý thuyết và thực hành về Hệ thống chất lượng dược phẩm và GMP, nhân viên mới tuyển dụng phải được đào tạo về những nội dung phù hợp với nhiệm vụ được giao. Việc đào tạo phải liên tục, và hiệu quả đào tạo phải được đánh giá định kỳ. Phải có chương trình đào tạo được phê duyệt chính thức. Hồ sơ về đào tạo phải được lưu giữ.

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

2.13. Khách tham quan và nhân viên chưa qua đào tạo tốt nhất là không nên cho vào khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không tránh được việc này họ phải được thông báo trước những thông tin có liên quan (đặc biệt là về vệ sinh cá nhân) và được trang bị các trang phục bảo hộ cần thiết. Phải giám sát họ chặt chẽ.

2.14. Hệ thống chất lượng dược phẩm và tất cả các biện pháp có khả năng nâng cao nhận thức và việc thực hiện đảm bảo chất lượng phải được bàn luận thấu đáo trong các khoá đào tạo.

Vệ sinh cá nhân

2.15. Phải thiết lập và điều chỉnh các chương trình vệ sinh chi tiết tùy theo yêu cầu khác nhau trong nhà máy. Chương trình phải bao gồm các quy trình liên quan đến sức khỏe, thực hành vệ sinh và trang phục của nhân viên. Tất cả những người có nhiệm vụ làm việc trong khu vực sản xuất và kiểm nghiệm phải hiểu và tuân thủ nghiêm ngặt các quy trình này. Chương trình vệ sinh phải được ban quản lý khuyến khích và được thảo luận rộng rãi trong các khóa đào tạo.

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

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

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

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

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

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

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

Chuyên gia tư vấn

2.23. Chuyên gia tư vấn phải có trình độ học vấn, được đào tạo và có kinh nghiệm hoặc có những kết hợp phù hợp để thực hiện tư vấn cho chủ đề mà họ tham gia.

Phải lưu giữ hồ sơ ghi rõ tên, địa chỉ, tiêu chuẩn và loại hình dịch vụ mà chuyên gia tư vấn cung cấp.

Chương III
NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ

Nguyên tắc

Nhà xưởng phải có vị trí, được thiết kế, xây dựng, sửa chữa và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác sản xuất sẽ diễn ra. Bố trí mặt bằng và thiết kế của nhà xưởng phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và đảm bảo làm vệ sinh cũng như bảo dưỡng có hiệu quả để tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi hoặc rác, và nói chung, bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào tới chất lượng sản phẩm.

Nhà xưởng

Quy định chung

3.1. Nhà xưởng phải được đặt trong môi trường cùng với các biện pháp bảo vệ quá trình sản xuất để giảm tối đa nguy cơ gây tạp nhiễm đối với nguyên liệu hoặc sản phẩm.

3.2. Nhà xưởng phải được bảo dưỡng cẩn thận, phải đảm bảo các hoạt động bảo dưỡng và sửa chữa không gây bất kỳ nguy cơ nào đối với chất lượng sản phẩm. Nhà xưởng phải được làm vệ sinh và tẩy trùng (nếu cần), theo các quy trình chi tiết bằng văn bản.

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

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

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

Khu vực sản xuất

3.6. Để hạn chế tối đa nguy cơ gây nguy hiểm nghiêm trọng cho sức khỏe do sản phẩm bị nhiễm chéo, phải có nhà xưởng chuyên biệt và khép kín cho việc sản xuất những dược phẩm đặc biệt, ví dụ những nguyên vật liệu dễ gây dị ứng (ví dụ penicillin), hoặc sinh phẩm (ví dụ các vi sinh vật sống). Việc sản xuất một số sản phẩm có hoạt tính cao khác, như các kháng sinh, hóc môn, chất gây độc tế bào và những sản phẩm không phải là dược phẩm, không nên tiến hành trong cùng một nhà xưởng. Trong những trường hợp ngoại lệ, có thể chấp nhận nguyên tắc sản xuất theo chiến dịch trong cùng nhà xưởng với điều kiện là phải đặc biệt thận trọng và có tiến hành các thẩm định cần thiết (kể cả thẩm định quy trình vệ sinh). Việc sản xuất các thuốc độc chuyên biệt, ví dụ như hóa chất bảo vệ thực vật hoặc hóa chất diệt cỏ, không được phép tiến hành ở nhà xưởng dành cho sản xuất dược phẩm.

3.7. Mặt bằng nhà xưởng phải được bố trí sao cho việc sản xuất được thực hiện trong những khu vực tiếp nối nhau, theo một trật tự hợp lý tương ứng với trình tự của các hoạt động sản xuất và tương ứng với mức độ sạch.

3.8. Phải có đủ diện tích làm việc và bảo quản trong quá trình sản xuất để có thể đặt máy móc thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, sao cho hạn chế tối đa nguy cơ lẫn lộn giữa các sản phẩm hoặc các thành phần của sản phẩm, tránh nhiễm chéo, và giảm tối đa nguy cơ bỏ sót hoặc áp dụng sai bất kỳ một bước sản xuất hay kiểm tra nào.

3.9. Ở những nơi nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói trực tiếp và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, bề mặt bên trong (của tường, sàn và trần nhà) phải nhẵn và không có kẽ nứt cũng như chỗ

nối hở, không được sinh ra các hạt tiểu phân, cho phép làm vệ sinh, và tẩy trùng nếu cần, dễ dàng và có hiệu quả.

3.10. Các ống dẫn, máng đèn, các điểm thông gió và các dịch vụ khác phải được thiết kế và lắp đặt sao cho tránh tạo ra các hốc khó làm vệ sinh. Khi bảo dưỡng, phải tiếp cận những dịch vụ này từ bên ngoài khu vực sản xuất, nếu được.

3.11. Các đường thoát nước phải đủ lớn, được thiết kế và trang bị để tránh trào ngược. Nếu có thể, phải tránh đường thoát nước hở. Nhưng nếu cần thiết phải có thì nên xây nông để dễ làm vệ sinh và tẩy trùng.

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

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

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

3.15. Khu vực xưởng đóng gói dược phẩm phải được thiết kế và bố trí đặc biệt để tránh lẫn lộn, tạp nhiễm và nhiễm chéo.

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

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

Khu vực bảo quản

3.18. Khu vực bảo quản phải đủ rộng, cho phép bảo quản có trật tự nhiều loại nguyên vật liệu và sản phẩm, có sự phân biệt và cách ly phù hợp: nguyên liệu ban đầu và nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm đã được phép xuất, sản phẩm bị loại, bị trả về hay sản phẩm thu hồi.

3.19. Khu vực bảo quản phải được thiết kế hoặc điều chỉnh để đảm bảo điều kiện bảo quản tốt. Đặc biệt là phải sạch sẽ, khô ráo, đủ ánh sáng và duy trì ở nhiệt độ chấp nhận được. Các khu vực yêu cầu điều kiện bảo quản đặc biệt (ví dụ như về nhiệt độ, độ ẩm) thì phải đảm bảo các điều kiện này, kiểm soát, theo dõi và ghi chép lại một cách thích hợp.

3.20. Khu vực nhận và xuất hàng phải bố trí tách biệt và bảo vệ được nguyên vật liệu và sản phẩm trước thời tiết. Khu vực tiếp nhận phải được thiết

kế và trang bị cho phép các thùng nguyên liệu được làm sạch nếu cần trước khi bảo quản.

3.21. Khi biệt trữ được bảo đảm bằng cách bảo quản ở những khu vực riêng biệt, những khu vực này phải có biển hiệu rõ ràng và chỉ những người có thẩm quyền mới được phép ra vào. Nếu sử dụng một hệ thống khác thay thế để thay thế biệt trữ cơ học hệ thống đó phải đảm bảo an toàn ở mức tương đương.

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

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

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

3.25. Nguyên vật liệu bao gói in sẵn được coi là rất quan trọng trong việc đảm bảo dược phẩm đúng với nội dung trên nhãn, đặc biệt chú ý đến việc lấy mẫu, bảo quản an toàn và bảo vệ những nguyên vật liệu này.

Khu vực kiểm tra chất lượng

3.26. Thông thường, Phòng kiểm nghiệm phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Những khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh, hoặc thử đồng vị phóng xạ phải cách biệt nhau.

3.27. Phòng kiểm nghiệm phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành tại đó. Phải có đủ diện tích để tránh lẫn lộn và nhiễm chéo, đủ diện tích phù hợp để bảo quản mẫu, chất chuẩn (nếu cần, có hệ thống làm mát), dung môi, thuốc thử và hồ sơ.

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

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

Các khu phụ

3.30. Các phòng vệ sinh và nghỉ giải lao phải tách biệt khỏi khu vực sản xuất và kiểm nghiệm.

3.31. Phòng thay và lưu giữ quần áo, khu vực tắm rửa và vệ sinh phải dễ dàng tiếp cận và phù hợp với số người sử dụng. Nhà vệ sinh không được thông trực tiếp với khu vực sản xuất và bảo quản.

3.32. Nếu điều kiện cho phép, xưởng bảo dưỡng nên tách khỏi khu vực sản xuất. Nếu phụ tùng và dụng cụ được để trong khu vực sản xuất, phải để trong phòng hoặc tủ có khoá dành riêng cho mục đích đó.

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

Trang thiết bị

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

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

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

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

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

3.39. Máy móc thiết bị sản xuất không được gây nguy hiểm cho sản phẩm. Những bộ phận của máy móc thiết bị sản xuất có tiếp xúc với sản phẩm không được gây phản ứng, tạo ra thêm chất hay hấp thu chất ở mức độ có thể ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm.

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

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

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

3.43. Các đường ống nước cất, khử ion hóa và, nếu cần, các đường ống nước khác phải được làm vệ sinh theo các quy trình bằng văn bản trong đó trình bày chi tiết giới hạn hành động đối với nhiễm vi sinh vật và các biện pháp sẽ được thực hiện.

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

Chương IV
HỒ SƠ TÀI LIỆU

Nguyên tắc

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

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

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

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

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

Loại Hướng dẫn (các hướng dẫn, hoặc quy định):

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

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

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

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

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

Loại Ghi chép / Báo cáo:

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

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

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

Sự hình thành và quản lý hồ sơ tài liệu

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

4.2. Hồ sơ tài liệu phải được thiết kế, soạn thảo, rà soát và phân phát một cách thận trọng. Hồ sơ tài liệu phải tuân thủ các phần có liên quan của giấy phép sản xuất và lưu hành. Việc sao chụp tài liệu làm việc từ văn bản gốc không được để xảy ra bất kỳ sai sót nào trong quá trình sao chụp.

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

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

4.5. Hồ sơ tài liệu phải thường xuyên được rà soát và cập nhật. Khi một tài liệu đã được sửa đổi, phải có hệ thống ngăn ngừa việc vô ý sử dụng những phiên bản cũ.

4.6. Không nên viết tay tài liệu; tuy nhiên, trường hợp hồ sơ tài liệu đòi hỏi phải nhập số liệu, thì số liệu nhập phải rõ ràng, dễ đọc và không tẩy xoá được. Phải có đủ khoảng trống cho việc nhập số liệu đó.

Thực hành tốt hồ sơ tài liệu

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

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

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

Lưu trữ hồ sơ tài liệu

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

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

4.12. Đối với các loại hồ sơ tài liệu khác, thời hạn lưu trữ sẽ tùy thuộc vào hoạt động kinh doanh mà tài liệu đó chứng minh. Hồ sơ tài liệu quan trọng, kể cả dữ liệu thô (ví dụ, tài liệu liên quan tới thẩm định hoặc độ ổn định), xác nhận thông tin trong Giấy phép lưu hành phải được lưu trữ trong thời gian giấy phép còn hiệu lực. Có thể cân nhắc cho bỏ một tài liệu nào đó khi dữ liệu đã được thay

thế bởi một tập hợp đầy đủ các dữ liệu mới (ví dụ, dữ liệu thô cung cấp báo cáo thẩm định hoặc báo cáo độ ổn định). Phải ghi lại lý do về việc loại bỏ này và phải lưu ý đến quy định về lưu trữ hồ sơ lô; ví dụ, trong trường hợp dữ liệu thẩm định quy trình, dữ liệu thô đi kèm phải được lưu trữ trong thời hạn bằng với hồ sơ của tất cả các lô xuất xưởng đã được xác nhận trên cơ sở thực hiện thẩm định đó.

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

Tiêu chuẩn

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

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

4.14. Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu, bao bì sơ cấp và bao bì có in ấn nếu thích hợp phải có mô tả đối với nguyên vật liệu, hoặc tham chiếu tới, nếu thích hợp:

a) tên được đặt (nếu có thể nêu cả tên INN) và mã số nội bộ;

b) tham chiếu đến chuyên luận của dược điển, nếu có

c) các yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép.

d) tuỳ thuộc vào yêu cầu của công ty, tiêu chuẩn có thể có thêm các thông tin khác, ví dụ như:

e) nhà cung cấp và nhà sản xuất gốc của nguyên vật liệu;

f) một mẫu bao bì có in ấn;

g) hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;

h) điều kiện bảo quản và các thận trọng;

i) thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm nghiệm lại.

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

4.15. Phải có tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm của các công đoạn trọng yếu hoặc sản phẩm trung gian và bán thành phẩm được mua hay gửi đi. Tiêu chuẩn sản phẩm trung gian hay bán thành phẩm phải tương tự như tiêu chuẩn của nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm, nếu phù hợp.

Tiêu chuẩn đối với thành phẩm

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

a) tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có;

b) tên mỗi hoạt chất (và tên chung quốc tế không bị sở hữu - INN, nếu có);

c) công thức hoặc tham chiếu công thức;

d) mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói;

e) hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;

f) yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép;

g) điều kiện bảo quản và các thận trọng nếu có;

h) tuổi thọ.

Công thức sản xuất và hướng dẫn chế biến

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

4.17. Công thức gốc phải có:

a) tên sản phẩm, có mã tham khảo của sản phẩm liên quan đến tiêu chuẩn của nó;

b) mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và cỡ lô;

c) danh mục các nguyên liệu ban đầu được sử dụng (tên INN nếu có), lượng của mỗi chất, được mô tả bằng tên và ký hiệu tham khảo thống nhất cho loại nguyên liệu đó (cần nêu rõ chất nào sẽ bị mất đi trong quá trình chế biến);

d) công bố sản lượng thành phẩm dự kiến và giới hạn cho phép, và sản lượng sản phẩm trung gian, nếu có.

4.18. Hướng dẫn chế biến phải bao gồm:

a) nêu địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu;

b) các phương pháp, hoặc tham chiếu phương pháp, được sử dụng để chuẩn bị và vận hành các máy móc thiết bị quan trọng, ví dụ như làm vệ sinh (đặc biệt sau khi thay đổi sản phẩm), lắp đặt, hiệu chuẩn, vô trùng, sử dụng;

c) hướng dẫn chế biến chi tiết lần lượt từng bước (ví dụ: kiểm tra nguyên vật liệu, xử lý sơ bộ, trình tự thêm các nguyên vật liệu, thời gian trộn, nhiệt độ);

d) hướng dẫn đối với các kiểm tra trong quá trình sản xuất và các giới hạn tương ứng;

e) phải quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn và các điều kiện bảo quản đặc biệt;

f) những điều phải đặc biệt thận trọng.

Hướng dẫn đóng gói

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

a) tên sản phẩm;

b) mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và đường sử dụng nếu có;

c) quy cách đóng gói được nêu bằng số lượng, trọng lượng, hoặc thể tích sản phẩm trong bao bì ngoài cùng;

d) danh mục đầy đủ tất cả các nguyên vật liệu bao gói cho một cỡ lô chuẩn, bao gồm số lượng, cỡ, và dạng, có mã hoặc số tham khảo liên quan đến tiêu chuẩn cho mỗi loại nguyên vật liệu bao gói;

e) nếu phù hợp, có ví dụ hoặc bản sao của nguyên vật liệu có in ấn có liên quan và mẫu của chúng, trên đó chỉ rõ chỗ nào ghi số lô và ngày hết hạn;

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

f) các thận trọng đặc biệt phải được thực hiện, kể cả phải kiểm tra kỹ khu vực và thiết bị đóng gói nhằm đảm bảo đã dọn quang dây chuyền trước và sau khi thực hiện hoạt động đóng gói;

g) mô tả thao tác đóng gói, bao gồm cả những thao tác phụ trợ quan trọng, và máy móc thiết bị sử dụng;

h) chi tiết những lần kiểm tra trong quá trình đóng gói, có hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn cho phép.

Hồ sơ chế biến lô

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

a) Tên và số lô của sản phẩm;

b) ngày và giờ bắt đầu, ngày giờ thực hiện các công đoạn trung gian chính, và ngày giờ hoàn thành việc sản xuất;

c) tên người chịu trách nhiệm ở mỗi công đoạn sản xuất;

d) chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở mỗi bước sản xuất chính và, nếu phù hợp, của người kiểm tra mỗi thao tác (ví dụ khi cân);

e) số lô và/hoặc số kiểm soát phân tích và khối lượng thực tế của mỗi nguyên liệu ban đầu (kể cả số lô và khối lượng của nguyên liệu phục hồi hoặc tái chế cho thêm vào);

f) bất kỳ thao tác chế biến liên có quan nào, và những máy móc thiết bị chính được sử dụng;

g) các kiểm tra trong quá trình sản xuất đã thực hiện, chữ ký tắt của người thực hiện, và kết quả;

h) lượng sản phẩm có được ở mỗi công đoạn sản xuất trọng tâm (sản lượng), và những nhận xét hoặc giải thích về những sai lệch có ý nghĩa so với sản lượng dự kiến;

i) ghi chú về những sự cố đặc biệt, nêu rõ chi tiết, có chữ ký duyệt những sai lệch so với công thức gốc.

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

Hồ sơ đóng gói lô

4.21. Phải lưu giữ Hồ sơ chế biến lô cho mỗi lô sản xuất. Hồ sơ phải dựa trên những phần liên quan của công thức sản xuất và hướng dẫn chế biến được phê duyệt hiện tại, và phải có các thông tin sau:

a) tên sản phẩm, số lô, lượng bán thành phẩm chờ đóng gói, cũng như số lô và lượng thành phẩm dự kiến, lượng thành phẩm có được trong thực tế, và đối chiếu;

b) ngày và giờ thực hiện thao tác đóng gói;

c) tên người chịu trách nhiệm tiến hành các thao tác đóng gói;

d) chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở các bước chính;

e) các kiểm tra nhận dạng và kiểm tra việc tuân thủ theo hướng dẫn đóng gói, kể cả các kết quả kiểm tra trong quá trình đóng gói;

f) chi tiết các thao tác đóng gói đã thực hiện, có nêu cả máy móc thiết bị và dây chuyền đóng gói đã sử dụng, các hướng dẫn về việc bảo quản sản phẩm chưa đóng gói, hoặc hồ sơ ghi lại việc trả sản phẩm chưa đóng gói về khu vực bảo quản;

g) bất cứ khi nào có thể, lưu lại mẫu bao bì in sẵn, kể cả mẫu được duyệt để đem in, việc kiểm tra thường xuyên (nếu phù hợp) đối với số lô, ngày hết hạn và bất kỳ thông tin in thêm nào;

h) ghi chú về bất kỳ sự cố đặc biệt nào, bao gồm chi tiết những sai lệch so với hướng dẫn đóng gói, có văn bản phê duyệt của người có thẩm quyền;

i) số lượng và số tham khảo hay nhận dạng của tất cả bao bì in sẵn và bán thành phẩm đã xuất ra đóng gói, đã đóng gói, đã huỷ hoặc đã trả về kho, và số lượng sản phẩm có được để có thể đối chiếu đầy đủ.

Quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ ghi chép

Tiếp nhận

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

4.23. Hồ sơ tiếp nhận phải bao gồm:

a) tên nguyên vật liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;

b) tên nội bộ và/hoặc mã nguyên vật liệu nếu khác so với tên ở mục (a);

c) ngày nhận;

d) tên nhà cung cấp, và nếu có thể, tên nhà sản xuất;

e) số lô hoặc số tham khảo của nhà sản xuất;

f) tổng khối lượng, và số thùng hàng đã nhận;

g) số lô quy định sau khi nhận;

h) bất kỳ nhận xét có liên quan nào khác (ví dụ tình trạng thùng hàng…)

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

Lấy mẫu

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

Thử nghiệm

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

Các quy trình khác

4.27. Phải có quy trình duyệt xuất hoặc loại bằng văn bản đối với nguyên vật liệu và sản phẩm, và đặc biệt đối với việc xuất thành phẩm ra thị trường của người được uỷ quyền. Phải có sẵn tất cả các hồ sơ cho Người được ủy quyền.

Phải có phương thức để chỉ dẫn về các theo dõi đặc biệt và những thay đổi đối với các dữ liệu quan trọng.

4.28. Phải lưu giữ hồ sơ sổ sách về việc phân phối mỗi lô sản phẩm theo trật tự, ví dụ để tạo điều kiện cho việc thu hồi lô sản phẩm khi cần.

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

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

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

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

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

Chương V
SẢN XUẤT

Nguyên tắc

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

Quy định chung

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

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

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

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

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

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

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

5.8. Phải tiến hành kiểm tra về sản lượng và cân đối số lượng để đảm bảo không có sự khác biệt so với giới hạn cho phép.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.17. Thông thường, phải tránh việc sản xuất những sản phẩm không phải là thuốc trong khu vực và trên các thiết bị được dành cho sản xuất dược phẩm.

Đề phòng nhiễm chéo trong sản xuất

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

5.19. Phải tránh nhiễm chéo bằng các biện pháp kỹ thuật và tổ chức phù hợp, ví dụ:

a) sản xuất ở các khu vực khép kín và riêng biệt (cho những sản phẩm như penicillin, vaccine sống, các chế phẩm vi khuẩn sống và một số sinh phẩm khác);

b) tiến hành sản xuất theo chiến dịch (tách biệt bằng thời gian) sau đó được làm vệ sinh thích đáng theo quy trình làm vệ sinh đã được thẩm định;

c) có các chốt gió phù hợp, chênh lệch áp suất, hệ thống cấp và thải không khí;

d) hạn chế tối đa nguy cơ tạp nhiễm gây ra do sự tái tuần hoàn hoặc tái lưu của không khí không qua xử lý hoặc xử lý chưa đảm bảo;

e) mặc trang phục bảo hộ ở những khu vực chế biến các sản phẩm; hoặc nguyên liệu;

f) sử dụng các quy trình làm vệ sinh và khử trùng đã được đánh giá về hiệu quả;

g) sử dụng một "hệ thống khép kín" trong sản xuất;

h) kiểm tra dư chất;

i) sử dụng nhãn ghi tình trạng sạch trên máy móc.

5.20. Phải kiểm tra định kỳ các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của chúng theo các quy trình thao tác chuẩn.

Thẩm định

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

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

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

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

Nguyên liệu ban đầu

5.25. Việc mua nguyên liệu ban đầu là một hoạt động quan trọng phải có sự tham gia của những nhân viên hiểu biết rõ ràng và thấu đáo về nhà cung cấp.

5.26. Chỉ nên mua nguyên liệu ban đầu từ các nhà cung cấp đã được chấp thuận có tên theo tiêu chuẩn tương ứng và, nếu có thể, trực tiếp từ nhà sản xuất. Tiêu

chuẩn của nguyên liệu ban đầu được nhà sản xuất xây dựng nên được thảo luận với nhà cung cấp. Tốt nhất là tất cả các khía cạnh của sản xuất và kiểm tra nguyên liệu ban đầu, bao gồm các yêu cầu về xử lý, dán nhãn và đóng gói, cũng như quy trình khiếu nại và từ chối đều được nhà sản xuất và nhà cung cấp thảo luận.

5.27. Với mỗi chuyến hàng, phải kiểm tra các kiện hàng về tính nguyên vẹn và dấu niêm phong cũng như sự tương ứng giữa phiếu giao hàng và nhãn của nhà cung cấp.

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

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

- tên được đặt của sản phẩm và mã tham khảo nội bộ, nếu có;
- số lô được đặt lúc tiếp nhận;
- tình trạng của nguyên liệu chứa bên trong, nếu thích hợp (ví dụ, đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, đã bị loại);
- ngày hết hạn hoặc ngày phải kiểm nghiệm lại, nếu thích hợp.

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

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

5.31. Chỉ những nguyên liệu ban đầu đã được Bộ phận kiểm tra chất lượng cho xuất và chúng vẫn trong hạn dùng mới được đem sử dụng.

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

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

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

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

5.35. Trước khi bắt đầu bất kỳ thao tác chế biến nào, phải tiến hành các bước đảm bảo là khu vực làm việc và máy móc thiết bị được sạch và không có bất kỳ nguyên liệu ban đầu, sản phẩm, sản phẩm dư, nhãn hoặc tài liệu không cần thiết cho thao tác sắp diễn ra.

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

5.37. Các quy trình quan trọng phải được thẩm định (xem "THẨM ĐỊNH" trong Chương này).

5.38. Phải tiến hành và ghi lại tất cả các kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm soát môi trường.

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

Vật liệu bao gói

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

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

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

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

Thao tác đóng gói

5.44. Khi lập chương trình cho các thao tác đóng gói, phải đặc biệt chú ý giảm tối đa nguy cơ gây nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc bị tráo đổi. Các sản phẩm khác nhau không nên được đóng gói trong những khu vực gần nhau, trừ khi có vách ngăn cơ học hoặc một hệ thống ngăn cách nào khác có mức đảm bảo tương đương.

5.45. Trước khi bắt đầu thao tác đóng gói, phải có các bước kiểm tra để đảm bảo là khu vực làm việc, dây chuyền đóng gói, máy in, và các máy móc thiết bị khác đã sạch và không có sản phẩm, nguyên vật liệu hay tài liệu dùng trước đó mà không cần cho thao tác hiện thời. Việc dọn quang dây chuyền phải tiến hành theo đúng quy trình phù hợp và danh mục kiểm tra, và phải được lưu hồ sơ.

5.46. Tên và số lô của sản phẩm đang được xử lý trên dây chuyền phải được treo ở mỗi điểm hoặc dây chuyền đóng gói.

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

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

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

5.50. Phải kiểm tra và ghi lại tính chính xác khi in ấn (ví dụ in mã số và ngày hết hạn) được thực hiện riêng biệt hoặc trong khi đóng gói. Phải chú ý việc in bằng tay, phải kiểm tra lại theo định kỳ phù hợp.

5.51. Phải đặc biệt thận trọng khi dùng nhãn đã cắt rời và khi thực hiện in đè ở ngoài dây chuyền và trong các thao tác đóng gói tay. Thường nên sử dụng cuộn nhãn cắt khi dán để tránh lẫn lộn.

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

5.53. Những thông tin được in hoặc dập trên bao bì đóng gói phải rõ ràng và khó phai hoặc khó tẩy xóa.

5.54. Kiểm tra thường xuyên sản phẩm trên dây chuyền trong khi đóng gói ít nhất phải bao gồm việc kiểm tra đối với:

a) hình thức chung của bao gói;

b) xem việc đóng gói có hoàn thiện không;

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

d) xem việc in đè có đúng không;

e) máy giám sát trên dây chuyền có hoạt động chính xác không.

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

5.55. Những sản phẩm có liên quan đến một sự cố bất thường trong đóng gói chỉ được đưa trở lại quy trình sau khi đã qua kiểm tra, điều tra đặc biệt và được người có thẩm quyền cho phép. Phải có hồ sơ chi tiết về thao tác này.

5.56. Những khác biệt có ý nghĩa hoặc bất thường trong việc đối chiếu lượng sản phẩm chờ đóng gói và bao bì có in ấn, với số lượng đơn vị thành phẩm, phải được điều tra, cân nhắc thoả đáng và ghi hồ sơ trước khi cho xuất lô.

5.57. Khi hoàn thành thao tác đóng gói, mọi nguyên liệu bao gói đã in số lô mà chưa dùng đến đều phải huỷ, việc huỷ bỏ phải được ghi hồ sơ. Nếu bao bì in sẵn chưa có số lô được trả về thì phải theo một quy trình bằng văn bản trong đó quy định rõ các kiểm tra phải thực hiện trước khi trả lại nguyên vật liệu chưa dùng về kho.

Thành phẩm

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

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

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

Nguyên liệu bị loại, phục hồi và trả lại

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

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

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

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

5.65. Sản phẩm bị trả về từ thị trường và ngoài tầm kiểm soát của nhà sản xuất phải hủy bỏ trừ khi chắc chắn rằng chất lượng của chúng vẫn đạt; chúng có thể được xem xét cho bán lại, dán nhãn lại hoặc phục hồi trong một lô sau đó chỉ sau khi được Bộ phận kiểm tra chất lượng đánh giá nghiêm ngặt theo một quy trình bằng văn bản. Phải tính đến tất cả các yếu tố trong đánh giá này như: tính chất của sản phẩm, yêu cầu các điều kiện bảo quản đặc biệt, tình trạng và lai lịch của sản phẩm và khoảng thời gian kể từ khi sản phẩm được xuất bán. Khi có bất cứ nghi ngờ nào về chất lượng sản phẩm, không được xem xét cho xuất lại hoặc sử dụng lại, cho dù việc tái chế hóa chất cơ bản để phục hồi hoạt chất chính là có thể. Bất kỳ áp dụng biện pháp nào cũng phải ghi chép thích hợp.

Chương VI
KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Nguyên tắc

Kiểm tra chất lượng liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và thử nghiệm cũng như về tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng, đảm bảo rằng các phép thử cần thiết và thích hợp đã được thực hiện, và nguyên liệu không được xuất sử dụng, hoặc sản phẩm không được xuất bán hoặc cung cấp cho đến khi chất lượng của chúng đã được đánh giá một cách thỏa đáng. Kiểm tra chất lượng không chỉ giới hạn ở các hoạt động trong phòng thí nghiệm, mà còn bao gồm tất cả các quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm. Sự độc lập của Kiểm tra chất lượng với sản xuất được coi là nền tảng cho hoạt động hiệu quả của Kiểm tra chất lượng (xem thêm Chương 1).

Quy định chung

6.1. Mỗi nhà sản xuất (chủ sở hữu giấy phép sản xuất) đều phải có bộ phận kiểm tra chất lượng. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải độc lập với các bộ phận khác và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ và kinh nghiệm phù hợp, người này có thể điều hành một hoặc nhiều phòng thí nghiệm. Phải có đủ nguồn lực để đảm bảo rằng mọi biện pháp về kiểm tra chất lượng đều được thực hiện có hiệu quả và đáng tin cậy.

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

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

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

Thực hành tốt phòng kiểm tra chất lượng

6.5. Cơ sở và trang thiết bị của phòng kiểm tra chất lượng phải đáp ứng các yêu cầu chung và yêu cầu cụ thể đối với lĩnh vực kiểm tra chất lượng được nêu trong Chương 3.

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

Hồ sơ tài liệu

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

- các tiêu chuẩn;
- quy trình mô tả lấy mẫu, kiểm nghiệm, báo cáo (bao gồm cả phiếu kiểm nghiệm và/hoặc nhật ký kiểm nghiệm), lưu trữ tài liệu và kiểm soát.
- quy trình và các ghi chép việc hiệu chuẩn/ chưng nhận công cụ và bảo trì thiết bị
- quy trình điều tra các kết quả ngoài tiêu chuẩn (OOS) và ngoài xu hướng (Out of Trend)
- báo cáo kiểm nghiệm và / hoặc giấy chứng nhận phân tích;
- dữ liệu từ quan trắc môi trường (không khí, nước và các hệ thống phụ trợ khác), nếu cần;
- hồ sơ thẩm định các phép thử, nếu có

6.8. Bất cứ tài liệu kiểm tra chất lượng nào liên quan đến hồ sơ lô phải được lưu giữ theo hướng dẫn yêu cầu trong Chương 4 về việc lưu giữ hồ sơ lô.

6.9. Đối với một số loại dữ liệu (ví dụ, kết quả kiểm tra phân tích, sản lượng, kiểm soát môi trường …) phải lưu hồ sơ để cho phép đánh giá xu hướng. Bất kỳ kết quả ngoài tiêu chuẩn (OOS) và ngoài xu hướng (Out of Trend) nào cũng đều phải được xem xét và điều tra nguyên nhân.

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

Lấy mẫu

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

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

6.12. Mẫu lấy phải là đại diện của lô nguyên liệu hoặc sản phẩm đã được lấy. Cũng có thể lấy các mẫu khác để giám sát giai đoạn đặc biệt nhất của qúa trình (ví dụ, bắt đầu và kết thúc qúa trình). Kế hoạch lấy mẫu phải được chứng minh tính hợp lý dựa trên quản lý nguy cơ.

6.13. Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn mang những thông tin sau:

a) tên nguyên vật liệu được lấy mẫu;
b) số lô hoặc mẻ;
c) ngày lấy mẫu.
d) số của thùng hàng từ đó mẫu được lấy;

Chúng nên được quản lý cẩn thận để giảm thiểu nguy cơ trộn lẫn và để bảo vệ mẫu khỏi các điều kiện bảo quản bất lợi.

6.14 Hướng dẫn thêm về các mẫu đối chiếu và lưu giữ mẫu được nêu trong phụ lục 19

Thử nghiệm

6.15. Các phương pháp phân tích phải được thẩm định. Các phòng thí nghiệm sử dụng 1 phương pháp phân tích và không thực hiện thẩm định ban đầu phải kiểm tra lại tính tương thích của phương pháp phân tích đó. Tất cả các thao tác thử nghiệm mô tả trong giấy phép lưu hành hoặc hồ sơ kỹ thuật phải được thực hiện theo đúng phương pháp đã được phê chuẩn.

6.16. Phải ghi chép kết quả thu được và kiểm tra để đảm bảo là chúng thống nhất với nhau. Kết quả của các thông số được xác định là các thuộc tính chất lượng quan trọng phải được đánh giá xu hướng và kiểm tra để đảm bảo chúng phù hợp với nhau. Mọi sự tính toán phải được kiểm tra một cách nghiêm túc.

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

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

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

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

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

e) ngày thử nghiệm;

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

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

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

i) tham chiếu của thiết bị đã sử dụng.

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

6.19. Phải đặc biệt chú ý đối với chất lượng thuốc thử, dụng cụ thủy tinh, các dung dịch, chất đối chiếu và môi trường nuôi cấy của phòng kiểm nghiệm. Chúng phải được chuẩn bị theo đúng quy trình bằng văn bản.

6.20. Thuốc thử của phòng thí nghiệm dự định sử dụng lâu dài phải được dán nhãn có ngày pha chế và chữ ký của người pha chế. Ngày hết hạn của thuốc thử không bền vững và môi trường nuôi cấy phải được ghi trên nhãn, cùng với điều kiện bảo quản cụ thể. Ngoài ra, đối với dung dịch chuẩn độ, phải chỉ rõ ngày hiệu chuẩn gần đây nhất và hệ số hiệu chuẩn hiện tại.

6.21. Khi cần thiết, ngày nhận của một chất được sử dụng cho hoạt động thử nghiệm (ví dụ, thuốc thử hoặc chất chuẩn đối chiếu) phải được ghi rõ trên bao bì. Phải tuân thủ hướng dẫn sử dụng và bảo quản. Trong một số trường hợp có thể tiến hành thử định tính và/hoặc phép thử khác đối với các chất thử lúc nhận hoặc trước khi sử dụng.

6.22. Khi cần thiết, ngày nhận của một chất được sử dụng cho hoạt động thử nghiệm (ví dụ, thuốc thử hoặc chất chuẩn đối chiếu) phải được ghi rõ trên bao bì. Phải tuân thủ hướng dẫn sử dụng và bảo quản. Trong một số trường hợp có thể tiến hành thử định tính và/hoặc phép thử khác đối với các chất thử lúc nhận hoặc trước khi sử dụng.

6.23. Môi trường nuôi cấy phải được chuẩn bị theo đúng hướng dẫn của nhà sản xuất, trừ phi có chứng minh khoa học khác. Phải kiểm tra các môi trường nuôi cấy trước khi sử dụng.

6.24. Môi trường vi sinh và chủng vi sinh được sử dụng phải được khử nhiễm theo một quy trình tiêu chuẩn và xử lý theo cách để ngăn ngừa sự lây nhiễm chéo và giữ lại các chất cặn. Thời hạn sử dụng môi trường vi sinh phải được thiết lập, cung cấp tài liệu và được chứng minh một cách khoa học.

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

Chương trình theo dõi độ ổn định liên tục

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

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

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

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

a) số lượng lô cho mỗi hàm lượng và cỡ lô khác nhau, nếu thích hợp
b) các phương pháp thử vật lý, hóa học, vi sinh vật và sinh học liên quan
c) tiêu chí chấp nhận
d) tham chiếu tới phương pháp thử
e) mô tả hệ nắp lọ bao bì chứa
f) khoảng thời gian thử nghiệm (thời điểm)

g) mô tả điều kiện bảo quản (nên sử dụng các điều kiện chuẩn hóa của ICH/VICH đối với thử nghiệm dài hạn, phù hợp với việc ghi nhãn sản phẩm)

h) các thông số áp dụng khác đặc thù đối với dược phẩm.

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

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

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

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

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

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

Chuyển giao kỹ thuật các phương pháp thử

6.36. Trước khi chuyển phương pháp thử, cơ sở chuyển giao phải kiểm tra xem các phương pháp thử có phù hợp với phương pháp mô tả trong Giấy phép lưu hành hay hồ sơ kỹ thuật có liên quan không. Kết quả thẩm định gốc của (các) phương pháp thử phải được xem xét để đảm bảo tuân thủ các yêu cầu ICH / VICH hiện tại. Một phân tích chênh lệch phải được thực hiện và ghi lại dữ liệu để xác định bất kỳ xác nhận bổ sung nào phải được thực hiện, trước khi bắt đầu quá trình chuyển giao kỹ thuật.

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

6.38. Giao thức chuyển giao phải bao gồm, nhưng không giới hạn, các thông số sau:

(i) Xác định các phép thử được thực hiện và (các) phương pháp thử liên quan đang được chuyển giao;

(ii) Xác định các yêu cầu đào tạo bổ sung;

(iii) Xác định tiêu chuẩn và mẫu thử nghiệm;

(iv) Xác định các điều kiện vận chuyển và lưu trữ đặc biệt của các hạng mục kiểm tra;

(v) Các tiêu chí chấp nhận phải dựa trên nghiên cứu xác nhận hiện tại về phương pháp và liên quan đến các yêu cầu ICH / VICH.

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

6.40. Khi thích hợp, các yêu cầu cụ thể được mô tả trong các hướng dẫn khác có thể được áp dụng cho việc chuyển giao các phương pháp thử đặc biệt (ví dụ như quang phổ hồng ngoại gần).

Chương VII
HOẠT ĐỘNG THUÊ NGOÀI

Nguyên tắc

Việc sản xuất và phân tích theo hợp đồng phải được xác định, thống nhất và kiểm soát một cách phù hợp để tránh những hiểu lầm có thể dẫn đến một sản phẩm hay công việc không đạt yêu cầu chất lượng. Phải có hợp đồng bằng văn

bản giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng, trong đó xác lập rõ ràng trách nhiệm của mỗi bên. Bản hợp đồng phải nêu rõ cách thức người được ủy quyền thực hiện đầy đủ trách nhiệm khi xuất mỗi lô sản phẩm để bán.

Bất kỳ hoạt động nào của Hướng dẫn GMP được thuê ngoài phải được xác định, đồng ý và kiểm soát hợp lý để tránh hiểu nhầm có thể dẫn đến sản phẩm hoặc hoạt động có chất lượng không đạt yêu cầu. Phải có hợp đồng bằng văn bản giữa Bên giao thầu và bên nhận thầu, trong đó xác định rõ vai trò và trách nhiệm của mỗi bên. Hệ thống chất lượng dược phẩm của người gán hợp đồng phải nêu rõ cách mà người được ủy quyền xác nhận từng lô sản phẩm để giải phóng các trách nhiệm của mình.

Ghi chú:

Chương này đề cập đến trách nhiệm của nhà sản xuất trước cơ quan có thẩm quyền của các cơ quan tham gia PIC/S về cấp giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất. Trong bất kỳ phương diện nào, cũng không ảnh hưởng đến trách nhiệm pháp lý riêng của bên nhận hợp đồng và bên hợp đồng với người tiêu dùng.

Quy định chung

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

7.2. Tất cả kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, kể cả việc chuyển giao công nghệ và bất kỳ những thay đổi dự kiến nào về kỹ thuật hoặc các kế hoạch khác, đều phải theo đúng giấy phép lưu hành của sản phẩm có liên quan.

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

Bên hợp đồng

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

7.4.1. Trước khi thực hiện các hoạt động thuê ngoài, Bên hợp đồng phải chịu trách nhiệm đánh giá năng lực của bên nhận hợp đồng về tính hợp pháp, mức độ phù hợp và khả năng thực hiện thành công các công việc hoặc thử nghiệm được yêu cầu, và để đảm bảo thông qua hợp đồng các nguyên tắc GMP được đưa ra trong hướng dẫn này đã được tuân thủ.

7.4.2. Bên hợp đồng phải cung cấp cho bên nhận hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết và kiến thức để tiến hành các hoạt động theo hợp đồng một cách chính xác theo đúng giấy phép lưu hành và các quy định luật pháp khác. Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng bên nhận hợp đồng nhận thức đầy đủ về các nguy hại liên quan đến sản phẩm, công việc hay thử nghiệm có thể gây hại cho nhà xưởng, máy móc thiết bị, nhân viên, các nguyên vật liệu hoặc các sản phẩm khác.

7.4.3. Bên hợp đồng phải theo dõi và xem xét hiệu quả thực hiện của bên nhận hợp đồng bao gồm cả việc xác nhận và tiến hành bất kỳ các cải tiến khi cần.

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

Bên nhận hợp đồng

7.6. Bên nhận Hợp đồng phải có khả năng thực hiện công việc theo yêu cầu của bên hợp đồng như có đủ mặt bằng, thiết bị, kiến thức, kinh nghiệm và nhân sự có thẩm quyền.

7.7 Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo rằng tất cả các sản phẩm, nguyên liệu và kiến thức được giao cho người đó phù hợp với mục đích dự định.

7.8. Bên nhận hợp đồng không được chuyển cho bên thứ ba công việc đã được giao cho mình theo hợp đồng đã ký khi chưa được bên hợp đồng đánh giá và chấp nhận kế hoạch đó. Các kế hoạch đặt ra giữa bên nhận hợp đồng và bên thứ ba phải đảm bảo sao cho các thông tin và kiến thức, bao gồm cả những đánh giá về sự phù hợp của bên thứ ba, được xây dựng tương tự như đã thực hiện giữa bên Hợp đồng và bên nhận hợp đồng.

7.9. Bên nhận hợp đồng không được thực hiện trái phép, ngoài các điều khoản của hợp đồng, những thay đổi có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng của các hoạt động thuê ngoài của bên hợp đồng.

7.10 Bên nhận hợp đồng phải hiểu rằng các hoạt động thuê ngoài, bao gồm hợp đồng phân tích, có thể phải chịu sự kiểm tra của các cơ quan có thẩm quyền.

Hợp đồng

7.11. Hợp đồng phải được bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng soạn thảo, trong đó xác định trách nhiệm tương ứng và phương pháp liên lạc của mỗi bên liên quan đến các hoạt động thuê ngoài. Các khía cạnh kỹ thuật của hợp đồng phải được những người có thẩm quyền có kiến thức phù hợp về các hoạt động thuê ngoài đó và về Thực hành tốt sản xuất thuốc soạn thảo. Tất cả các thỏa

thuận về hoạt động thuê ngoài phải phù hợp với luật pháp, giấy phép lưu hành liên quan và sự nhất trí của cả hai bên.

7.12. Hợp đồng phải chỉ rõ ai chịu trách nhiệm thực hiện từng bước của hoạt động thuê ngoài, ví dụ như quản lý tri thức (knowledge management), chuyển giao kỹ thuật, chuỗi cung ứng, chất lượng và mua bán nguyên liệu, kiểm tra và xuất nguyên liệu, đảm nhận sản xuất và kiểm soát chất lượng (kể cả kiểm soát trong quá trình, lấy mẫu và phân tích).

7.13. Toàn bộ hồ sơ liên quan đến hoạt động thuê ngoài, ví dụ như hồ sơ sản xuất, phân tích, phân phối và mẫu đối chiếu phải được bên hợp đồng lưu giữ, hoặc có sẵn cho bên hợp đồng. Các hồ sơ liên quan đến việc đánh giá chất lượng của một sản phẩm trong trường hợp khiếu nại hoặc nghi ngờ khiếm khuyết hoặc phải điều tra trong trường hợp nghi ngờ sản phẩm giả mạo phải dễ dàng tiếp cận và được quy định trong các quy trình liên quan của bên hợp đồng.

7.14. Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng kiểm tra các hoạt động thuê ngoài thực hiện bởi bên nhận hợp đồng hoặc nhà thầu phụ đã được cả hai bên cùng thỏa thuận.

Chương VIII
KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM

Nguyên tắc

Tất cả khiếu nại và các thông tin khác liên quan đến sản phẩm có khả năng bị sai hỏng phải được xem xét cẩn thận theo quy trình bằng văn bản và phải có biện pháp khắc phục. Phải thiết kế một hệ thống để dự phòng cho mọi tình huống thu hồi các sản phẩm được biết hay nghi ngờ có khiếm khuyết từ thị trường một cách kịp thời và hiệu quả.

Khiếu nại

8.1. Phải phân công một người chịu trách nhiệm xử lý các khiếu nại và quyết định các biện pháp xử lý, bên cạnh đó phải có đủ nhân viên hỗ trợ người này. Nếu người này không phải là người được uỷ quyền, thì người được uỷ quyền phải được thông báo về bất kỳ khiếu nại, điều tra hay thu hồi nào.

8.2. Phải có một quy trình bằng văn bản mô tả biện pháp tiến hành, bao gồm cả các yêu cầu phải xem xét đối với việc thu hồi, trong trường hợp khiếu nại liên quan đến một sai hỏng có thể xảy ra với sản phẩm.

8.3. Bất kỳ khiếu nại nào liên quan đến sản phẩm bị sai hỏng phải được lưu lại hồ sơ đầy đủ thông tin chi tiết về nguồn gốc và quá trình điều tra. Người

chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng thường phải tham gia vào việc điều tra này.

8.4. Nếu sản phẩm bị sai hỏng được phát hiện và nghi ngờ ở một lô, phải tính đến việc kiểm tra các lô khác nhằm xác định xem chúng có bị ảnh hưởng tương tự không. Đặc biệt phải kiểm tra các lô có sử dụng sản phẩm tái chế từ lô có sai hỏng.

8.5. Tất cả các quyết định và biện pháp thực hiện liên quan đến khiếu nại đều phải được ghi vào hồ sơ và tham chiếu tới hồ sơ lô tương ứng.

8.6. Hồ sơ khiếu nại phải được xem xét thường xuyên về bất kỳ dấu hiệu nào của các vấn đề đặc biệt hoặc đang tái diễn, đòi hỏi sự chú ý và có thể là sự thu hồi sản phẩm trên thị trường.

8.7. Phải đặc biệt chú ý để xác định xem liệu khiếu nại gây ra có phải là do hàng giả hay không.

8.8. Phải thông báo cho cơ quan có thẩm quyền trong trường hợp nhà sản xuất đang tính đến biện pháp tiếp theo với một sản phẩm có thể do lỗi sản xuất, sản phẩm hỏng, phát hiện sự giả mạo hoặc các vấn đề chất lượng nghiêm trọng khác.

Thu hồi

8.9. Phải chỉ định một người chịu trách nhiệm cùng với đội ngũ nhân viên hỗ trợ để thực hiện và điều phối việc thu hồi nhằm xử lý tất cả các khía cạnh của thu hồi với mức độ khẩn cấp thích hợp. Người chịu trách nhiệm thu hồi thường phải độc lập với bộ phận bán hàng và tiếp thị. Nếu người này không phải là người được ủy quyền, thì phải thông báo cho người được ủy quyền về mọi hoạt động thu hồi.

8.10. Phải có các quy trình bằng văn bản, được sửa đổi và cập nhật thường xuyên giúp cho việc tổ chức các hoạt động thu hồi.

8.11. Các hoạt động thu hồi phải có khả năng triển khai nhanh chóng tới các tuyến trong hệ thống phân phối.

8.12. Phải ngay lập tức thông báo cho tất cả các cơ quan có thẩm quyền của tất cả các nước nơi sản phẩm đã được phân phối về việc thu hồi một sản phẩm vì nó bị sai hỏng hoặc nghi ngờ bị sai hỏng.

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

8.14. Sản phẩm thu hồi phải được dán nhãn và bảo quản riêng trong khu vực an toàn trong khi chờ quyết định xử lý.

8.15. Tiến độ của quá trình thu hồi phải được ghi chép và phải có một báo cáo cuối cùng, bao gồm đối chiếu giữa số lượng đã phân phối và số lượng thu hồi được của sản phẩm.

8.16. Hiệu quả của kế hoạch thu hồi phải được thường xuyên kiểm tra và đánh giá.

Chương IX
TỰ THANH TRA

Nguyên tắc

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

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

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

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

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

1. Giới thiệu

1.1. Mục đích

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

Trong Hướng dẫn này thuật ngữ "sản xuất" (manufacturing) bao gồm tất cả các hoạt động từ nhận nguyên liệu, sản xuất, đóng gói, đóng gói lại, dán nhãn, dán nhãn lại, kiểm tra chất lượng, xuất xưởng, bảo quản và phân phối, và các kiểm soát liên quan của API. Trong Hướng dẫn này, thuật ngữ "phải/nên" (should) để chỉ các khuyến nghị yêu cầu áp dụng, điều chỉnh trong các phụ chương liên quan đến hướng dẫn GMP, trừ khi chứng minh là không thể áp dụng, hoặc thay thế bằng một lựa chọn được chứng minh thỏa mãn tối thiểu mức tương đương về đảm bảo chất lượng.

Hướng dẫn GMP nói chung không bao gồm các khía cạnh an toàn đối với nhân viên tham gia sản xuất, cũng như các khía cạnh bảo vệ môi trường. Các kiểm soát này là trách nhiệm hiển nhiên của nhà sản xuất và được điều chỉnh bởi luật pháp quốc gia.

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

1.2. Phạm vi

Hướng dẫn này áp dụng để sản xuất API cho dược phẩm dùng cho người và thú y. Đối với sản xuất API vô trùng, hướng dẫn chỉ áp dụng cho đến thời điểm ngay trước khi API được tiệt trùng. Việc tiệt trùng và chế biến vô khuẩn API vô trùng không được đề cập, nhưng phải thực hiện phù hợp với các nguyên tắc và hướng dẫn GMP như được nêu trong luật pháp quốc gia và giải thích trong Phụ chương 1 của hướng dẫn GMP.

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

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

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

"Nguyên liệu ban đầu của API" có thể là một nguyên liệu thô, một sản phẩm trung gian hoặc một hoạt chất dược dụng được dùng để sản xuất API và là một mảng cấu trúc quan trọng được gắn vào cấu trúc của API. Nguyên liệu ban đầu API có thể là một vật phẩm thương mại, một nguyên liệu được mua từ một hoặc nhiều nhà cung cấp theo hợp đồng hoặc thỏa thuận thương mại, hoặc được sản xuất nội bộ.

Nguyên liệu ban đầu API thường có thuộc tính hóa học và cấu trúc xác định. Nhà sản xuất phải xác định và lập thành hồ sơ lý giải việc lựa chọn giai đoạn/điểm mà tại đó việc sản xuất API bắt đầu. Đối với quá trình tổng hợp, đó là giai đoạn/thời điểm "Nguyên liệu ban đầu của API" được đưa vào quá trình. Đối với các quá trình khác (ví dụ như quá trình lên men, chiết xuất, tinh chế, v.v..) việc xác định giai đoạn/thời điểm bắt đầu phải dự trên từng trường hợp cụ thể.

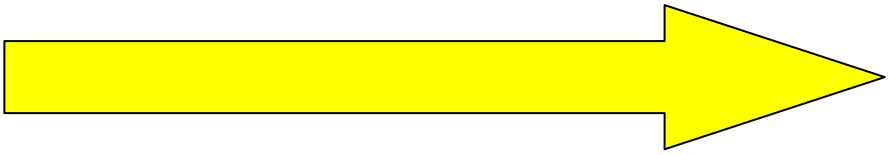
Bảng 1 đưa ra hướng dẫn về điểm tại đó nguyên liệu ban đầu của API thường được đưa vào quá trình. Từ thời điểm này, các yêu cầu thích hợp của GMP được xác định trong tài liệu này phải được áp dụng cho các công đoạn sản xuất sản phẩm trung gian và/hoặc API. Điều này sẽ bao gồm việc thẩm định các công đoạn công nghệ trọng yếu có ảnh hưởng quyết định đến chất lượng API. Tuy nhiên, lưu ý rằng nhà sản xuất không nhất thiết phải xác định một công đoạn là trọng yếu khi chọn công đoạn đó để thẩm định.

Hướng dẫn trong tài liệu này thường được áp dụng cho các công đoạn được thể hiện bằng màu xám trong Bảng 1. Điều này không có nghĩa là tất cả các công đoạn chỉ ra phải được hoàn thành. Tính chặt chẽ trong việc áp dụng GMP trong sản xuất API phải tăng lên khi tiến hành quá trình từ công đoạn bắt đầu cho tới công đoạn cuối cùng, tinh chế và đóng gói. Các thao tác xử lý vật lý API, chẳng hạn như tạo hạt, bao, hoặc thao tác vật lý thủ công về cỡ hạt (ví dụ xay, siêu mịn hóa) phải được tiến hành tối thiểu theo tiêu chuẩn của Hướng dẫn này.

Hướng dẫn GMP này không áp dụng cho các công đoạn trước khi "nguyên liệu ban đầu của API" đã xác định được đưa vào quy trình.

Bảng 1. Áp dụng Hướng dẫn để sản xuất API

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



Yêu cầu GMP tăng dần

2. Quản lý chất lượng

2.1. Nguyên tắc

2.10. Vấn đề chất lượng là trách nhiệm của tất cả mọi người tham gia sản xuất.

2.11. Mỗi nhà sản xuất phải thiết lập, ghi chép và thực hiện một hệ thống quản lý chất lượng hiệu quả bao gồm sự tham gia tích cực của ban quản lý và nhân viên sản xuất.

2.12. Hệ thống quản lý chất lượng phải bao gồm cơ cấu tổ chức, các quy trình, quá trình và các nguồn lực, cũng như các hoạt động để đảm bảo API sẽ đáp ứng tiêu chuẩn dự định về chất lượng và độ tinh khiết. Phải xác định và ghi chép tất cả các hoạt động liên quan đến chất lượng.

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

2.14. Phải xác định người chịu trách nhiệm xuất xưởng sản phẩm trung gian và API.

2.15. Phải ghi chép tất cả hoạt động liên quan đến chất lượng tại thời điểm chúng được thực hiện.

2.16. Bất kỳ sai lệch nào với quy định của quy trình phải ghi chép và giải thích. Các sai lệch nghiêm trọng phải được điều tra, việc điều tra và các kết luận phải được ghi chép.

2.17. Không được xuất hoặc sử dụng nguyên liệu trước khi đơn vị chất lượng hoàn tất đánh giá là đạt yêu cầu trừ khi có một hệ thống phù hợp tại chỗ để cho phép điều này (ví dụ xuất khi đang biệt trữ theo mô tả ở Mục 10.20 hoặc sử dụng nguyên liệu hay sản phẩm trung gian đang trong quá trình hoàn tất đánh giá).

2.18. Phải có quy trình thông báo kịp thời cho người quản lý có trách nhiệm về các cuộc thanh tra của cơ quan quản lý, về các sai sót GMP nghiêm trọng, các khiếm khuyết sản phẩm và các hoạt động liên quan (ví dụ khiếu nại liên quan đến chất lượng, thu hồi, các hành động của cơ quan quản lý, v.v..).

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

2.2. Quản lý rủi ro chất lượng

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

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

- việc đánh giá nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm dựa trên kiến thức khoa học, kinh nghiệm trong sản xuất và các nguyên tắc cơ bản ~~là~~ để bảo vệ người bệnh thông qua giao tiếp với người sử dụng hoạt chất.
- mức độ triển khai, hình thức và hồ sơ tài liệu của quá trình QRM phải tương ứng với mức độ rủi ro.

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

2.3. Trách nhiệm của Đơn vị chất lượng

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

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

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

1. Xuất xưởng hoặc từ chối tất cả API. Xuất xưởng hoặc từ chối các sản phẩm trung gian để sử dụng ngoài sự kiểm soát của công ty sản xuất;

2. Thiết lập một hệ thống để cho xuất hoặc từ chối nguyên liệu, sản phẩm trung gian ban đầu, vật liệu bao gói và nhãn;

3. Đánh giá hồ sơ sản xuất lô và hồ sơ kiểm nghiệm các công đoạn trọng yếu trước khi xuất API;

4. Đảm bảo là các sai lệch quan trọng được điều tra và giải quyết;

5. Phê duyệt tất cả các tiêu chuẩn và hướng dẫn sản xuất gốc;

6. Phê duyệt tất cả các quy trình ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API;

7. Đảm bảo thực hiện kiểm tra nội bộ (tự thanh tra);

8. Phê chuẩn các nhà sản xuất hợp đồng sản phẩm trung gian và API;

9. Phê duyệt các thay đổi ảnh hưởng tiềm tàng đến chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API;

10. Xem xét và phê duyệt đề cương và báo cáo thẩm định;

11. Đảm bảo các khiếu nại liên quan đến chất lượng được điều tra và giải quyết;

12. Đảm bảo sử dụng hiệu quả các hệ thống bảo trì và hiệu chuẩn thiết bị quan trọng;

13. Đảm bảo nguyên liệu được kiểm tra thích hợp và kết quả được báo cáo;

14. Đảm bảo có dữ liệu về độ ổn định để hỗ trợ cho việc kiểm tra lại hoặc ghi hạn dùng và điều kiện bảo quản API và/hoặc sản phẩm trung gian;

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

2.4. Trách nhiệm đối với hoạt động sản xuất

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

1. Soạn, xem xét, phê duyệt và phân phát các hướng dẫn sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API đối với các quy trình bằng văn bản;

2. Sản xuất API và sản phẩm trung gian, khi thích hợp theo hướng dẫn đã phê duyệt;

3. Đánh giá tất cả hồ sơ lô sản phẩm và đảm bảo chúng được hoàn thành và ký tên;

4. Đảm bảo là tất cả các sai lệch về sản xuất được báo cáo và đánh giá, và các sai lệch quan trọng được điều tra, các kết luận được lưu hồ sơ;

5. Đảm bảo cơ sở sản xuất sạch sẽ và được sát khuẩn khi cần;

6. Đảm bảo thực hiện các hiệu chuẩn và hồ sơ được lưu giữ;

7. Đảm bảo nhà xưởng và thiết bị được bảo dưỡng và lưu hồ sơ;

8. Đảm bảo đề cương và báo cáo thẩm định được xem xét và phê duyệt;

9. Đánh giá các thay đổi được đề xuất về sản phẩm, quy trình hoặc thiết bị; và

10. Đảm bảo việc đánh giá cơ sở và thiết bị mới hoặc sữa chữa, khi thích hợp.

2.5. Tự thanh tra

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

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

2.6. Rà soát chất lượng sản phẩm

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

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

2.61. Phải đánh giá kết quả của các báo cáo rà soát này và thực hiện đánh giá xem là liệu có phải thực hiện biện pháp khắc phục hoặc tái thẩm định. Phải ghi lại lý do về các biện pháp khắc phục này. Các hành động khắc phục phải hoàn thành một cách kịp thời và hiệu quả theo quy trình quy định.

3. Nhân sự

3.1. Trình độ nhân viên

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

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

3.12. Việc huấn luyện phải tiến hành thường xuyên bởi những người có trình độ và nên bao gồm tối thiểu các hoạt động cụ thể mà nhân viên thực hiện và về GMP vì điều này liên quan đến chức năng của nhân viên. Phải lưu giữ hồ sơ huấn luyện. Phải định kỳ đánh giá việc huấn luyện.

3.2. Vệ sinh cá nhân

3.20. Nhân viên phải thực hành thói quen giữ sức khỏe và vệ sinh tốt.

3.21. Nhân viên phải mặc quần áo sạch thích hợp cho hoạt động sản xuất mà họ tham gia và quần áo này phải thay đổi phù hợp. Phải trang bị trang phục

bảo hộ bổ sung như là để che đầu, mặt, tay và cánh tay, để bảo vệ sản phẩm trung gian và API khỏi tạp nhiễm.

3.22. Nhân viên phải tránh tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm trung gian hoặc API.

3.23. Phải hạn chế hút thuốc, ăn, uống, nhai và giữ thực phẩm ở một số khu vực xác định tách biệt với khu vực sản xuất.

3.24. Nhân viên bị bệnh nhiễm trùng hoặc có vết thương hở trên bề mặt tiếp xúc của cơ thể không được tham gia vào các hoạt động có thể dẫn đến ảnh hưởng tới chất lượng của API. Phải ngăn bất kỳ ai, bất cứ lúc nào có biểu hiện (thông qua khám bệnh hoặc quan sát giám sát) có bệnh rõ ràng hoặc có vết thương hở, khỏi các hoạt động mà tình trạng sức khỏe có thể ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng của API cho đến khi tình trạng bệnh đã khỏi hoặc nhân viên y tế xác định là không gây nguy hiểm cho sự an toàn hay chất lượng của API.

3.3. Chuyên gia tư vấn

3.30. Chuyên gia tư vấn tư vấn về sản xuất và kiểm tra sản phẩm trung gian hoặc API phải có đủ kiến thức, có quá trình đào tạo và kinh nghiệm, hoặc kết hợp các khả năng này để tư vấn về các vấn đề mà họ được thuê.

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

4. Nhà xưởng và phương tiện

4.1. Thiết kế và xây dựng

4.10. Nhà xưởng và phương tiện sử dụng để sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API phải được định vị, thiết kế và xây dựng để dễ dàng làm vệ sinh, bảo dưỡng và vận hành phù hợp với loại hình và công đoạn sản xuất. Nhà xưởng phải được thiết kế sao cho giảm thiểu khả năng tạp nhiễm. Trong trường hợp quy định tiêu chuẩn về vi sinh vật đối với sản phẩm trung gian hoặc API, cơ sở phải được thiết kế phù hợp để hạn chế phơi nhiễm với tác nhân gây nhiễm vi sinh vật.

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

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

4.13. Phải thiết kế dòng lưu chuyển của nguyên vật liệu và nhân viên trong nhà xưởng để phòng ngừa lẫn lộn hoặc tạp nhiễm.

4.14. Phải có các khu vực xác định hoặc hệ thống kiểm soát khác cho các hoạt động sau:

- Tiếp nhận, phân loại, lấy mẫu và biệt trữ nguyên liệu đầu vào, trong khi chờ cho xuất hoặc từ chối;
- Biệt trữ trước khi xuất hoặc từ chối sản phẩm trung gian và API;
- Lấy mẫu sản phẩm trung gian và API;
- Bảo quản các nguyên liệu bị loại trước khi xử lý tiếp theo (ví dụ, trả lại, chế biến lại hoặc hủy);
- Bảo quản nguyên liệu cho xuất sử dụng;
- Hoạt động sản xuất;
- Hoạt động đóng gói và dán nhãn; và
- Hoạt động kiểm nghiệm.

4.15. Phải có các phòng vệ sinh và tắm rửa sạch sẽ và phù hợp cho nhân viên. Phòng tắm rửa phải có nước nóng và nước lạnh thích hợp, xà phòng hoặc chất tẩy rửa, máy sấy hoặc khăn dùng riêng. Phòng tắm rửa và vệ sinh phải tách biệt, nhưng dễ dàng tiếp cận với khu vực sản xuất. Phải có đủ phòng tắm và/hoặc thay quần áo.

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

4.2. Tiện ích

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

4.21. Phải có hệ thống thông gió, lọc và xả không khí thích hợp. Các hệ thống này phải được thiết kế và lắp đặt để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm, nhiễm chéo, và bao gồm thiết bị kiểm soát áp suất không khí, vi sinh vật (nếu phù hợp), bụi, độ ẩm và nhiệt độ phù hợp với công đoạn sản xuất. Phải đặc biệt chú ý các khu vực API tiếp xúc với môi trường.

4.22. Phải thực hiện các biện pháp thích hợp để kiểm soát nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo nếu không khí được tái tuần hoàn vào khu vực sản xuất.

4.23. Phải định danh hệ thống đường ống lắp đặt cố định. Điều này có thể thực hiện bằng hệ thống định danh các dây chuyền riêng lẻ, bằng tài liệu, kiểm soát bằng máy tính hoặc phương tiện thay thế khác. Hệ thống đường ống

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

4.24. Cống rãnh thoát nước phải có kích thước thích hợp và có nút gió (air break) hoặc thiết bị phù hợp để chống trào ngược.

4.3. Nước

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

4.31. Trừ trường hợp được bảo đảm khác, nước xử lý phải đáp ứng tối thiểu theo Hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) về chất lượng nước uống.

4.32. Nếu nước uống được không đủ để đảm bảo chất lượng API, và yêu cầu tiêu chuẩn chất lượng nước về hóa chất và/hoặc vi sinh vật chặt chẽ hơn, phải thiết lập tiêu chuẩn thích hợp về thuộc tính lý/hóa, tổng số vi khuẩn đếm được, sinh vật độc hại và/hoặc nội độc tố.

4.33. Trường hợp nước sử dụng trong quá trình do nhà sản xuất xử lý để đạt chất lượng quy định, phải thẩm định và giám sát quy trình xử lý, có giới hạn hành động phù hợp.

4.34. Trường hợp nhà sản xuất API không tiệt trùng, dự định hoặc khẳng định là phù hợp cho sử dụng trong chế biến tiếp để sản xuất dược phẩm vô trùng, nước sử dụng trong công đoạn cô lập và tinh chế cuối cùng phải được theo dõi và kiểm soát về tổng số vi khuẩn đếm được, các sinh vật độc hại và nội độc tố.

4.4. Hệ thống kín

4.40. Phải sử dụng khu vực sản xuất chuyên dụng, có thể gồm các hệ thống phụ trợ, thiết bị xử lý không khí và/hoặc các thiết bị sản xuất để sản xuất các nguyên liệu gây mẫn cảm cao, chẳng hạn như penicillin hay cephalosporin.

4.41. Khu vực sản xuất chuyên dụng cũng phải được xem xét trong trường hợp nguyên liệu gồm chất dễ lây nhiễm, có hoạt tính dược lý cao hay có độc tính (ví dụ như một số steroid hoặc chất chống ung thư gây độc tế bào) trừ khi đã quy định và duy trì các quy trình bất hoạt và/hoặc vệ sinh được thẩm định.

4.42. Phải thiết lập và thực hiện các biện pháp thích hợp để ngăn ngừa nhiễm chéo từ nhân viên, nguyên liệu, v.v.. di chuyển từ khu vực chuyên dụng sang khu vực khác.

4.43. Không được thực hiện bất kỳ hoạt động sản xuất nào (kể cả cân, xay hoặc đóng gói) nguyên liệu độc tính cao không phải dược phẩm như thuốc diệt cỏ và thuốc trừ sâu bằng cách sử dụng nhà xưởng và/hoặc thiết bị được sử dụng để sản xuất API. Việc xử lý và bảo quản các nguyên liệu độc tính cao không phải dược phẩm này phải tách biệt với API.

4.5. Chiếu sáng

4.50. Phải trang bị chiếu sáng đầy đủ cho tất cả các khu vực để tạo dễ dàng cho việc làm vệ sinh, bảo trì và các hoạt động thích hợp.

4.6. Nước thải và phế liệu

4.60. Nước thải, phế liệu và các chất thải khác (ví dụ chất rắn, chất lỏng, hoặc các sản phẩm phụ thể khí từ quá trình sản xuất) trong nhà xưởng và các khu vực lân cận phải được xử lý một cách an toàn, kịp thời và hợp vệ sinh. Phải định danh rõ ràng thùng chứa và/hoặc đường ống dẫn chất thải.

4.7. Điều kiện vệ sinh và bảo dưỡng

4.70. Nhà xưởng sử dụng cho sản xuất sản phẩm trung gian và API phải được bảo dưỡng và sửa chữa thích hợp và duy trì trong tình trạng sạch.

4.71. Phải xây dựng các quy trình bằng văn bản phân công trách nhiệm vệ sinh và mô tả rõ ràng lịch trình, phương pháp, thiết bị và vật liệu sử dụng trong vệ sinh nhà xưởng và phương tiện.

4.72. Khi cần thiết, phải xây dựng quy trình bằng văn bản cho việc sử dụng thuốc diệt chuột, thuốc trừ sâu, thuốc diệt nấm, chất xông khói, các chất làm sạch và vệ sinh để phòng ngừa tạp nhiễm thiết bị, nguyên liệu, vật liệu bao gói/nhãn, sản phẩm trung gian và API.

5. Thiết bị sản xuất

5.1. Thiết kế và bố trí/lắp đặt

5.10. Thiết bị sử dụng trong sản xuất sản phẩm trung gian và API phải được thiết kế và có kích thước thích hợp, được bố trí phù hợp với mục đích sử dụng, làm sạch, bảo trì và vệ sinh (khi cần).

5.11. Thiết bị phải được bố trí/lắp đặt sao cho bề mặt tiếp xúc với nguyên liệu, sản phẩm trung gian hoặc API không làm biến đổi chất lượng của sản phẩm trung gian và API vượt ngoài tiêu chuẩn chính thức hoặc tiêu chuẩn được xây dựng khác.

5.12. Thiết bị sản xuất chỉ nên sử dụng trong khoảng vận hành đã được đánh giá.

5.13. Thiết bị chính (ví dụ bình phản ứng, thùng chứa) và dây chuyền sản xuất lắp đặt cố định sử dụng trong quá trình sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API phải được định danh thích hợp.

5.14. Các chất liên quan đến hoạt động của thiết bị, chẳng hạn chất bôi trơn, chất lỏng làm nóng hoặc chất làm nguội, không được tiếp xúc với sản phẩm trung gian hoặc API để làm biến đổi chất lượng của chúng vượt ra ngoài tiêu chuẩn chính thức hoặc quy định khác. Bất kỳ sai lêch nào với điều này phải

được đánh giá để đảm bảo rằng không có ảnh hưởng bất lợi đến sự phù hợp với mục đích của nguyên liệu. Bất cứ khi nào có thể, nên sử dụng chất bôi trơn và dầu đạt tiêu chuẩn thực phẩm.

5.15. Nên sử dụng thiết bị kín hoặc hệ thống khép kín khi thích hợp. Trường hợp sử dụng thiết bị hở hoặc thiết bị được mở ra, phải thực hiện biện pháp phòng ngừa thích hợp để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm.

5.16. Phải lưu giữ bộ bản vẽ hiện có về thiết bị và các hệ thống lắp đặt quan trọng (ví dụ hệ thống thiết bị và hệ thống tiện ích).

5.2. Bảo trì và vệ sinh thiết bị

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

5.21. Phải xây dựng quy trình vệ sinh thiết bị bằng văn bản và cho phép sử dụng thiết bị sau đó để sản xuất các chất trung gian và API. Quy trình vệ sinh phải đủ chi tiết để cho phép nhân viên thao tác làm sạch từng loại thiết bị theo cách thức lặp đi lặp lại một cách hiệu quả. Các quy trình này phải bao gồm:

- Phân công trách nhiệm làm vệ sinh thiết bị;
- Lịch trình vệ sinh, bao gồm chương trình sát trùng;
- Bản mô tả đầy đủ các phương pháp và vật liệu, bao gồm cả việc pha loãng chất làm sạch sử dụng để vệ sinh thiết bị;
- Hướng dẫn tháo và lắp lại mỗi bộ phận của thiết bị để đảm bảo làm sạch thích hợp;
- Hướng dẫn di dời hoặc xóa ký hiệu của lô trước đó;
- Hướng dẫn bảo vệ thiết bị sạch tránh tạp nhiễm trước khi sử dụng;
- Kiểm tra độ sach thiết bị ngay trước khi sử dụng, nếu khả thi; và
- Xác lập thời gian tối đa có thể giữa việc hoàn thành sản xuất và vệ sinh thiết bị, khi thích hợp.

5.22. Thiết bị và vật dụng phải được vệ sinh, bảo quản và tẩy trùng, khi cần, để phòng ngừa tạp nhiễm và hoặc mang theo chất có thể làm biến đổi chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API vượt ra ngoài tiêu chuẩn chính thức hoặc tiêu chuẩn quy định khác.

5.23. Trường hợp thiết bị được sử dụng để sản xuất liên tục hoặc sản xuất theo đợt các lô liên tiếp của cùng sản phẩm trung gian hoặc API, phải vệ sinh thiết bị vào các khoảng thời gian thích hợp để ngăn ngừa tích tụ và mang theo tác nhân gây nhiễm (ví dụ chất làm phân hủy hoặc mức độ độc của vi sinh vật).

5.24. Thiết bị không chuyên dụng phải được vệ sinh giữa các đợt sản xuất nguyên liệu khác nhau để phòng ngừa nhiễm chéo.

5.25. Phải xác định và chứng minh tiêu chí chấp nhận về dư lượng và việc lựa chọn quy trình vệ sinh và chất làm sạch.

5.26. Phải xác định tình trạng sạch sẽ của thiết bị bằng các phương tiện thích hợp.

5.3. Hiệu chuẩn

5.30. Thiết bị kiểm tra, cân, đo lường, giám sát và thử nghiệm là quyết định để đảm bảo chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API phải được hiệu chuẩn theo quy trình bằng văn bản và lịch trình xác định.

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

5.32. Hồ sơ hiệu chuẩn phải được lưu giữ.

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

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

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

5.4. Hệ thống vi tính hóa

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

5.41. Việc đánh giá lắp đặt và đánh giá vận hành thích hợp phải chứng minh sự phù hợp của phần cứng và phần mềm máy tính để thực hiện công việc đã định.

5.42. Phần mềm thương mại có sẵn đã được đánh giá không yêu cầu cùng mức độ kiểm tra. Nếu hệ thống hiện có không được thẩm định tại thời điểm lắp đặt, phải tiến hành thẩm định hồi cứu nếu tài liệu phù hợp có thể.

5.43. Phải có các kiểm soát đầy đủ hệ thống vi tính hóa để ngăn chặn việc truy cập hoặc thay đổi dữ liệu trái phép. Phải có bộ kiểm soát để đề phòng bỏ sót dữ liệu (ví dụ hệ thống bị tắt và dữ liệu không được thu nạp). Phải có hồ sơ về việc thay đổi dữ liệu được thực hiện, việc nhập trước đó, ai thực hiện thay đổi và thay đổi được thực hiện khi nào.

5.44. Phải có quy trình bằng văn bản về vận hành và bảo dưỡng hệ thống vi tính hóa.

5.45. Trường hợp dữ liệu quan trọng được nhập bằng tay, phải có sự kiểm tra bổ sung về tính chính xác của các mục nhập. Việc kiểm tra có thể được thực hiện bởi một nhân viên thao tác thứ hai hoặc bởi chính hệ thống.

5.46. Phải ghi nhận và điều tra các sự cố liên quan đến hệ thống vi tính hóa mà có thể ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API, hoặc đến độ tin cậy của hồ sơ hay kết quả thử nghiệm.

5.47. Các thay đổi đối với hệ thống vi tính hóa phải thực hiện theo một quy trình về thay đổi và phải được phê duyệt chính thức, ghi chép và kiểm tra. Phải lưu giữ hồ sơ tất cả các thay đổi, bao gồm các thay đổi và nâng cấp thực hiện đối với phần cứng, phần mềm và thành phần quan trọng khác của hệ thống. Các hồ sơ này phải chứng minh là hệ thống được duy trì trong trạng thái được thẩm định.

5.48. Phải trang bị hệ thống sao dự phòng, nếu các hư hỏng hoặc sự cố hệ thống có thể dẫn đến việc mất hồ sơ vĩnh viễn. Phải thiết lập một biện pháp bảo vệ dữ liệu cho tất cả các hệ thống vi tính hóa.

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

6. Hồ sơ tài liệu

6.1. Hệ thống hồ sơ tài liệu và Tiêu chuẩn

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

6.11. Phải kiểm soát việc ban hành, sửa đổi, thay thế và thu hồi tất cả các tài liệu cùng với việc xác nhận lịch sử sửa đổi.

6.12. Phải xây dựng quy trình lưu giữ tất cả tài liệu thích hợp (ví dụ báo cáo lịch sử phát triển, báo cáo nâng cỡ lô, báo cáo chuyển giao kỹ thuật, báo cáo thẩm định quy trình, hồ sơ đào tạo, hồ sơ sản xuất, hồ sơ kiểm nghiệm và hồ sơ phân phối). Phải xác định thời gian lưu giữ đối với các tài liệu này.

6.13. Tất cả hồ sơ sản xuất, kiểm nghiệm và phân phối phải lưu giữ tối thiểu 1 năm kể từ ngày hết hạn của lô. Đối với API có ngày thử lại, hồ sơ phải lưu giữ tối thiểu 3 năm sau khi lô được phân phối hoàn toàn.

6.14. Khi việc nhập liệu được thực hiện trong hồ sơ, phải ghi, không tẩy xóa được trong khoảng trống dành cho việc này ngay sau khi thực hiện hoạt động và xác định người nhập. Việc sửa chữa nhập liệu phải đề ngày, ký tên và giữ cho nhập liệu ban đầu vẫn có thể đọc được.

6.15. Trong giai đoạn lưu giữ, bản gốc hoặc bản sao của hồ sơ phải có sẵn tại nhà máy, nơi diễn ra hoạt động được mô tả trong hồ sơ đó. Hồ sơ có thể truy tìm nhanh chóng từ một địa điểm khác bằng phương tiện điện tử hoặc phương tiện khác được chấp nhận.

6.16. Các tiêu chuẩn, hướng dẫn, quy trình và hồ sơ có thể lưu giữ bản gốc hay bản sao thật, chẳng hạn như photocopy, vi phim, tấm vi phim hoặc bản sao chính xác khác của hồ sơ gốc. Trường hợp sử dụng kỹ thuật thu nhỏ như hồ sơ vi phim hoặc hồ sơ điện tử, phải có sẵn thiết bị phục hồi thích hợp và phương tiện để tạo ra bản sao trên giấy.

6.17. Phải xây dựng tiêu chuẩn và ghi chép đối với nguyên liệu thô, sản phẩm trung gian khi cần thiết, các API, vật liệu bao gói và dán nhãn. Ngoài ra, các tiêu chuẩn có thể thích hợp cho một số vật liệu khác, chẳng hạn như phụ gia chế biến, các miếng đệm, hoặc các vật liệu khác sử dụng trong quá trình sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API mà có thể ảnh hưởng quan trọng đến chất lượng. Phải xây dựng tiêu chí chấp nhận và ghi chép đối với kiểm soát trong quá trình.

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

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

6.20. Hồ sơ sử dụng thiết bị chính, vệ sinh, khử trùng hoặc tiệt trùng và bảo trì phải chỉ rõ ngày tháng, thời gian (nếu phù hợp), sản phẩm và số lô của từng lô được chế biến trên thiết bị, người thực hiện vệ sinh và bảo trì.

6.21. Nếu thiết bị là chuyên dụng để sản xuất một sản phẩm trung gian hoặc API, thì không phải thiết lập hồ sơ cho từng thiết bị riêng lẻ nếu các lô sản phẩm trung gian hoặc API diễn ra theo trình tự có thể tra cứu. Trong trường hợp sử dụng thiết bị chuyên dụng, hồ sơ vệ sinh, bảo trì và sử dụng có thể là một phần của hồ sơ lô hoặc được lưu giữ riêng.

6.3. Hồ sơ nguyên liệu, sản phẩm trung gian, vật liệu bao gói và dán nhãn của API

6.30. Hồ sơ phải lưu giữ bao gồm:

- Tên nhà sản xuất, định danh và số lượng mỗi chuyến hàng của từng lô nguyên liệu, sản phẩm trung gian hoặc vật liệu bao gói và nhãn của API; tên nhà cung cấp; số kiểm soát của nhà cung cấp, nếu biết, hoặc số định danh khác; số trên hóa đơn; và ngày của hóa đơn;
- Kết quả thử nghiệm hoặc kiểm tra thực hiện và kết luận;
- Hồ sơ tra cứu về sử dụng nguyên vật liệu;
- Tài liệu kiểm tra và đánh giá vật liệu bao gói và nhãn của API và sự phù hợp với tiêu chuẩn quy định; và

- Quyết định cuối cùng đối với việc từ chối nguyên liệu, sản phẩm trung gian hoặc vật liệu bao gói và nhãn của API.

6.31. Phải lưu giữ nhãn gốc (được phê duyệt) để so sánh với nhãn cấp phát.

6.4. Hướng dẫn sản xuất gốc (Hồ sơ sản xuất và kiểm nghiệm gốc)

6.40. Để đảm bảo tính thống nhất của các lô, hướng dẫn sản xuất gốc cho mỗi sản phẩm trung gian và API phải được một người soạn thảo, ghi ngày và ký tên và một người thuộc đơn vị chất lượng kiểm tra độc lập, ghi ngày và ký tên.

6.41. Hướng dẫn sản xuất gốc phải bao gồm:

➢ Tên sản phẩm trung gian hoặc API được sản xuất và xác định mã tham chiếu tài liệu, nếu có;

➢ Danh mục đầy đủ các nguyên liệu và sản phẩm trung gian được đặt hoặc mã riêng đầy đủ để xác định các đặc tính chất lượng riêng;

➢ Công bố chính xác về số lượng hoặc tỷ lệ của mỗi nguyên liệu hoặc sản phẩm trung gian được sử dụng, bao gồm cả đơn vị đo lường. Trường hợp số lượng không cố định, phải bao gồm việc tính toán kích cỡ hoặc tỷ lệ của mỗi lô sản xuất. Sự khác nhau về số lượng phải được chứng minh hợp lý;

➢ Địa điểm sản xuất và thiết bị sản xuất chính được sử dụng;

➢ Hướng dẫn sản xuất chi tiết phải bao gồm:

- Trình tự phải tuân theo,
- Khoảng thông số quá trình được sử dụng,
- Hướng dẫn lấy mẫu và các kiểm soát trong quá trình với tiêu chí chấp nhận, nếu phù hợp,
- Thời hạn hoàn thành các công đoạn sản xuất riêng lẻ và/hoặc toàn bộ quá trình, khi thích hợp, và
- Mức sản lượng dự kiến tại công đoạn sản xuất hoặc thời gian thích hợp;

➢ Các ký hiệu hoặc phòng ngừa đặc biệt phải tuân theo hoặc tham khảo chéo tới, khi thích hợp; và

➢ Hướng dẫn bảo quan sản phẩm trung gian hoặc API để đảm bảo phù hợp cho sử dụng, bao gồm vật liệu bao gói và nhãn và điều kiện bảo quản đặc biệt có thời hạn, khi thích hợp.

6.5. Hồ sơ sản xuất lô

6.50. Hồ sơ sản xuất lô phải được soạn thảo cho mỗi sản phẩm trung gian và API và phải bao gồm đầy đủ thông tin liên quan đến sản xuất và kiểm soát của từng lô. Hồ sơ sản xuất lô phải được kiểm tra trước khi phát hành để đảm bảo đó là phiên bản chính xác và một bản sao chính xác rõ ràng của hướng

dẫn sản xuất gốc phù hợp. Nếu hồ sơ sản xuất lô được tạo ra từ một phần riêng biệt của tài liệu gốc, tài liệu này phải tham chiếu đến hướng dẫn sản xuất gốc đang được sử dụng.

6.51. Hồ sơ phải được đánh số với một số định danh hoặc lô duy nhất, ngày tháng và chữ ký khi ban hành. Khi sản xuất liên tục, mã sản phẩm cùng với ngày và thời điểm có thể sử dụng như một ký hiệu nhận dạng duy nhất cho đến khi số cuối cùng được cấp.

6.52. Tài liệu đầy đủ của từng công đoạn quan trọng trong hồ sơ sản xuất lô (hồ sơ sản xuất và kiểm nghiệm lô) phải bao gồm:

- Ngày và nếu cần ghi thời gian;
- Tên các thiết bị chính sử dụng (ví dụ bình phản ứng, tủ sấy, máy nghiền, v.v..);
- Xác định cụ thể từng lô, bao gồm trọng lượng, đơn vị đo lường, số lô nguyên liệu, sản phẩm trung gian, hoặc nguyên liệu tái chế sử dụng trong quá trình sản xuất;
- Kết quả ghi chép thực tế về thông số quá trình chủ yếu;
- Thực hiện lấy mẫu;
- Chữ ký của những người thực hiện và kiểm tra hoặc giám sát trực tiếp từng công đoạn chủ yếu;
- Kết quả kiểm tra trong quá trình và của phòng thí nghiệm;
- Sản lượng thực tế tại mỗi giai đoạn hoặc thời điểm;
- Mô tả việc đóng gói và nhãn sản phẩm trung gian hoặc API;
- Nhãn đại diện của API hoặc sản phẩm trung gian;
- Các sai lệch được ghi nhận, việc đánh giá, điều tra đã tiến hành (nếu thích hợp) hoặc tham chiếu tới điều tra đó nếu lưu trữ riêng biệt; và
- Kết quả kiểm tra xuất xưởng.

6.53. Phải quy định và tuân thủ quy trình bằng văn bản về việc điều tra các sự cố hoặc sai lệch tiêu chuẩn nghiêm trọng của lô sản phẩm trung gian hoặc API. Phải mở rộng điều tra sang các lô khác có thể liên quan với sự cố hoặc sai lệch đặc biệt.

6.6. Hồ sơ kiểm nghiệm

6.60. Hồ sơ kiểm nghiệm phải bao gồm đầy đủ dữ liệu từ tất cả thử nghiệm tiến hành để đảm bảo phù hợp với các đặc điểm kỹ thuật và tiêu chuẩn quy định, bao gồm các kiểm tra và định lượng sau:

- Mô tả mẫu nhận để kiểm tra, bao gồm tên hoặc nguồn gốc nguyên liệu, số lô hoặc mã đặc biệt khác, ngày lấy mẫu, số lượng và ngày nhận mẫu, nếu thích hợp;

- Nêu rõ hoặc tham chiếu tới từng phương pháp sử dụng;

- Nêu rõ trọng lượng hoặc đơn vị đo lường của mẫu sử dụng cho từng thử nghiệm như mô tả bằng phương pháp; dữ liệu hoặc tham khảo chéo về việc pha chế và kiểm tra chất chuẩn đối chiếu, thuốc thử và dung dịch chuẩn;

- Bên cạnh các đồ thị, biểu đồ và quang phổ từ các thiết bị đo của phòng kiểm nghiệm, hồ sơ đầy đủ tất cả dữ liệu thô phát sinh trong mỗi thử nghiệm, được xác định đúng đắn để chứng minh nguyên liệu và lô kiểm tra cụ thể;

- Bản ghi chép tất cả các tính toán thực hiện liên quan đến việc kiểm tra, bao gồm, ví dụ, đơn vị đo lường, hệ số chuyển đổi và các yếu tố tương đương;

- Công bố các kết quả kiểm tra và so sánh chúng với tiêu chí chấp nhận quy định;

- Chữ ký của người thực hiện mỗi phép thử và ngày thực hiện phép thử; và

- Ngày và chữ ký của người thứ hai chứng tỏ hồ sơ gốc đã được đánh giá về tính chính xác, đầy đủ và phù hợp với tiêu chuẩn quy định.

6.61. Phải lưu giữ hồ sơ đầy đủ đối với:

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

- Hiệu chuẩn định kỳ dụng cụ, máy móc, thiết bị đo và thiết bị ghi chép của phòng thí nghiệm;

- Tất cả thử nghiệm độ ổn định API đã thực hiện; và

- Điều tra kết quả ngoài tiêu chuẩn (OOS).

6.7. Rà soát hồ sơ sản xuất lô

6.70. Phải xây dựng và tuân theo quy trình bằng văn bản về việc xem xét và phê duyệt hồ sơ sản xuất lô và hồ sơ kiểm nghiệm, bao gồm cả đóng gói và dán nhãn, để xác định sự phù hợp của sản phẩm trung gian hoặc API với tiêu chuẩn quy định trước khi xuất hoặc phân phối lô.

6.71. Hồ sơ sản xuất lô và hồ sơ kiểm nghiệm của các công đoạn sản xuất quan trọng phải được đơn vị chất lượng xem xét và phê duyệt trước khi xuất hoặc phân phối lô API. Hồ sơ sản xuất và hồ sơ kiểm nghiệm của các công đoạn sản xuất không quan trọng có thể do nhân viên có trình độ của đơn vị sản xuất hoặc đơn vị khác xem xét, tiếp theo quy trình phê duyệt của đơn vị chất lượng.

6.72. Tất cả các báo cáo về sai lệch, điều tra, lệch chuẩn (OOS) phải được xem xét như một phần của đánh giá hồ sơ lô trước khi xuất lô.

6.73. Đơn vị chất lượng có thể ủy thác cho đơn vị sản xuất về trách nhiệm và thẩm quyền xuất sản phẩm trung gian, ngoại trừ sản phẩm vận chuyển ngoài sự kiểm soát của công ty sản xuất.

7. Quản lý nguyên vật liệu

7.1. Kiểm tra tổng thể

7.10. Phải có quy trình bằng văn bản mô tả việc tiếp nhận, định danh, biệt trữ, bảo quản, xử lý, lấy mẫu, kiểm tra và chấp thuận hoặc từ chối nguyên vật liệu.

7.11. Nhà sản xuất sản phẩm trung gian và/hoặc API phải có một hệ thống để đánh giá nhà cung cấp nguyên vật liệu chủ yếu.

7.12. Nguyên vật liệu phải được mua dựa trên tiêu chuẩn đã thỏa thuận từ một hoặc những nhà cung cấp được đơn vị chất lượng phê chuẩn.

7.13. Nếu nhà cung cấp nguyên liệu chủ yếu không phải là nhà sản xuất nguyên liệu đó thì nhà sản xuất sản phẩm trung gian và/hoặc API phải có tên và địa chỉ của nhà sản xuất nguyên liệu.

7.14. Việc thay đổi nguồn cung cấp nguyên liệu chủ yếu phải được xử lý theo Mục 13, Kiểm soát thay đổi.

7.2. Tiếp nhận và biệt trữ

7.20. Dựa trên hóa đơn và trước khi chấp nhận, từng thùng hoặc nhóm các thùng nguyên liệu phải được kiểm tra bằng mắt về việc ghi nhãn đúng (bao gồm sự tương quan giữa tên được nhà cung cấp sử dụng và tên nội bộ, nếu chúng khác nhau), thùng có bị hư hại, niêm phong bị rách và chứng cứ về giả mạo hoặc bị nhiễm. Nguyên liệu phải được biệt trữ cho đến khi chúng được lấy mẫu, kiểm tra hoặc thử nghiệm thích hợp, và xuất cho sử dụng.

7.21. Trước khi nguyên liệu mới nhận được trộn lẫn với tồn kho hiện tại (ví dụ các dung môi hoặc nguyên liệu trong các xilô), chúng phải được xác định chính xác, thử nghiệm, nếu cần. Phải có quy trình để phòng ngừa việc xả sai nguyên liệu mới nhập vào nguyên liệu hiện tại.

7.22. Nếu thực hiện giao hàng với lượng lớn trong các thùng chứa không chuyên dụng, phải đảm bảo không có nhiễm chéo từ thùng chứa. Biện pháp đảm bảo này có thể bao gồm một hoặc những điều sau:

- Giấy chứng nhận vệ sinh
- Kiểm tra tạp chất vi lượng
- Kiểm tra nhà cung cấp

7.23. Với các thùng chứa lớn, có đầu cấp kèm theo, phải nhận dạng phù hợp dòng đong và dòng xả.

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

7.3. Lấy mẫu và thử nghiệm nguyên liệu đầu

7.30. Phải tiến hành tối thiểu một phép thử để kiểm tra định tính mỗi lô nguyên liệu, ngoại trừ các nguyên liệu mô tả ở khoản 7.32 dưới đây. Có thể sử dụng Phiếu Kiểm nghiệm của nhà cung cấp thay cho việc thực hiện các thử nghiệm khác, với điều kiện là nhà sản xuất có phương thức để đánh giá nhà cung cấp.

7.31. Việc phê duyệt nhà cung cấp phải bao gồm một đánh giá trong đó cung cấp đầy đủ bằng chứng (ví dụ, lịch sử chất lượng trong quá khứ) là nhà sản xuất có thể cung cấp nhất quán nguyên liệu đạt tiêu chuẩn. Phải tiến hành phân tích đầy đủ trên tối thiểu ba lô trước khi giảm bớt thử nghiệm nội bộ. Tuy nhiên, phải thực hiện ít nhất một phân tích đầy đủ vào các khoảng thời gian thích hợp và so sánh với Phiếu Kiểm nghiệm. Phải thường xuyên kiểm tra độ tin cậy của Phiếu kiểm nghiệm.

7.32. Phụ gia chế biến, nguyên liệu nguy hiểm hoặc độc tính cao, các nguyên liệu đặc biệt khác, hoặc nguyên liệu chuyển giao cho một đơn vị khác trong vòng kiểm soát của công ty không cần phải thử nghiệm nếu Phiếu kiểm nghiệm nhận được của nhà sản xuất cho thấy những nguyên liệu này phù hợp với tiêu chuẩn quy định. Việc kiểm tra bằng mắt các thùng, nhãn và ghi chép số lô sẽ giúp xác định nhận dạng các nguyên liệu này. Phải giải thích và ghi lại việc không thử nghiệm tại chỗ các nguyên liệu này.

7.33. Mẫu phải đại diện cho lô nguyên liệu được lấy. Phương pháp lấy mẫu phải xác định số thùng nguyên liệu được lấy, lấy ở phần nào của thùng và lượng nguyên liệu lấy từ mỗi thùng. Số thùng lấy mẫu và kích cỡ mẫu phải dựa trên kế hoạch lấy mẫu có xem xét đến mức độ quan trọng của nguyên liệu, tính biến đổi của nguyên liệu, lịch sử chất lượng trước nay của nhà cung cấp, và số lượng cần cho phân tích.

7.34. Phải tiến hành lấy mẫu tại địa điểm xác định và theo quy trình được soạn thảo để phòng ngừa tạp nhiễm của nguyên liệu được lấy mẫu và làm nhiễm nguyên liệu khác.

7.35. Phải mở một cách cẩn thận thùng nguyên liệu để lấy mẫu và đóng kín lại sau đó. Các thùng này phải được đánh dấu để cho biết là thùng đã lấy mẫu.

7.4. Bảo quản

7.40. Nguyên liệu phải được xử lý và bảo quản sao cho ngăn ngừa sút giảm chất lượng, tạp nhiễm và nhiễm chéo.

7.41. Nguyên liệu chứa trong túi, hộp hoặc thùng bằng sợi phải đặt cách mặt sàn, và nếu được, xếp cách nhau phù hợp để cho phép làm vệ sinh và kiểm tra.

7.42. Phải bảo quản nguyên liệu trong điều kiện và giai đoạn nhất định để không ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng và thường kiểm tra để lô nguyên liệu cũ nhất phải được sử dụng trước.

7.43. Một số nguyên liệu chứa trong thùng thích hợp có thể được lưu trữ ngoài trời, với điều kiện nhãn định danh rõ ràng và thùng được làm sạch thích hợp trước khi mở và sử dụng.

7.44. Nguyên liệu bị từ chối phải được định danh và kiểm soát theo phương thức biệt trữ để phòng ngừa sử dụng trái phép trong sản xuất.

7.5. Đánh giá lại

7.50. Phải đánh giá lại nguyên liệu khi thích hợp để xác định sự phù hợp của chúng (ví dụ, sau thời gian bảo quản dài hoặc tiếp xúc với nóng hoặc ẩm).

8. Sản xuất và kiểm soát trong quá trình

8.1. Hoạt động sản xuất

8.10. Nguyên liệu để sản xuất sản phẩm trung gian và API phải được cân hoặc đong trong điều kiện thích hợp để không ảnh hưởng đến tính khả dụng của chúng. Thiết bị cân hoặc đong phải có độ chính xác phù hợp với mục đích sử dụng.

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

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

8.12. Các thao tác cân, đong hoặc phân chia phải được giám sát hoặc được kiểm soát tương đương. Trước khi sử dụng, nhân viên sản xuất phải kiểm tra đúng nguyên liệu được quy định trong hồ sơ lô sản phẩm trung gian hoặc API.

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

8.14. Ở các công đoạn đã định trong quá trình sản xuất, phải so sánh hiệu suất thực tế với hiệu suất dự kiến. Phải xây dựng khoảng giới hạn phù hợp cho hiệu suất dựa trên số liệu thí nghiệm, sản xuất thử nghiệm, hoặc sản xuất trước

đó. Những sai lệch về hiệu suất của các công đoạn sản xuất chủ yếu phải được điều tra để xác định tác động hoặc khả năng tác động của chúng đến chất lượng của các lô bị ảnh hưởng.

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

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

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

8.2. Giới hạn thời gian

8.20. Nếu có quy định giới hạn thời gian trong hướng dẫn sản xuất gốc (xem 6.41), phải đáp ứng giới hạn thời gian này để đảm bảo chất lượng của sản phẩm trung gian và API. Phải ghi chép và đánh giá các sai lệch. Giới hạn thời gian có thể không phù hợp khi xử lý một giá trị mục tiêu (ví dụ, điều chỉnh pH, hydro hóa, sấy đến tiêu chuẩn định trước) bởi vì việc hoàn tất phản ứng hoặc các bước xử lý được quyết định bằng cách lấy mẫu và kiểm tra trong quá trình.

8.21. Sản phẩm trung gian để chế biến tiếp phải được bảo quản trong điều kiện thích hợp để đảm bảo tính khả dụng của chúng.

8.3. Lấy mẫu và kiểm soát trong quá trình

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

8.31. Tiêu chí chấp nhận, loại và mức độ kiểm tra phụ thuộc vào bản chất của sản phẩm trung gian hoặc API được sản xuất, công đoạn phản ứng hoặc sản xuất thực hiện, và mức độ mà quá trình gây ra sự biến đổi về chất lượng sản phẩm. Kiểm soát trong quá trình ở giai đoạn sơ chế có thể kém nghiêm ngặt hơn, ngược lại, ở các công đoạn xử lý sau đó (ví dụ, công đoạn tách chiết và tinh chế) phải kiểm soát chặt chẽ hơn.

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

8.33. Việc kiểm soát trong quá trình có thể được nhân viên (đã được phân công và đào tạo) của bộ phận sản xuất thực hiện và quá trình điều chỉnh không cần đơn vị chất lượng phê duyệt trước nếu việc điều chỉnh trong giới hạn

quy định đã được đơn vị chất lượng phê duyệt. Tất cả các thử nghiệm và kết quả phải được ghi chép đầy đủ như một phần của hồ sơ lô.

8.34. Phải có quy trình bằng văn bản mô tả phương pháp lấy mẫu trong quá trinh đối với nguyên liệu, sản phẩm trung gian và API. Kế hoạch và quy trình lấy mẫu phải dựa trên kỹ thuật lấy mẫu đúng đắn, khoa học.

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

8.36. Thông thường không cần điều tra lệch chuẩn (OOS) đối với các kiểm tra trong quá trình được thực hiện với mục đích giám sát và/hoặc điều chỉnh quy trình.

8.4. Trộn đồng nhất lô sản phẩm trung gian hoặc API

8.40. Theo mục đích của tài liệu này, trộn được định nghĩa là quá trình kết hợp các nguyên liệu cùng tiêu chuẩn để sản xuất một sản phẩm trung gian hoặc API đồng nhất. Việc trộn lẫn các phần của cùng 1 lô trong quy trình sản xuất (ví dụ, việc thu thập nhiều mẻ li tâm từ một lô kết tinh duy nhất) hoặc kết hợp các phần từ nhiều lô để chế biến tiếp được coi là một phần của quy trình sản xuất và không được coi là trộn.

8.41. Không được trộn lô lệch chuẩn (OOS) với các lô khác để nhằm mục đích đáp ứng tiêu chuẩn. Mỗi lô kết hợp vào một mẻ trộn phải được sản xuất bởi một quy trình xác định và phải được kiểm tra riêng lẻ và phải đáp ứng tiêu chuẩn thích hợp trước khi trộn.

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

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

8.43. Quá trình trộn phải được kiểm soát và ghi chép đầy đủ và lô đã trộn phải được kiểm tra phù hợp với tiêu chuẩn quy định khi thích hợp.

8.44. Hồ sơ lô của quá trình trộn phải cho phép truy nguyên trở lại các lô riêng tạo nên mẻ trộn.

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

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

8.47. Hạn dùng hoặc ngày thử lại của lô trộn phải dựa trên ngày sản xuất của phần cuối hoặc lô cũ nhất trong mẻ trộn.

8.5. Kiểm soát tạp nhiễm

8.50. Nguyên liệu dư có thể chuyển sang lô kế tiếp của cùng sản phẩm trung gian hoặc API nếu có sự kiểm soát thích hợp. Ví dụ, bao gồm dư lượng dính ở thành máy phun khí dung, lớp tinh thể ẩm còn lại trong máy ly tâm sau khi xả, hoặc chất lỏng hay tinh thể xả không hoàn toàn từ các thùng chế biến khi chuyển nguyên liệu đến bước tiếp theo trong quá trình. Việc chuyển sang này không được dẫn đến việc mang chất gây phân hủy hoặc nhiễm vi sinh vật có thể làm thay đổi bất lợi hồ sơ tạp chất API đã xác định.

8.51. Hoạt động sản xuất phải được tiến hành theo nguyên tắc phòng ngừa tạp nhiễm cho sản phẩm trung gian hoặc API bởi các nguyên liệu khác.

8.52. Phải thận trọng để tránh tạp nhiễm khi xử lý API sau tinh chế.

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

9.1. Quy định chung

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

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

9.12. Phải lưu giữ hồ sơ mỗi lô vật liệu bao gói và nhãn, chỉ rõ việc tiếp nhận, kiểm tra, hoặc thử nghiệm, và việc chúng được chấp nhận hoặc bị loại bỏ.

9.2. Vật liệu bao gói

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

9.21. Thùng chứa phải sạch, và được sát trùng khi có chỉ dẫn do bản chất của sản phẩm trung gian hoặc API để bảo đảm phù hợp với mục đích sử dụng. Thùng chứa phải không được phản ứng, đưa thêm vào, hoặc hấp thụ để làm thay đổi chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API vượt quá giới hạn quy định.

9.22. Nếu các thùng chứa được sử dụng lại, phải được làm sạch theo đúng quy trình bằng văn bản và phải gỡ hoặc xóa tất cả nhãn trước đó.

9.3. Cấp phát và kiểm soát nhãn

9.30. Phải hạn chế để chỉ người có thẩm quyền mới được tiếp cận khu vực bảo quản nhãn.

9.31. Phải có quy trình để đối chiếu số lượng nhãn cấp phát, sử dụng và trả lại, và để đánh giá những sai lệch giữa số thùng đã dán nhãn và số nhãn phát ra. Những sai lệch này phải được điều tra, và việc điều tra phải được đơn vị chất lượng phê duyệt.

9.32. Phải hủy bỏ tất cả nhãn dư đã có số lô hoặc ký hiệu khác có liên quan đến số lô. Nhãn trả lại phải lưu giữ và bảo quản sao cho ngăn ngừa lẫn lộn và định danh phù hợp.

9.33. Nhãn quá hạn và không còn dùng phải hủy bỏ.

9.34. Phải kiểm tra thiết bị in sử dụng để in nhãn cho hoạt động đóng gói để đảm bảo toàn bộ in ấn phù hợp với nội dung in quy định trong hồ sơ sản xuất lô.

9.35. Phải kiểm tra cẩn thận nhãn đã in cấp phát cho một lô về nhận dạng và phù hợp với tiêu chuẩn trong hồ sơ sản xuất gốc. Phải ghi lại kết quả kiểm tra.

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

9.4. Hoạt động đóng gói và dán nhãn

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

9.41. Phải quy định các thao tác dán nhãn để tránh lẫn lộn. Phải có sự ngăn cách cơ học hoặc không gian với các hoạt động liên quan đến các sản phẩm trung gian hoặc API khác.

9.42. Nhãn sử dụng trên thùng chứa sản phẩm trung gian hoặc API phải chỉ rõ tên hoặc mã nhận dạng, số lô của sản phẩm và điều kiện bảo quản, khi những thông tin này là quan trọng để đảm bảo chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API.

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

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

9.45. Phải kiểm tra sản phẩm trung gian hoặc API đã đóng gói và dán nhãn để đảm bảo các thùng và bao gói trong lô có nhãn đúng. Việc kiểm tra này phải là một phần của hoạt động đóng gói. Kết quả các kiểm tra này phải được ghi lại trong hồ sơ sản xuất hoặc kiểm soát lô.

9.46. Các thùng sản phẩm trung gian hoặc API được vận chuyển bên ngoài sự kiểm soát của nhà sản xuất phải được niêm phong, nếu niêm phong bị xâm phạm hoặc không có, thì người nhận sẽ được cảnh báo là có khả năng hàng bên trong đã bị thay đổi.

10. Bảo quản và phân phối

10.1. Quy trình lưu kho

10.10. Phải có các phương tiện để bảo quản tất cả nguyên liệu trong điều kiện thích hợp (ví dụ, kiểm soát nhiệt độ, độ ẩm nếu cần). Phải lưu giữ hồ sơ về các điều kiện này nếu chúng có vai trò quan trọng trong việc duy trì đặc tính của nguyên liệu.

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

10.2. Quy trình phân phối

10.20. API và sản phẩm trung gian chỉ được xuất cho bên thứ ba để phân phối sau khi đã được đơn vị chất lượng cho xuất xưởng. API và sản phẩm trung gian đang ở tình trạng biệt trữ chỉ được chuyển cho một đơn vị khác trực thuộc/dưới sự kiểm soát của công ty sau khi được đơn vị chất lượng ủy quyền và có sự kiểm soát và tài liệu thích hợp.

10.21. API và sản phẩm trung gian phải được vận chuyển sao cho không ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng của chúng.

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

10.23. Nhà sản xuất phải đảm bảo là bên nhận hợp đồng (nhà thầu) vận chuyển API hoặc sản phẩm trung gian biết và tuân thủ điều kiện vận chuyển và bảo quản phù hợp.

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

11. Kiểm tra chất lượng

11.1. Kiểm soát chung

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

11.11. Phải có quy trình bằng văn bản mô tả việc lấy mẫu, thử nghiệm, chấp nhận hoặc loại bỏ nguyên liệu, việc ghi chép và bảo quản dữ liệu thử nghiệm. Hồ sơ thử nghiệm phải được lưu giữ phù hợp với Mục 6.6.

11.12. Tất cả tiêu chuẩn, kế hoạch lấy mẫu, và quy trình thử nghiệm phải có cơ sở khoa học và phù hợp để đảm bảo là nguyên liệu, sản phẩm trung gian, API, nhãn và vật liệu bao gói phù hợp với tiêu chuẩn quy định về chất lượng và/hoặc độ tinh khiết. Tiêu chuẩn và quy trình thử nghiệm phải nhất quán với tiêu chuẩn và quy trình trong hồ sơ đăng ký. Có thể có thêm các tiêu chuẩn ngoài tiêu chuẩn trong hồ sơ đăng ký. Tiêu chuẩn, kế hoạch lấy mẫu, và quy trình thử nghiệm, bao gồm cả các thay đổi phải được một đơn vị thích hợp soạn thảo và được đơn vị chất lượng xem xét và phê duyệt.

11.13. Phải xây dựng tiêu chuẩn cho API phù hợp với các tiêu chuẩn đã được chấp nhận và phù hợp với quy trình sản xuất. Tiêu chuẩn phải bao gồm việc kiểm soát tạp chất (ví dụ: tạp chất hữu cơ, tạp chất vô cơ, và dung môi tồn dư). Nếu API có tiêu chuẩn về độ tinh khiết vi sinh vật, phải thiết lập và đáp ứng các giới hạn hành động thích hợp về tổng số vi sinh vật và các sinh vật cụ thể. Nếu API có tiêu chuẩn về nội độc tố, phải thiết lập và đáp ứng giới hạn hành động thích hợp.

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

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

11.16. Thuốc thử và dung dịch chuẩn phải được pha chế và dán nhãn theo quy trình bằng văn bản phải quy định hạn dùng phù hợp cho thuốc thử phân tích hoặc dung dịch chuẩn.

11.17. Có thể cần đến chuẩn đối chiếu sơ cấp cho sản xuất API. Phải ghi lại nguồn gốc chuẩn đối chiếu sơ cấp. Phải lưu giữ hồ sơ bảo quản và sử dụng từng chuẩn đối chiếu sơ cấp theo đúng khuyến nghị của nhà cung cấp. Chuẩn đối chiếu sơ cấp nhận từ các nguồn chính thức được công nhận thường được sử dụng mà không phải thử nghiệm nếu chúng được bảo quản trong điều kiện phù hợp với khuyến nghị của nhà cung cấp.

11.18. Trường hợp không có chuẩn đối chiếu sơ cấp từ nguồn chính thức được công nhận, phải thiết lập "chuẩn sơ cấp nội bộ". Phải thực hiện các thử nghiệm thích hợp để xác định đầy đủ về định tính và độ tinh khiết của chuẩn đối chiếu sơ cấp đó. Phải lưu giữ hồ sơ phù hợp của các thử nghiệm này.

11.19. Các chuẩn đối chiếu thứ cấp phải được pha chế, định danh, thử nghiệm, phê duyệt và bảo quản phù hợp. Phải xác định sự phù hợp của từng lô chuẩn đối chiếu thứ cấp trước khi sử dụng lần đầu bằng cách so sánh với một chuẩn đối chiếu sơ cấp. Phải định kỳ đánh giá từng chuẩn đối chiếu thứ cấp theo một đề cương bằng văn bản.

11.2. Thử nghiệm sản phẩm trung gian và API

11.20. Phải tiến hành thử nghiệm từng lô sản phẩm trung gian và API để xác định sự phù hợp với tiêu chuẩn.

11.21. Thông thường phải xây dựng một bản mô tả tạp chất cho mỗi API bằng cách mô tả các tạp chất xác định và không xác định có mặt trong một lô điển hình được sản xuất bởi một quy trình sản xuất cụ thể được kiểm soát. Bản mô tả tạp chất phải bao gồm việc nhận dạng hoặc một số phân tích định tính (ví dụ, thời gian lưu giữ), giới hạn của mỗi tạp chất, và phân loại của mỗi tạp chất xác định (ví dụ: vô cơ, hữu cơ, dung môi). Bản mô tả tạp chất thường tùy thuộc vào quá trình sản xuất và nguồn gốc của API. Thông thường không cần bản mô tả tạp chất đối với API có nguồn gốc thảo mộc hoặc mô động vật. Các nội dung chú ý về công nghệ sinh học được nêu trong Hướng dẫn ICH Q6B.

11.22. Phải định kỳ tiến hành so sánh bản mô tả tạp chất với bản mô tả tạp chất trong hồ sơ đăng ký hoặc so sánh với các dữ liệu lịch sử để phát hiện những thay đổi của API do sự thay đổi về nguyên liệu, thông số vận hành thiết bị, hoặc quy trình sản xuất.

11.23. Trong trường hợp có quy định tiêu chuẩn về vi sinh vật, phải tiến hành thử nghiệm vi sinh phù hợp trên từng lô sản phẩm trung gian và API.

11.3. Thẩm định quy trình phân tích – xem Mục 12

11.4. Phiếu kiểm nghiệm

11.40. Phải xuất phiếu kiểm nghiệm có xác thực cho từng lô sản phẩm trung gian hoặc API khi có yêu cầu.

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

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

11.43. Phiếu kiểm nghiệm phải được người có thẩm quyền của đơn vị chất lượng ghi ngày và ký tên và phải chỉ rõ tên, địa chỉ và số điện thoại của nhà sản xuất gốc. Trong trường hợp việc phân tích được thực hiện bởi một nhà đóng gói lại hoặc một nhà chế biến lại, Phiếu kiểm nghiệm phải chỉ rõ tên, địa chỉ và số điện thoại của nhà đóng gói lại/nhà chế biến lại và tham chiếu tới tên của nhà sản xuất gốc.

11.44. Nếu phiếu kiểm nghiệm mới được cấp bởi hoặc nhân danh nhà đóng gói lại/nhà chế biến lại, đại lý hoặc nhà môi giới, thì các phiếu này phải chỉ rõ tên, địa chỉ và số điện thoại của phòng thí nghiệm đã thực hiện phân tích. Chúng cũng phải tham chiếu đến tên và địa chỉ của nhà sản xuất gốc và phiếu kiểm nghiệm gốc của lô, và đính kèm một bản sao của phiếu kiểm nghiệm gốc đó.

11.5. Theo dõi độ ổn định của API

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

11.51. Quy trình thử nghiệm sử dụng trong thử nghiệm độ ổn định phải được thẩm định và có khả năng chỉ thị/đánh giá được về tính ổn định.

11.52. Mẫu ổn định phải được bảo quản trong thùng chứa mô phỏng thùng chứa lưu hành trên thị trường. Ví dụ nếu API được bán trong túi, đựng trong thùng bằng sợi, mẫu độ ổn định phải đóng gói trong túi cùng chất liệu và đặt trong thùng có thành phần chất liệu giống hệt hoặc tương tự với thùng lưu hành trên thị trường với kích thước nhỏ hơn.

11.53. Thông thường phải đưa vào chương trình theo dõi độ ổn định ba lô sản xuất thương mại đầu tiên để xác nhận ngày thử lại hoặc hạn sử dụng. Tuy nhiên, khi dữ liệu từ nghiên cứu trước đây cho thấy API dự kiến sẽ vẫn ổn định ít nhất hai năm thì có thể sử dụng ít hơn ba lô.

11.54. Sau đó, phải đưa thêm vào chương trình theo dõi độ ổn định ít nhất một lô API được sản xuất mỗi năm (trừ khi năm đó không sản xuất) và kiểm tra tối thiểu hàng năm để xác nhận độ ổn định.

11.55. Đối với các API có tuổi thọ ngắn, phải thực hiện thử nghiệm thường xuyên hơn. Ví dụ, đối với API công nghệ sinh học/sinh học và các API khác có tuổi thọ một năm hoặc ngắn hơn, mẫu ổn định phải lấy và thử hàng

tháng với ba tháng đầu tiên, và cách khoảng ba tháng sau đó. Khi dữ liệu hiện có xác nhận độ ổn định của API không bị tổn hại, có thể xem xét bỏ bớt khoảng thời gian kiểm tra quy định (ví dụ, thử nghiệm 9 tháng).

11.56. Các điều kiện bảo quản độ ổn định phải phù hợp với Hướng dẫn của ICH về độ ổn định, khi thích hợp.

11.6. Ghi ngày hết hạn và ngày thử nghiệm lại

11.60. Khi một sản phẩm trung gian nhằm mục đích để chuyển giao bên ngoài hệ thống quản lý nguyên liệu của nhà sản xuất và ngày hết hạn hoặc thử nghiệm lại được ấn định, phải có thông tin xác nhận độ ổn định (ví dụ, dữ liệu công bố, kết quả kiểm tra).

11.61. Ngày hết hạn hoặc thử lại của API phải dựa trên đánh giá dữ liệu nhận được từ việc nghiên cứu độ ổn định. Trong thực tế thường là sử dụng ngày thử nghiệm lại, không phải ngày hết hạn.

11.62. Ngày hết hạn hoặc ngày thử nghiệm lại của API bước đầu có thể dựa trên các lô ở quy mô thử nghiệm, nếu (1) các lô thử nghiệm sử dụng phương pháp sản xuất và quy trình mô phỏng quy trình cuối cùng được sử dụng trên quy mô sản xuất thương mại; và (2) chất lượng của API đại diện cho nguyên liệu được thực hiện trên quy mô thương mại.

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

11.7. Mẫu dự trữ/mẫu lưu

11.70. Việc đóng gói và xử lý mẫu dự trữ nhằm mục đích có thể đánh giá sau này về chất lượng của lô API và không nhằm mục đích thử nghiệm độ ổn định trong tương lai.

11.71. Mẫu dự trữ xác định phù hợp của mỗi lô API phải giữ lại một năm sau ngày hết hạn của lô do nhà sản xuất ấn định, hoặc ba năm sau khi phân phối lô, trường hợp khác sẽ lâu hơn. Đối với các API có ngày thử nghiệm lại, mẫu dự trữ cùng loại phải giữ lại ba năm sau khi lô được nhà sản xuất phân phối hoàn toàn.

11.72. Mẫu dự trữ phải bảo quản giống như phương pháp đóng gói mà API được bảo quản hoặc theo phương thức có thể bảo vệ tương đương hoặc tốt hơn phương thức đóng gói trên thị trường. Phải lưu đủ số lượng để tiến hành tối thiểu hai lần phân tích trọn vẹn theo dược điển, hoặc hai lần phân tích đầy đủ các tiêu chuẩn trong trường hợp không có chuyên luận dược điển.

12. Thẩm định

12.1. Chính sách thẩm định

12.10. Chính sách tổng thể, mục đích và phương pháp thẩm định của công ty, bao gồm thẩm định quy trình sản xuất, quy trình vệ sinh, phương pháp phân tích, quy trình kiểm tra và kiểm soát trong quá trình, hệ thống máy tính, và trách nhiệm cá nhân để soạn thảo, đánh giá, phê duyệt và tài liệu của mỗi bước thẩm định, phải được lập thành văn bản.

12.11. Thông thường, phải xác định các thông số/thuộc tính quan trọng trong giai đoạn phát triển, hoặc từ dữ liệu lịch sử, và phải xác định phạm vi cần thiết cho hoạt động lặp lại. Các thông số và thuộc tính bao gồm:

- Xác định API về mặt thuộc tính sản phẩm quan trọng;
- Xác định các thông số quá trình có thể ảnh hưởng quan trọng đến thuộc tính chất lượng của API;
- Xác định khoảng cho mỗi thông số quá trình quan trọng dự kiến sẽ được sử dụng trong sản xuất và kiểm soát quá trình thường quy.

12.12. Phải mở rộng thẩm định đến các hoạt động được xác định là quan trọng đối với chất lượng và độ tinh khiết của API.

12.2. Hồ sơ tài liệu thẩm định

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

12.21. Đề cương thẩm định phải xác định các công đoạn quá trình chủ yếu và tiêu chí chấp nhận cũng như loại thẩm định được thực hiện (ví dụ, hồi cứu, tiên lượng, đồng thời) và số lần thực hiện quy trình.

12.22. Phải chuẩn bị báo cáo thẩm định tham khảo chéo đến đề cương thẩm định, bằng việc tóm tắt các kết quả thu được, bình luận về các sai lệch đã quan sát, và đưa ra kết luận thích hợp, bao gồm những thay đổi khuyến nghị để khắc phục khiếm khuyết.

12.23. Phải ghi chép và giải trình thích hợp những thay đổi so với đề cương thẩm định.

12.3. Đánh giá

12.30. Trước khi bắt đầu hoạt động thẩm định quá trình, Phải hoàn tất việc đánh giá phù hợp các hệ thống thiết bị và hệ thống phụ trợ chủ yếu. Việc đánh giá thường được thực hiện bằng cách tiến hành riêng lẻ hoặc kết hợp các hoạt động sau:

- Đánh giá thiết kế (DQ): hoạt động xác minh được ghi lại thành văn bản chứng minh thiết kế cơ sở, thiết bị hoặc hệ thống phù hợp với mục đích dự định;

- Đánh giá lắp đăt (IQ): hoạt động xác minh được ghi lại thành văn bản chứng minh thiết bị hoặc hệ thống, khi lắp đặt hoặc sửa chữa phù hợp với thiết kế được duyệt, khuyến nghị của nhà sản xuất và/hoặc yêu cầu của người sử dụng;

- Đánh giá vận hành (OQ): hoạt động xác minh được ghi lại thành văn bản chứng minh thiết bị hoặc hệ thống, khi lắp đặt hoặc sửa chữa thực hiện như dự định trong khoảng vận hành dự kiến.

- Đánh giá hiệu năng (PQ): hoạt động xác minh được ghi lại thành văn bản chứng minh hệ thống thiết bị và hệ thống phụ trợ, khi kết nối với nhau có thể thực hiện hiệu quả và lặp lại thông số kỹ thuật và phương pháp công nghệ đã phê duyệt.

12.4. Phương pháp thẩm định quy trình

12.40. Thẩm định quy trình (PV) là bằng chứng ghi nhận quy trình, hoạt động trong khoảng các thông số thiết lập có thể thực hiện hiệu quả và lặp đi lặp lại để sản xuất một sản phẩm trung gian hoặc API đáp ứng tiêu chuẩn và thuộc tính chất lượng định trước.

12.41. Có ba phương pháp thẩm định. Thẩm định tiên lượng là phương pháp được ưu tiên nhất, nhưng cũng có những trường hợp ngoại lệ có thể sử dụng các phương pháp khác. Những phương pháp này và ứng dụng của chúng được liệt kê dưới đây.

12.42. Thông thường phải thực hiện thẩm định tiên lượng đối với tất cả các quy trình sản xuất API như quy định tại 12.12. Thẩm định tiên lượng một quy trình sản xuất API phải hoàn tất trước khi phân phối ra thị trường sản phẩm thuốc được sản xuất từ API đó.

12.43. Thẩm định đồng thời có thể thực hiện khi không thể có dữ liệu từ các tiến trình sản xuất lặp lại bởi chỉ có một số lượng lô API hạn chế đã sản xuất, các lô API sản xuất không thường xuyên, hoặc các lô API được sản xuất bởi một quy trình đã thẩm định, nay được sửa đổi. Trước khi hoàn thành thẩm định đồng thời, các lô có thể được xuất và sử dụng cho dược phẩm để phân phối trên thị trường trên cơ sở giám sát và thử nghiệm kỹ lưỡng lô API.

12.44. Có thể thực hiện thẩm định hồi cứu biệt lệ đối với các quy trình đã có từ lâu, đã từng sử dụng mà không có thay đổi đáng kể về chất lượng của API do các thay đổi về nguyên liệu, thiết bị, hệ thống, cơ sở, hoặc quá trình sản xuất. Phương pháp thẩm định này có thể sử dụng khi:

1) Thuộc tính chất lượng quan trọng và các thông số quy trình trọng yếu đã được xác định;

2) Tiêu chí chấp nhận và các kiểm soát trong quá trình thích hợp đã được xác lập;

3) Không có sự cố đáng kể về quy trình/sản phẩm do các nguyên nhân khác ngoài lỗi của người vận hành hoặc sự cố thiết bị không liên quan đến sự phù hợp của thiết bị; và

4) Bản mô tả tạp chất quy định của API.

12.45. Các lô lựa chọn để thẩm định hồi cứu phải đại diện cho tất các các lô được sản xuất trong quá trình xem xét, bao gồm các lô không đạt tiêu chuẩn và phải đủ số lượng để chứng minh sự nhất quán của quy trình. Có thể kiểm tra mẫu lưu để có dữ liệu đánh giá hồi cứu quy trình.

12.5. Chương trình thẩm định quy trình

12.50. Số lần thực hiện quy trình sản xuất để thẩm định nên tùy thuộc vào độ phức tạp của quy trình và tính nghiêm trọng của việc thay đổi quy trình đang xem xét. Đối với thẩm định tiên lượng và thẩm định đồng thời, phải sử dụng ba lô sản xuất thành công liên tiếp theo hướng dẫn, tuy nhiên có thể có những tình huống phải thực hiện thêm quy trình để đảm bảo chứng minh sự nhất quán của quy trình (ví dụ, các quy trình sản xuất API phức tạp hoặc quy trình sản xuất API với thời gian hoàn thành kéo dài). Đối với thẩm định hồi cứu, thông thường phải kiểm tra dữ liệu từ mười đến ba mươi lô liên tiếp để đánh giá sự nhất quán của quy trình, nhưng có thể kiểm tra ít lô hơn nếu hợp lý.

12.51. Phải kiểm soát và theo dõi các thông số quá trình quan trọng trong suốt nghiên cứu thẩm định quy trình. Các thông số quá trình không liên quan đến chất lượng, chẳng hạn như các biến số kiểm soát nhằm giảm thiểu tiêu thụ năng lượng hoặc sử dụng thiết bị, không cần thiết đưa vào trong thẩm định quy trình.

12.52. Việc thẩm định quy trình phải xác nhận là mô tả tạp chất của từng API là trong giới hạn quy định. Mô tả tạp chất phải bằng hoặc hơn số liệu lịch sử và, nếu có thể, bản mô tả xác định trong phát triển quy trình hoặc cho tất cả các lô sử dụng trong nghiên cứu lâm sàng và độc tính chủ yếu.

12.6. Đánh giá định kỳ đối với hệ thống đã thẩm định

12.60. Phải định kỳ đánh giá hệ thống và các quy trình để xác nhận là chúng vẫn hoạt động một cách hợp lý. Thường không cần tái thẩm định trong trường hợp không có những thay đổi đáng kể đối với hệ thống hoặc quy trình, và việc đánh giá chất lượng khẳng định là hệ thống hoặc quy trình đang sản xuất nguyên liệu đáp ứng tiêu chuẩn kỹ thuật một cách nhất quán.

12.7. Thẩm định vệ sinh

12.70. Thông thường phải thẩm định quy trình vệ sinh. Nhìn chung, thẩm định vệ sinh phải chú ý đến các vị trí hoặc công đoạn của quá trình mà tạp nhiễm hoặc việc mang sang các chất gây ra nguy cơ lớn nhất đối với chất lượng

API. Ví dụ, khi bắt đầu sản xuất có thể không cần thiết thẩm định quy trình vệ sinh thiết bị do dư lượng được loại bỏ bởi công đoạn tinh chế tiếp theo.

12.71. Việc thẩm định quy trình vệ sinh phải phản ánh biểu đồ sử dụng thiết bị thực tế. Nếu các API hoặc sản phẩm trung gian khác nhau được sản xuất trên cùng một thiết bị và việc vệ sinh thiết bị là cùng quy trình, phải chọn một mẫu đại diện của sản phẩm trung gian hoặc API để thẩm định vệ sinh. Việc lựa chọn này phải dựa trên độ hòa tan, mức độ khó làm vệ sinh và tính toán giới hạn dư lượng trên cơ sở hoạt lực, độc tính và độ bền vững.

12.72. Đề cương thẩm định vệ sinh phải mô tả thiết bị được làm vệ sinh, quy trình, vật liệu, mức độ làm sạch chấp nhận, các thông số giám sát và kiểm soát, và phương pháp phân tích. Đề cương cũng phải chỉ rõ loại mẫu phải thu được, cách lấy và dán nhãn.

12.73. Việc lấy mẫu phải bao gồm lấy bằng gạc, tráng rửa hoặc các phương pháp khác, khi thích hợp (ví dụ, chiết trực tiếp) để phát hiện cả dư lượng không hòa tan và dư lượng hòa tan. Phương pháp lấy mẫu sử dụng phải có khả năng đo lường định lượng mức dư lượng trên bề mặt thiết bị sau khi vệ sinh. Việc lấy mẫu bằng gạc có thể là không thực tế khi bề mặt tiếp xúc sản phẩm khó tiếp cận do thiết kế của thiết bị và/hoặc những hạn chế của phương pháp (ví dụ, mặt trong của các đường ống, ống truyền dẫn, thùng phản ứng có miệng nhỏ hoặc xử lý nguyên liệu độc, và thiết bị nhỏ phức tạp chẳng hạn như máy phun khí dung và máy sấy tầng sôi kích thước nhỏ).

12.74. Phải sử dụng phương pháp phân tích được thẩm định có đủ độ nhạy để phát hiện dư lượng hoặc chất gây nhiễm. Giới hạn phát hiện của mỗi phương pháp phân tích phải đủ nhạy để phát hiện mức dư lượng hoặc chất gây nhiễm chấp nhận đã quy định. Phải quy định mức độ phục hồi đạt được của phương pháp. Mức dư lượng phải thực tế, khả thi, có thể kiểm tra và dựa trên dư lượng có hại nhất. Giới hạn có thể đươc xác lập dựa trên kiến thức tối thiểu về dược lý học, độc chất học hoặc hoạt tính sinh lý của API hoặc thành phần có hại nhất của nó.

12.75. Nghiên cứu về vệ sinh/tẩy trùng thiết bị phải chú ý đến tạp nhiễm vi sinh vật và nội độc tố đối với quá trình khi có yêu cầu giảm tổng số vi sinh vật đếm được hoặc nội độc tố trong API, hoặc các quá trình khác mà tạp nhiễm có thể liên quan (ví dụ, sử dụng API không tiệt trùng để sản xuất các sản phẩm vô trùng).

12.76. Phải giám sát quy trình vệ sinh vào những khoảng thời gian thích hợp sau khi thẩm đinh để đảm bảo các quy trình này có hiệu quả khi sử dụng trong sản xuất thường quy. Có thể theo dõi tình trạng sạch của thiết bị bằng các thử nghiệm phân tích và kiểm tra trực quan, nếu khả thi. Kiểm tra bằng mắt có

thể cho phép phát hiện lượng lớn tạp nhiễm tập trung trong một diện tích nhỏ mà có thể không phát hiện được bằng phương pháp lấy mẫu và/hoặc phân tích.

12.8. Thẩm định phương pháp phân tích

12.80. Phải thẩm định phương pháp phân tích trừ khi phương pháp sử dụng có trong dược điển hoặc tiêu chuẩn tham khảo được công nhận liên quan khác. Tuy nhiên, sự phù hợp của tất cả các phương pháp thử nghiệm phải được xác nhận trong điều kiện sử dụng thực tế và được ghi chép.

12.81. Phải thẩm định các phương pháp bao gồm các tiêu chuẩn trong hướng dẫn phương pháp thẩm định và phân tích của ICH. Mức độ thẩm định phân tích thực hiện phải phản ánh mục đích của việc phân tích và công đoạn của quá trình sản xuất API.

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

12.83. Phải lưu giữ hồ sơ đầy đủ về mọi thay đổi của phương pháp phân tích đã thẩm định. Hồ sơ này phải bao gồm lý do của việc sửa đổi và dữ liệu thích hợp để xác nhận rằng kết quả từ quy trình sửa đổi là chính xác và đáng tin cậy như phương pháp quy định.

13. Kiểm soát thay đổi

13.10. Phải thiết lập một hệ thống kiểm soát thay đổi chính thức để đánh giá tất cả những thay đổi có thể ảnh hưởng đến sản xuất và kiểm soát sản phẩm trung gian hoặc API.

13.11. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc xác định, tài liệu, đánh giá phù hợp, và phê duyệt những thay đổi đối với nguyên liệu, tiêu chuẩn, phương pháp phân tích, cơ sở, hệ thống phụ trợ, thiết bị (bao gồm phần cứng máy tính), các công đoạn chế biến, vật liệu dán nhãn và bao gói, và phần mềm máy tính.

13.12. Bất kỳ đề xuất nào về các thay đổi liên quan đến GMP, phải được đơn vị tổ chức thích hợp soạn thảo, xem xét, phê duyệt và được đơn vị chất lượng xem xét, phê chuẩn.

13.13. Phải đánh giá khả năng tác động của thay đổi được đề xuất đến chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API. Một quy trình phân loại có thể giúp xác định mức độ kiểm tra, thẩm định và tài liệu cần thiết để chứng minh những thay đổi về một quy trình đã thẩm định. Những thay đổi có thể được phân loại (ví dụ như, nhỏ hoặc lớn) tùy thuộc vào bản chất và mức độ của thay đổi, và ảnh hưởng có thể của những thay đổi này đến quá trình. Đánh giá khoa học phải

quyết định kiểm tra và nghiên cứu thẩm định bổ sung nào là thích hợp để chứng minh cho việc thay đổi quy trình đã thẩm định.

13.14. Khi thực hiện những thay đổi đã được phê duyệt, phải có các biện pháp để đảm bảo rằng tất cả tài liệu bị ảnh hưởng bởi những thay đổi này đã được điều chỉnh.

13.15. Sau khi thực hiện thay đổi, phải có một đánh giá với lô đầu tiên được sản xuất hoặc kiểm tra theo sự thay đổi.

13.16. Phải đánh giá khả năng ảnh hưởng đến ngày thử lại hoặc hạn dùng đã xác lập đối với những thay đổi quan trọng. Nếu cần thiết, mẫu sản phẩm trung gian hoặc API được sản xuất bởi quá trình sửa đổi có thể được đưa vào chương trình thử độ ổn định cấp tốc và/hoặc có thể bổ sung vào chương trình theo dõi độ ổn định.

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

14. Từ chối và tái sử dụng nguyên liệu

14.1. Từ chối

14.10. Phải xác định tình trạng và biệt trữ sản phẩm trung gian và API không đạt tiêu chuẩn quy định. Những sản phẩm trung gian hoặc API này có thể được chế biến lại hoặc phục hồi như mô tả dưới đây. Phải ghi lại việc xử lý cuối cùng đối với nguyên liệu bị từ chối.

14.2. Chế biến lại

14.20. Việc đưa một sản phẩm trung gian hoặc API, kể cả sản phẩm trung gian hoặc API không phù hợp với tiêu chuẩn trở lại quá trình và tái chế bằng cách lặp lại công đoạn kết tinh hoặc công đoạn thao tác vật lý hoặc hóa học thích hợp khác (ví dụ, chưng cất, lọc, sắc ký, xay) là một phần quy trình sản xuất đã quy định thường được coi là chấp nhận được. Tuy nhiên, nếu việc chế biến lại được sử dụng cho phần lớn của các lô thì việc chế biến lại này phải đưa vào như một phần của quy trình sản xuất chuẩn.

14.21. Việc kéo dài một công đoạn chế biến sau khi kiểm tra trong quá trình cho thấy công đoạn chưa hoàn thành thì được xem là một phần của quá trình bình thường. Đây không được coi là chế biến lại.

14.22. Việc đưa một nguyên liệu chưa phản ứng trở lại quá trình và lặp lại một phản ứng hóa học được coi là tái chế trừ khi điều này là một phần quy định của quy trình. Việc tái chế như vậy phải đánh giá cẩn thận trước để đảm

bảo chất lượng của sản phẩm trung gian hoặc API không bị ảnh hưởng bất lợi do khả năng hình thành sản phẩm phụ và nguyên liệu phản ứng quá mức.

14.3. Phục hồi

14.30. Phải thực hiện điều tra nguyên nhân không phù hợp trước khi đưa ra quyết định phục hồi một lô không phù hợp tiêu chuẩn quy định.

14.31. Lô đã phục hồi phải được đánh giá, kiểm tra thích hợp, thử độ ổn định nếu đảm bảo, và tài liệu chứng minh là sản phẩm phục hồi có chất lượng tương đương sản phẩm được sản xuất bởi quy trình gốc. Thông thường, thẩm định đồng thời là phương pháp thẩm định thích hợp cho sản phẩm phục hồi. Thẩm định đồng thời chấp nhận đề cương xác định quy trình phục hồi được thực hiện như thế nào, và kết quả dự kiến. Nếu chỉ có một lô được phục hồi, thì có thể viết một báo cáo và xuất lô khi nhận thấy có thể chấp nhận.

14.32. Phải có quy trình để so sánh mô tả tạp chất của mỗi lô phục hồi với các lô được sản xuất theo quy trình quy định. Trường hợp phương pháp phân tích thường quy không đủ để mô tả lô phục hồi, phải sử dụng phương pháp bổ sung.

14.4. Thu hồi nguyên liệu và dung môi

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

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

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

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

14.5. Hàng trả lại

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

14.51. Nếu các điều kiện bảo quản hoặc vận chuyển sản phẩm trung gian hoặc API trước hoặc trong quá trình trả lại, hoặc tình trạng các thùng hàng bị quăng quật nghi ngờ về chất lượng, sản phẩm trung gian hoặc API phải được tái chế, phục hồi hoặc hủy bỏ thích hợp.

14.52. Phải lưu giữ hồ sơ sản phẩm trung gian hoặc API trả lại. Hồ sơ mỗi lần trả lại bao gồm:

- Tên và địa chỉ của người nhận
- Số lô và số lượng sản phẩm trung gian hoặc API trả lại
- Lý do trả lại
- Việc sử dụng hoặc hủy bỏ sản phẩm trung gian hoặc API trả lại.

15. Khiếu nại và thu hồi

15.10. Mọi khiếu nại liên quan đến chất lượng, dù bằng miệng hoặc bằng văn bản, phải được ghi nhận và điều tra theo một quy trình bằng văn bản.

15.11. Hồ sơ khiếu nại bao gồm:

- Tên và địa chỉ của người khiếu nại;
- Tên (và chức vụ, nếu có) và số điện thoại của người trình khiếu nại;
- Loại khiếu nại (bao gồm cả tên và số lô của API);
- Ngày nhận được khiếu nại;
- Hành động thực hiện ban đầu (gồm ngày tháng và danh tính của người thực hiện hành động);
- Các hành động thực hiện tiếp theo;
- Phản hồi cho người khiếu nại đầu tiên (gồm ngày gửi trả lời); và
- Quyết định cuối cùng về lô hoặc mẻ sản phẩm trung giạn hoặc API.

15.12. Hồ sơ khiếu nại phải được giữ lại để đánh giá xu hướng, tần suất liên quan đến sản phẩm, và mức độ nghiêm trọng với quan điểm nhằm đưa ra biện pháp khắc phục bổ sung tức thì, nếu thích hợp.

15.13. Phải có quy trình bằng văn bản xác đinh các trường hợp phải xem xét thu hồi một sản phẩm trung gian hoặc API.

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

15.15. Trong trường hợp tình trạng nghiệm trọng hoặc có khả năng đe dọa đến tính mạng, phải thông báo cho cơ quan quản lý địa phương, quốc gia hoặc quốc tế.

16. Nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm phòng thí nghiệm)

16.10. Tất cả các nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm các phòng thí nghiệm) phải tuân thủ quy định của GMP trong Hướng dẫn này. Phải quan tâm đặc biệt để phòng ngừa nhiễm chéo và để cung cấp cho truy xuất nguồn gốc.

16.11. Bên hợp đồng phải đánh giá các nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm các phòng thí nghiệm) để đảm bảo các hoạt động diễn ra tại cơ sở hợp đồng phù hợp với GMP.

16.12. Phải có hợp đồng bằng văn bản được phê chuẩn hoặc thỏa thuận chính thức giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng trong đó xác định chi tiết trách nhiệm về GMP, bao gồm các biện pháp về chất lượng, của mỗi bên.

16.13. Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng kiểm tra cơ sở của bên nhận hợp đồng về việc tuân thủ GMP.

16.14. Trường hợp cho phép hợp đồng phụ, bên nhận hợp đồng không được chuyển giao cho bên thứ ba các công việc ủy thác cho mình trong hợp đồng mà không có sự đánh giá và phê duyệt thỏa thuận trước của bên hợp đồng.

16.15. Phải lưu giữ và có sẵn hồ sơ sản xuất và thí nghiệm tại cơ sở hoạt động diễn ra.

16.16. Không được thực hiện những thay đổi về quy trình, thiết bị, phương pháp kiểm tra, tiêu chuẩn hoặc các điều kiện khác của hợp đồng trừ khi bện hợp đồng đã được thông báo và chấp thuận việc thay đổi.

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

17.1. Áp dụng

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

17.11. Tất cả các đại lý, môi giới, thương nhân, nhà đóng gói lại và dán nhãn lại phải tuân thủ theo quy định GMP tại Hướng dẫn này.

17.2. Truy xuất nguồn gốc của API và Sản phẩm trung gian đã phân phối

17.20. Các đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải cung cấp khả năng truy xuất đầy đủ nguồn gốc của API và sản phẩm trung gian mà mình phân phối. Phải lưu giữ và có sẵn các tài liệu bao gồm:

- Danh tính nhà sản xuất gốc
- Địa chỉ của nhà sản xuất gốc
- Đơn đặt hàng
- Vận đơn (tài liệu vận chuyển)
- Tài liệu tiếp nhận
- Tên hoặc tên được đặt của API hoặc sản phẩm trung gian

- Số lô của nhà sản xuất
- Hồ sơ vận chuyển và phân phối
- Tất cả các Phiếu Kiểm nghiệm xác thực, bao gồm phiếu kiểm nghiệm của nhà sản xuất gốc
- Ngày thử lại hoặc ngày hết hạn

17.3. Quản lý chất lượng

17.30. Đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải thiết lập, ghi chép và thực hiện một hệ thống kiểm soát chất lượng hiệu quả, như quy định tại Mục 2.

17.4. Đóng gói lại, Dán nhãn lại và Giữ API và Sản phẩm trung gian

17.40. Việc đóng gói lại, dán nhãn lại và lưu giữ API và sản phẩm trung gian phải thực hiện với các kiểm soát GMP thích hợp, như được quy định trong hướng dẫn này để tránh lẫn lộn hay mất nhận dạng hoặc độ tinh khiết của API hoặc sản phẩm trung gian.

17.41. Việc đóng gói lại phải thực hiện trong điều kiện môi trường thích hợp để tránh tạp nhiễm và nhiễm chéo.

17.5. Độ ổn định

17.50. Phải tiến hành nghiên cứu độ ổn định để khẳng định hạn dùng hoặc ngày thử lại đã định nếu API hoặc sản phẩm trung gian được đóng gói lại trong bao bì khác với bao bì sử dụng của nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian.

17.6. Truyền đạt thông tin

17.60. Đại lý, môi giới, nhà phân phối, đóng gói lại, hoặc dán nhãn lại phải truyền đạt tất cả thông tin về chất lượng hoặc quy chế nhận được từ nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian cho khách hàng, và từ khách hàng tới nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian.

17.61. Đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại khi cung cấp API hoặc sản phẩm trung gian cho khách hàng phải cung cấp tên của nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc và số lô cung cấp.

17.62. Đại lý cũng phải cung cấp danh tính của nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc cho cơ quan quản lý theo yêu cầu. Nhà sản xuất gốc có thể phản hồi trực tiếp cho cơ quan quản lý hoặc thông qua các đại lý ủy quyền, tùy thuộc vào mối quan hệ pháp lý giữa đại lý ủy quyền và nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc (trong ngữ cảnh này "ủy quyền" đề cập đến ủy quyền của nhà sản xuất).

17.63. Phải đáp ứng hướng dẫn cụ thể về phiếu kiểm nghiệm tại Mục 11.4.

17.7. Xử lý khiếu nại và thu hồi

17.70. Đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải lưu giữ hồ sơ khiếu nại và thu hồi của tất cả khiếu nại và thu hồi theo quy định tại Mục 15.

17.71. Trường hợp cho phép, đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải cùng với nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc xem xét đơn khiếu nại để quyết định có cần triển khai thêm biện pháp với các khách hàng khác có thể nhận được API hoặc sản phẩm trung gian này, hay với cơ quan quản lý, hoặc cả hai. Phải tiến hành điều tra nguyên nhân khiếu nại hoặc thu hồi và được một bên thích hợp thực hiện và ghi chép.

17.72. Trường hợp khiếu nại liên quan đến nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc, hồ sơ lưu giữ của đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải bao gồm phản hồi nhận được từ nhà sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian gốc (gồm ngày tháng và thông tin được cung cấp).

17.8. Xử lý hàng trả lại

17.80. Hàng trả lại phải xử lý theo quy định tại Mục 14.52. Đại lý, môi giới, thương nhân, nhà phân phối, đóng gói lại hoặc dán nhãn lại phải lưu giữ tài liệu về API và sản phẩm trung gian trả lại.

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

18.1. Quy định chung

18.10. Mục đích của mục 18 là nhằm đề cập đến các kiểm soát đặc biệt đối với API hoặc sản phẩm trung gian được sản xuất bằng cách nuôi cấy tế bào hoặc lên men sử dụng các sinh vật tự nhiên hoặc tái tổ hợp và chưa bao gồm đầy đủ trong các mục trước. Mục này không phải là một mục độc lập. Nói chung, các nguyên tắc GMP trong các mục khác của tài liệu này phải được áp dụng. Phải lưu ý rằng nguyên tắc lên men của quy trình "cổ điển" sản xuất các phân tử nhỏ và của quy trình sử dụng sinh vật tái tổ hợp và không tái tổ hợp để sản xuất protein và/hoặc polypeptide là giống nhau, dù rằng mức độ kiểm soát sẽ có sự khác biệt. Trên thực tế, mục này sẽ đề cập đến các khác biệt đó. Nói chung, mức độ kiểm soát đối với các quy trình công nghệ sinh học được sử dụng để sản xuất protein và polypeptide là cao hơn so với quy trình lên men cổ điển.

18.11. Thuật ngữ "quy trình công nghệ sinh học" (công nghệ sinh học) đề cập đến việc sử dụng các tế bào hoặc sinh vật đã được tạo ra hoặc biến đổi DNA tái tổ hợp, lai tạo hoặc công nghệ khác để sản xuất API. API được sản xuất bằng công nghệ sinh học thường gồm các chất trọng lượng phân tử cao,

chẳng hạn như protein và polypeptide, được hướng dẫn cụ thể trong mục này. Một số API có trọng lượng phân tử thấp, như các kháng sinh, amino acid, vitamin và cacbonhydrate cũng có thể được sản xuất bởi công nghệ DNA tái tổ hợp. Mức độ kiểm soát đối với các loại API này là tương tự như sử dụng cho quá trình lên men cổ điển.

18.12. Thuật ngữ "lên men cổ điển" đề cập đến các quy trình sử dụng vi sinh vật tồn tại trong tự nhiên và/hoặc được biến đổi bởi các phương pháp thông thường để sản xuất API (ví dụ, chiếu xạ hoặc đột biến hóa học). API sản xuất bằng "lên men cổ điển" thường là các sản phẩm trọng lượng phân tử thấp chẳng hạn như các kháng sinh, amino acid, vitamin và cacbonhydrate.

18.13. Việc sản xuất API hoặc sản phẩm trung gian từ nuôi cấy tế bào hoặc lên men liên quan đến các quá trình sinh học như cấy tế bào hoặc chiết xuất và tinh chế nguyên liệu từ sinh vật sống. Lưu ý rằng có thể có thêm những công đoạn quy trình, chẳng hạn như biến đổi lý hóa, là một phần của quy trình sản xuất. Các nguyên liệu sử dụng (thành phần môi trường, chất đệm) có thể giúp khả năng phát triển của chất gây nhiễm vi sinh vật. Tùy thuộc vào nguồn, phương pháp pha chế và mục đích sử dụng của API hoặc sản phẩm trung gian, có thể kiểm soát mức độ nhiễm vi sinh vật, nhiễm virus, và/hoặc nội độc tố trong quá trình sản xuất và giám sát quy trình tại công đoạn thích hợp.

18.14. Phải thiết lập các kiểm soát thích hợp tại các công đoạn sản xuất để đảm bảo chất lượng sản phẩm trung gian và/hoặc API. Khi mà Hướng dẫn này bắt đầu ở công đoạn nuôi cấy tế bào/lên men, các công đoạn trước đó (ví dụ, lập ngân hàng tế bào) phải được thực hiện dưới sự kiểm soát quá trình thích hợp. Hướng dẫn này bao gồm nuôi cấy tế bào/lên men tại thời điểm một lọ ngân hàng tế bào được lấy ra để sử dụng trong sản xuất.

18.15. Phải sử dụng các kiểm soát thiết bị và môi trường thích hợp để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm. Tiêu chí chấp nhận về chất lượng của môi trường và tần suất giám sát phải tùy thuộc vào các công đoạn sản xuất và điều kiện sản xuất (hở, kín, hoặc hệ thống kín).

18.16. Nhìn chung, việc kiểm soát quy trình phải chú ý đến:

- Duy trì ngân hàng tế bào làm việc (nếu thích hợp);
- Cấy mầm và mở rộng nuôi cấy thích hợp;
- Kiểm soát các thông số hoạt động chủ yếu trong quá trình lên men/nuôi cấy tế bào;
- Giám sát quá trình về khả năng sống và phát triển của tế bào (đối với hầu hết quy trình nuôi cấy tế bào) và năng suất khi thích hợp;

- Các quy trình thu hoạch và tinh chế, loại bỏ các tế bào, mảnh vụn tế bào và thành phần môi trường trong khi bảo vệ sản phẩm trung gian hoặc API khỏi tạp nhiễm (đặc biệt vi sinh vật tự nhiên) và giảm chất lượng.

- Giám sát mức độ ô nhiễm vi sinh vật và mức nội độc tố, khi cần thiết tại các công đoạn thích hợp của sản xuất; và

- Mối quan tâm về an toàn virus như mô tả trong Hướng dẫn Q5A của ICH về *Chất lượng sản phẩm công nghệ sinh học: Đánh giá an toàn virus sản phẩm công nghệ sinh học có nguồn gốc từ dòng tế bào con người hoặc động vật*.

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

18.2. Bảo quản ngân hàng tế bào và lưu giữ hồ sơ

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

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

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

18.23. Phải định kỳ theo dõi ngân hàng tế bào để xác định phù hợp cho sử dụng, khi cần.

18.24. Xem hướng dẫn Q5D của ICH về *Chất lượng sản phẩm công nghệ sinh học: nguồn gốc và đặc tính của chất nền tế bào sử dụng để sản xuất sản phẩm công nghệ sinh học/công nghệ sinh học* để thảo luận đầy đủ hơn về ngân hàng tế bào.

18.3. Nuôi cấy tế bào/Lên men

18.30. Phải sử dụng hệ thống kín khi việc đưa thêm chất nền tế bào, môi trường, chất đệm, khí vô trùng là cần thiết, nếu có thể. Nếu việc cấy ở bình ban đầu hoặc chuyển và thêm vào sau đó (môi trường, chất đệm) trong các bình hở, phải có các kiểm soát và quy trình để giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm.

18.31. Trường hợp chất lượng của API có thể bị ảnh hưởng bởi nhiễm vi sinh vật, các thao tác sử dụng bình hở phải thực hiện trong tủ an toàn sinh học hoặc môi trường được kiểm soát tương tự.

18.32. Nhân viên phải mặc áo choàng thích hợp và có biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi xử lý môi trường.

18.33. Các thông số hoạt động chủ yếu (ví dụ, nhiệt độ, pH, tốc độ khuấy, bổ sung khí, áp suất) phải được giám sát để đảm bảo sự nhất quán với quy định

của quy trình. Phải theo dõi khả năng sống, phát triển của tế bào (đối với hầu hết quy trình nuôi cấy tế bào), và năng suất khi thích hợp. Các thông số chủ yếu sẽ thay đổi từ quy trình này sang quy trình khác, và đối với lên men cổ điển, có thể không cần theo dõi một số thông số (ví dụ, khả năng sống của tế bào).

18.34. Phải làm sạch và tiệt trùng thiết bị nuôi cấy tế bào sau khi sử dụng. Thiết bị lên men phải được làm sạch, sát trùng hoặc tiệt trùng, khi thích hợp.

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

18.36. Phải có quy trình thích hợp để phát hiện tạp nhiễm và quyết định hướng thực hiện hành động. Các quy trình này phải bao gồm việc xác định tác động của tạp nhiễm lên sản phẩm và quy trình khử nhiễm thiết bị và trả chúng về điều kiện được sử dụng trong lô tiếp theo. Phải xác định sinh vật ngoại lai quan sát được trong quá trình lên men khi phù hợp và phải đánh giá tác động của chúng đến chất lượng sản phẩm, nếu cần thiết. Kết quả đánh giá này phải được xem xét trong việc xác định nguyên liệu sản xuất.

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

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

18.4. Gặt, Tách chiết và Tinh chế

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

18.41. Quy trình gặt và tinh chế là loại bỏ hoặc bất hoạt sinh vật sản xuất, mảnh vỡ tế bào và thành phần môi trường (mặc dù đã giảm thiểu sự phân hủy, tạp nhiễm và giảm chất lượng) phải thích hợp để đảm bảo sản phẩm trung gian hoặc API được phục hồi có chất lượng phù hợp.

18.42. Tất cả các thiết bị phải được vệ sinh đúng cách, và sát trùng sau khi sử dụng. Có thể sử dụng để sản xuất nhiều lô liên tục mà không cần vệ sinh nếu chất lượng sản phẩm trung gian hoặc API không bị ảnh hưởng.

18.43. Nếu sử dụng hệ thống hở, phải thực hiện tinh chế trong điều kiện môi trường thích hợp cho việc bảo vệ chất lượng sản phẩm.

18.44. Các kiểm soát bổ sung, chẳng hạn như sử dụng nhựa sắc ký riêng hoặc kiểm tra thêm chỉ tiêu, có thể thích hợp nếu thiết bị được sử dụng cho nhiều sản phẩm.

18.5. Công đoạn loại/bất hoạt virus

18.50. Xem Hướng dẫn Q5A của ICH *chất lượng sản phẩm công nghệ sinh học: đánh giá an toàn virus của sản phẩm công nghệ sinh học có nguồn gốc từ dòng tế bào của con người hoặc gốc động vật* thông tin cụ thể hơn.

18.51. Công đoạn loại virus và bất hoạt virus là công đoạn xử lý chủ yếu đối với một số quy trình và phải được thực hiện trong khoảng các thông số đã thẩm định của chúng.

18.52. Phải có các biện pháp phòng ngừa thích hợp để ngăn chặn việc nhiễm virus tiềm tàng từ các công đoạn loại/bất hoạt tiền virus tới hậu virus. Do đó, việc chế biến hở phải thực hiện trong các khu vực tách biệt với các hoạt động chế biến khác và có hệ thống xử lý không khí riêng biệt.

18.53. Thường không được sử dụng cùng thiết bị cho các công đoạn tinh chế khác nhau. Tuy nhiên, nếu sử dụng cùng thiết bị thì phải vệ sinh và tẩy trùng thiết bị thích hợp trước khi sử dụng lại. Phải có sự phòng ngừa thích hợp để ngăn chặn khả năng mang virus từ công đoạn trước đó sang (ví dụ, qua thiết bị hoặc môi trường).

19. API sử dụng trong thử lâm sàng

19.1. Quy định chung

19.10. Không phải tất cả kiểm soát trong các mục trước của Hướng dẫn này là phù hợp cho việc sản xuất một API mới để sử dụng trong quá trình nghiên cứu phát triển của nó. Mục 19 cung cấp hướng dẫn cụ thể duy nhất cho những trường hợp này.

19.11. Các kiểm soát sử dụng trong sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng phải phù hợp với giai đoạn phát triển của sản phẩm thuốc chứa API. Các quy trình chế biến và kiểm tra cần linh hoạt để cung cấp những thay đổi, như hiểu biết về quy trình nâng lên và việc thử nghiệm lâm sàng sản phẩm thuốc tiến triển từ giai đoạn tiền lâm sàng sang các giai đoạn lâm sàng. Một khi việc phát triển thuốc đạt đến giai đoạn mà API được sản xuất để sử dụng trong sản phẩm thuốc dành cho thử lâm sàng, nhà sản xuất phải đảm bảo là API được sản xuất tại cơ sở phù hợp, sử dụng các quy trình sản xuất và kiểm soát thích hợp để đảm bảo chất lượng của API.

19.2. Chất lượng

19.20. Phải áp dụng khái niệm GMP phù hợp trong sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng với cơ chế phê duyệt thích hợp cho mỗi lô.

19.21. Phải quy định một đơn vị chất lượng độc lập với sản xuất để chấp nhận hay từ chối mỗi lô API sử dụng trong thử lâm sàng.

19.22. Một số chức năng kiểm tra thường do đơn vị chất lượng thực hiện có thể được thực hiện trong các đơn vị tổ chức khác.

19.23. Các biện pháp chất lượng phải bao gồm một hệ thống để kiểm tra nguyên liệu, vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, và API.

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

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

19.3. Thiết bị và Nhà xưởng

19.30. Trong tất cả các giai đoạn phát triển lâm sàng, bao gồm cả việc sử dụng cơ sở và phòng thí nghiệm quy mô nhỏ để sản xuất các lô API sử dụng trong thử lâm sàng, phải có các quy trình để đảm bảo là thiết bị được hiệu chuẩn, sạch sẽ và phù hợp với mục đích sử dụng.

19.31. Quy trình sử dụng cơ sở phải đảm bảo là nguyên liệu được xử lý sao cho giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm và nhiễm chéo.

19.4. Kiểm tra nguyên liệu đầu

19.40. Nguyên liệu sử dụng trong sản xuất API dùng thử lâm sàng phải được đánh giá bằng cách thử nghiệm, hoặc có phiếu phân tích của nhà cung cấp và phải thử định tính. Khi một nguyên liệu được coi là nguy hiểm, phải có đủ phân tích của nhà cung cấp.

19.41. Trong một số trường hợp, có thể xác định sự phù hợp của nguyên liệu trước khi sử dụng trên cơ sở chấp nhận các phản ứng ở quy mô nhỏ (nghĩa là bằng kiểm tra sử dụng) hơn là chỉ thử nghiệm phân tích.

19.5. Sản xuất

19.50. Việc sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng phải được ghi lại trong sổ tay phòng thí nghiệm, hồ sơ lô hoặc phương tiện thích hợp khác. Những tài liệu này phải bao gồm thông tin về sử dụng nguyên liệu, thiết bị, quy trình sản xuất, và các nhận xét khoa học.

19.51. Sản lượng dự kiến có thể dao động nhiều ít so với sản lượng dự kiến sử dụng trong quá trình thương mại. Việc điều tra sự khác nhau về sản lượng là không yêu cầu.

19.6. Thẩm định

19.60. Việc thẩm định đối với quy trình sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng thường không phù hợp, khi một lô API duy nhất được sản xuất, hoặc những thay đổi quy trình trong quá trình phát triển API gây cho việc tái tạo lô khó khăn hoặc không chính xác. Sự kết hợp các kiểm tra, hiệu chuẩn, và đánh giá thiết bị khi thích hợp sẽ đảm bảo chất lượng API trong giai đoạn phát triển này.

19.61. Phải tiến hành thẩm định quy trình theo Mục 12 khi các lô được sản xuất cho sử dụng thương mại, ngay cả khi các lô này được sản xuất trên quy mô thử nghiệm hoặc quy mô nhỏ.

19.7. Các thay đổi

19.70. Những thay đổi có thể xảy ra trong quá trình phát triển, khi sự hiểu biết và quy mô sản xuất được nâng lên. Mỗi một thay đổi về sản xuất, tiêu chuẩn kỹ thuật, hoặc quy trình kiểm tra phải được ghi chép đầy đủ.

19.8. Kiểm tra của phòng thí nghiệm

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

19.81. Phải có một hệ thống để lưu giữ các mẫu dự trữ của tất cả các lô. Hệ thống này phải đảm bảo mỗi mẫu dự trữ đủ số lượng, được lưu giữ một thời gian dài thích hợp sau khi phê duyệt, chấm dứt hoặc ngừng một áp dụng.

19.82. Việc ghi ngày hết hạn và ngày thử lại quy định tại Mục 11.6 áp dụng đối với API sử dụng trong thử lâm sàng hiện có. Đối với API mới, thường không áp dụng Mục 11.6 trong giai đoạn đầu của thử lâm sàng.

19.9. Hồ sơ tài liệu

19.90. Phải có một hệ thống để đảm bảo thông tin thu được trong quá trình phát triển và sản xuất API để sử dụng trong thử lâm sàng được ghi chép và có sẵn.

19.91. Việc phát triển và thực hiện các phương pháp phân tích sử dụng để hỗ trợ xuất lô API sử dụng trong thử lâm sàng phải được ghi chép phù hợp.

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

20. Giải thích thuật ngữ

Tiêu chí chấp nhận

Các giới hạn, khoảng hoặc hệ đo lường khác bằng số để chấp nhận các kết quả thử nghiệm.

Hoạt chất dược dụng (API) (hoặc Dược chất)

Bất kỳ chất hoặc hỗn hợp các chất dự định sẽ được sử dụng trong sản xuất một sản phẩm thuốc và rằng, khi sử dụng trong sản xuất thuốc, sẽ trở thành một thành phần hoạt chất của sản phẩm thuốc. Các chất này nhằm cung cấp hoạt tính dược lý hoặc tác động trực tiếp khác trong chẩn đoán, chữa bệnh, giảm nhẹ, điều trị hoặc phòng bệnh hoặc tác động đến cấu trúc và chức năng của cơ thể.

Nguyên liệu ban đầu của API

Một nguyên liệu, sản phẩm trung gian, hoặc API được sử dụng để sản xuất một API và được gắn như một phần kết cấu quan trọng vào cấu trúc của API. Một Nguyên liệu ban đầu của API có thể là một vật phẩm thương mại, một nguyên liệu được mua từ một hoặc nhiều nhà cung cấp theo hợp đồng hoặc thỏa thuận thương mại, hay sản xuất nội bộ. Nguyên liệu ban đầu của API thường có cấu trúc và đặc tính hóa học xác định.

Lô (hoặc Mẻ)

Một lượng nguyên liệu xác định được sản xuất trong một quá trình hoặc một loạt quá trình do đó được dự kiến sẽ đồng nhất trong giới hạn quy định. Trong trường hợp sản xuất liên tục, một lô có thể tương ứng với một phần xác định của quá trình sản xuất. Cỡ lô có thể được định bởi một số lượng xác định hoặc số lượng được sản xuất trong khoảng thời gian nhất định.

Số lô (hoặc Số mẻ)

Một sự kết hợp độc nhất các con số, chữ cái, và/hoặc ký hiệu nhận dạng môt lô (hoặc mẻ) và từ đó có thể xác định lịch sử sản xuất và phân phối.

Mức độ nhiễm vi sinh vật

Mức độ và loại (ví dụ, có thể độc hoặc không) vi sinh vật có thể hiện diện trong nguyên liệu, nguyên liệu ban đầu của API, sản phẩm trung gian hoặc API. Mức độ nhiễm vi sinh vật sẽ không được coi là nhiễm trừ khi mức này đã bị vượt quá hoặc đã phát hiện sinh vật độc xác định.

Hiệu chuẩn

Việc chứng minh dụng cụ hoặc thiết bị đưa ra kết quả trong giới hạn quy định bằng cách so sánh với kết quả đưa ra bởi một chuẩn đối chiếu hoặc chuẩn liên kết trong một khoảng đo lường thích hợp.

Hệ thống máy tính

Một nhóm các thành phần cứng và phần mềm kết hợp, được thiết kế và lắp đặt để thực hiện một chức năng hoặc nhóm chức năng cụ thể.

Hệ thống sử dụng máy tính

Một quá trình hoặc hoạt động tích hợp với hệ thống máy tính.

Tạp nhiễm

Việc đưa các tạp chất không mong muốn về hóa học hay vi sinh vật hoặc chất lạ vào hoặc lên một nguyên liệu, sản phẩm trung gian, hoặc API trong quá trình sản xuất, lấy mẫu, đóng gói hay đóng gói lại, bảo quản và vận chuyển.

Nhà sản xuất hợp đồng

Một nhà sản xuất thực hiện một số hoạt động sản xuất nhân danh nhà sản xuất gốc.

Tiêu chí

Các mô tả quy định về công đoạn của quy trình, điều kiện của quy trình, kiểm tra, hoặc thông số hay khoản mục liên quan khác phải được kiểm tra trong các tiêu chí định trước để đảm bảo là API đáp ứng tiêu chuẩn.

Nhiễm chéo

Việc nhiễm một nguyên liệu hoặc sản phẩm với nguyên liệu hoặc sản phẩm khác.

Độ lệch

Sự lệch khỏi hướng dẫn hoặc tiêu chuẩn quy định đã phê duyệt.

Sản phẩm thuốc (Thuốc)

Dạng bào chế trong bao bì trực tiếp cuối cùng dành cho tiếp thị (Tham khảo Q1A).

Dược chất

Xem Hoạt chất Dược dụng.

Hạn sử dụng (ngày hết hạn)

Ngày được ghi trên bao bì/nhãn của một API ấn định thời gian trong khoảng đó API được dự kiến sẽ vẫn giữ trong tiêu chuẩn tuổi thọ xác lập nếu được bảo quản trong điều kiện xác định, và sau đó nó không được dùng.

Tạp chất

Bất kỳ thành phần không mong muốn nào có trong sản phẩm trung gian hoặc API.

Mô tả tạp chất

Bản mô tả các tạp chất được hay không được phát hiện có trong API.

Kiểm soát trong quá trình (hoặc Kiểm soát quá trình)

Các kiểm tra thực hiện trong quá trình sản xuất để theo dõi và để điều chỉnh quy trình và/hoặc để đảm bảo là sản phẩm trung gian hoặc API phù hợp với tiêu chuẩn, nếu thích hợp,.

Sản phẩm trung gian

Một chất được tạo ra trong các công đoạn chế biến API mà phải qua sự biến đổi phân tử hoặc tinh chế tiếp theo trước khi trở thành API. Sản phẩm trung gian có thể được tách chiết hoặc không tách chiết. (Lưu ý: Hướng dẫn này chỉ đề

cập đến những sản phẩm trung gian được sản xuất sau thời điểm mà công ty đã xác định là tại đó việc sản xuất API bắt đầu).

Mẻ

Xem lô.

Số mẻ

Xem số lô.

Sản xuất (Manufacture)

Tất cả các hoạt động nhận nguyên liệu, sản xuất, đóng gói, đóng gói lại, dán nhãn, dán nhãn lại, kiểm tra chất lượng, xuất, tồn trữ và phân phối API và các kiểm soát liên quan.

Nguyên liệu (Material)

Một thuật ngữ chung dùng để chỉ các nguyên vật liệu (nguyên liệu ban đầu, các thuốc thử, dung môi), phụ gia chế biến, sản phẩm trung gian, API và vật liệu bao gói và dán nhãn.

Dung dịch mẹ

Chất lỏng còn lại sau quá trình kết tinh hoặc tách chiết. Dung dịch mẹ có thể chứa các nguyên liệu không phản ứng, sản phẩm trung gian, mức của API và/hoặc các tạp chất. Dung dịch mẹ có thể được sử dụng để chế biến tiếp.

Vật liệu bao gói

Các vật liệu nhằm bảo vệ sản phẩm trung gian hoặc API trong quá trình bảo quản và vận chuyển.

Quy trình

Một văn bản mô tả các thao tác được thực hiện, các phòng ngừa và các biện pháp được áp dụng trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến việc sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API.

Phụ gia chế biến

Các nguyên liệu, trừ dung môi, được sử dụng như một phụ gia trong sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API mà không tham gia vào phản ứng hóa học hay sinh học (ví dụ, chất trợ lọc, các bon hoạt tính, v.v..).

Kiểm soát quá trình

Xem kiểm soát trong quá trình.

Sản xuất (Production)

Tất cả các hoạt động liên quan đến việc điều chế một API từ khi nhận nguyên liệu qua quá trình chế biến và đóng gói API.

Đánh giá

Hoạt động chứng minh và bằng văn bản là hệ thống thiết bị hoặc thiết bị phụ trợ được lắp đặt đúng, làm việc một cách chuẩn xác và thực sự đưa đến kết quả mong đợi. Đánh giá là một phần của thẩm định, nhưng các bước đánh giá riêng lẻ không cấu thành quá trình thẩm định.

Đảm bảo chất lượng (QA)

Toàn bộ các kế hoạch tổ chức được thực hiện với mục đích đảm bảo rằng tất cả API có chất lượng đạt yêu cầu và hệ thống chất lượng được duy trì.

Kiểm tra chất lượng

Việc kiểm tra và thử nghiệm là các tiêu chuẩn được đáp ứng.

Đơn vị chất lượng

Một đơn vị của tổ chức độc lập với sản xuất thực hiện cả nhiệm vụ đảm bảo chất lượng và Kiểm tra chất lượng. Đơn vị chất lượng có thể theo hình thức tách riêng các đơn vị QA và QC hoặc một đơn vị hoặc nhóm duy nhất, tùy thuộc vào quy mô và cơ cấu của tổ chức.

Biệt trữ

Tình trạng nguyên liệu được cách ly vật lý hoặc bằng phương tiện hữu hiệu khác trong khi chờ quyết định chấp nhận hoặc từ chối.

Nguyên liệu (Raw Material)

Một thuật ngữ chung dùng để chỉ nguyên liệu ban đầu, các thuốc thử và dung môi dự định để sử dụng trong sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API.

Chất chuẩn/ Chất đối chiếu sơ cấp

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

Chất chuẩn /Chất đối chiếu thứ cấp

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

Chế biến lại

Việc đưa một sản phẩm trung gian hoặc API, bao gồm sản phẩm trung gian hoặc API không phù hợp với tiêu chuẩn, trở lại quá trình và lặp lại công đoạn kết tinh hoặc công đoạn thao tác vật lý hoặc hóa học thích hợp khác (ví dụ,

chưng cất, lọc, sắc ký, xay) là một phần quy định của quy trình sản xuất. Việc tiếp tục một công đoạn quá trình sau khi thử nghiệm kiểm soát trong quá trình cho thấy công đoạn chưa hoàn thành thì được coi là một phần của quy trình bình thường, và không phải là chế biến lại.

Ngày kiểm tra lại

Là ngày mà nguyên liệu phải được kiểm tra lại để đảm bảo là nó vẫn phù hợp để sử dụng.

Phục hồi

Việc đưa một sản phẩm trung gian hoặc API không đạt tiêu chuẩn vào một hoặc nhiều công đoạn chế biến khác với quy định của quy trình sản xuất để thu được sản phẩm trung gian hoặc API có chất lượng chấp nhận (ví dụ, kết tinh lại với dung môi khác).

Chữ ký (ký tên)

Xem định nghĩa ký tên.

Ký tên (chữ ký)

Sự ghi chép riêng biệt của người thực hiện một hoạt động hoặc đánh giá cụ thể. Ghi chép này có thể là chữ viết tắt, chữ ký viết tay đầy đủ, con dấu cá nhân, hoặc chữ ký điện tử an toàn và được chứng thực.

Dung môi

Một chất lỏng vô cơ hoặc hữu cơ được sử dụng làm phương tiện để pha chế dung dịch hoặc hỗn dịch trong sản xuất sản phẩm trung gian hoặc API.

Tiêu chuẩn

Một danh mục các thử nghiệm tham chiếu tới quy trình phân tích, và các tiêu chí chấp nhận thích hợp đó là các giới hạn, khoảng hoặc tiêu chí khác bằng số đối với thử nghiệm đã mô tả. Tiêu chuẩn xác định một bộ tiêu chí mà nguyên liệu phải phù hợp để được coi là có thể chấp nhận cho mục đích sử dụng. “Phù hợp với tiêu chuẩn” có nghĩa là nguyên liệu, khi thử theo quy trình phân tích, sẽ đáp ứng tiêu chí chấp nhận.

Thẩm định

Một chương trình bằng văn bản cung cấp sự đảm bảo ở mức cao rằng quy trình, phương pháp hoặc hệ thống sẽ tạo ra một kết quả nhất quán đáp ứng tiêu chí chấp nhận xác định trước.

Đề cương thẩm định

Một kế hoạch bằng văn bản nêu rõ cách thực hiện thẩm định và xác định tiêu chí chấp nhận. Ví dụ, đề cương về một quy trình sản xuất xác định thiết bị chế biến, thông số /khoảng vận hành quá trình chủ yếu, đặc tính sản phẩm, việc

lấy mẫu, thu thập số liệu thử nghiệm, số lần thực hiện thẩm định, và kết quả thử nghiệm chấp nhận được.

Sản lượng dự kiến

Lượng nguyên liệu hoặc tỷ lệ phần trăm sản lượng lý thuyết dự đoán tại các giai đoạn thích hợp của quá trình sản xuất dựa trên số liệu thí nghiệm, quy mô sản xuất thử hoặc số liệu sản xuất.

Sản lượng lý thuyết

Lượng được sản xuất tại các công đoạn thích hợp của quá trình sản xuất, dựa trên lượng nguyên liệu sử dụng, trong trường hợp không có các tổn thất hoặc lỗi trong sản xuất thực tế.

Phụ lục IV

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

(Kèm theo Thông tư số /2025/TT-BYT ngày tháng năm 2025 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

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

Chương I QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG.....

Chương II NHÂN SỰ.....

Chương III NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ.....

Chương IV HỒ SƠ TÀI LIỆU.....

Chương V SẢN XUẤT.....

Chương VI KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG.....

Chương VII SẢN XUẤT VÀ PHÂN TÍCH THEO HỢP ĐỒNG.....

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

Chương IX TỰ THANH TRA.....

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

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

Quy định chung

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

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

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

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

Chương I
QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG

Nguyên tắc

Chủ sở hữu Giấy phép sản xuất phải đảm bảo sản xuất dược phẩm phù hợp với mục đích sử dụng của chúng, tuân theo yêu cầu của Giấy phép lưu hành hoặc Giấy phép thử lâm sàng, tủy theo trường hợp, và không đặt bệnh nhân trước nguy cơ do không đủ an toàn, chất lượng hoặc hiệu quả. Việc đạt được mục tiêu chất lượng này là trách nhiệm của ban quản lý cấp cao và đòi hỏi sự tham gia và cam kết của nhân viên trong nhiều bộ phận khác nhau ở tất cả các cấp trong công ty, của các nhà cung cấp và các nhà phân phối. Để đạt được mục tiêu chất lượng một cách đáng tin cậy phải có một Hệ thống chất lượng dược phẩm được thiết kế toàn diện và thực thi chuẩn xác, kết hợp với Thực hành tốt sản xuất và Quản lý rủi ro chất lượng. Các hoạt động của Hệ thống chất lượng phải được ghi lại đầy đủ và hiệu quả của hệ thống cũng phải được theo dõi. Phải có nguồn lực tương xứng với đội ngũ nhân viên có năng lực, nhà xưởng, thiết bị và phương tiện đầy đủ và phù hợp cho tất cả các bộ phận của Hệ thống chất lượng dược phẩm. Ngoài ra, chủ sở hữu giấy phép sản xuất và người được ủy quyền còn có các trách nhiệm pháp lý khác.

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

Hệ thống chất lượng dược phẩm

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(o) Khi điều tra sai lệch, nghi ngờ sản phẩm lỗi và các vấn đề khác, phía có phân tích gốc rễ ở mức độ thích hợp. Điều này có thể được xác định bằng cách sử dụng các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng. Trong các trường hợp không xác định được nguyên nhân thực sự của vấn đề, phải xem xét để xác định (các) nguyên nhân gốc có thể xảy ra nhất và giải quyết những vấn đề đó. Trường hợp nghi ngờ hoặc xác định sai lầm của con người là nguyên nhân, phải chứng minh là đã đảm bảo các quá trình, thủ tục hoặc lỗi / vấn đề phụ thuộc hệ thống đã không bị bỏ qua, nếu có. Hành động khắc phục phù hợp và / hoặc hành động phòng ngừa (CAPA) phải được xác định và thực hiện để trả lời cuộc điều tra. Hiệu quả của các hành động như vậy phải được theo dõi và đánh giá, phù hợp với các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng.

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

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

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

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

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

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

Thực hành tốt sản xuất dược phẩm (GMP)

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

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

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

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

a. nhân viên có trình độ chuyên môn và được đào tạo thích hợp;
b. có đủ nhà xưởng và không gian;
c. thiết bị và dịch vụ phù hợp;
d. nguyên liệu, bao bì và nhãn chính xác;
e. các quy trình và hướng dẫn được phê duyệt;
f. bảo quản và vận chuyển phù hợp.

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

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

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

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

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

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

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

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

Kiểm tra chất lượng

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

Yêu cầu cơ bản của Kiểm tra chất lượng là:

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

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

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

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

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

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

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

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

Đánh giá chất lượng sản phẩm

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.11. Nhà sản xuất và chủ sở hữu giấy phép lưu hành phải đánh giá kết quả của việc đánh giá này và xác định là liệu có cần thực hiện các biện pháp khắc phục hay phòng ngừa hoặc tái thẩm định không. Lý do về những biện pháp khắc

phục như vậy phải được ghi chép. Biện pháp khắc phục và phòng ngừa đã chấp nhận phải được hoàn thành một cách kịp thời và hiệu quả. Phải có quy trình quản lý đối với hoạt động quản lý đang diễn ra và đánh giá các hoạt động này, và tính hiệu quả của các quy trình này được kiểm chứng trong quá trình tự thanh tra. Việc đánh giá chất lượng có thể gộp theo loại sản phẩm, ví dụ: dạng bào chế rắn, dạng bào chế lỏng hoặc sản phẩm vô trùng, v.v… nếu hợp lý về mặt khoa học.

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

Quản lý rủi ro chất lượng

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

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

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

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

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

Chương II
NHÂN SỰ

Nguyên tắc

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

Quy định chung

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

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

2.3. Những người có trách nhiệm phải có nhiệm vụ cụ thể được ghi trong bản mô tả công việc và có đủ thẩm quyền để thực thi trách nhiệm của mình. Nhiệm vụ của họ có thể được ủy quyền cho người cấp phó đáp ứng trình độ chuyên môn. Không nên có những kẻ hở hoặc chồng chéo thiếu lý giải về trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng Thực hành tốt sản xuất.

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

Nhân viên chủ chốt

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- phê duyệt các văn bản quy trình và các tài liệu khác, kể cả các sửa đổi;
- theo dõi và kiểm soát môi trường sản xuất;
- vệ sinh nhà máy;
- thẩm định quy trình;
- đào tạo;
- phê chuẩn và giám sát các nhà cung cấp nguyên vật liệu;
- phê chuẩn và giám sát các nhà sản xuất hợp đồng;
- quy định và giám sát các điều kiện bảo quản nguyên liệu và sản phẩm;
- lưu trữ hồ sơ;
- giám sát việc tuân thủ các quy định của GMP;
- kiểm tra, điều tra và lấy mẫu, nhằm theo dõi các yếu tố có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.
- Tham gia vào việc đánh giá quản lý hiệu suất của quá trình, chất lượng sản phẩm và của hệ thống quản lý chất lượng và ủng hộ việc cải tiến liên tục.

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

Đào tạo

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

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

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

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

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

Vệ sinh cá nhân

2.15. Phải thiết lập và điều chỉnh các chương trình vệ sinh chi tiết tùy theo yêu cầu khác nhau trong nhà máy. Chương trình phải bao gồm các quy trình liên quan đến sức khỏe, thực hành vệ sinh và trang phục của nhân viên. Tất cả những người có nhiệm vụ làm việc trong khu vực sản xuất và kiểm nghiệm phải hiểu và tuân thủ nghiêm ngặt các quy trình này. Chương trình vệ sinh phải được ban quản lý khuyến khích và được thảo luận rộng rãi trong các khóa đào tạo.

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

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

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

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

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

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

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

Tư vấn

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

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

Chương III
NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ

Nguyên tắc

Nhà xưởng và thiết bị phải được định vị, thiết kế, xây dựng, sữa chữa và bảo dưỡng phù hợp với các hoạt động sẽ được thực hiện. Việc thiết kế và bố trí phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và cho phép bảo dưỡng và làm vệ sinh hiệu quả để tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi hoặc rác, và nói chung là bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào đến chất lượng sản phẩm.

Nhà xưởng

Quy định chung

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

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

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

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

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

Khu vực sản xuất

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Khu vực bảo quản

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

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

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

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

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

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

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

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

Khu vực kiểm tra chất lượng

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

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

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

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

Các khu phụ

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

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

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

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

Trang thiết bị

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.43. Các đường ống nước cất, khử ion hóa và, nếu cần, các đường ống nước khác phải được làm vệ sinh theo các quy trình bằng văn bản trong đó trình bày chi tiết giới hạn hành động đối với nhiễm vi sinh vật và các biện pháp sẽ được thực hiện.

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

Chương IV
HỒ SƠ TÀI LIỆU

Nguyên tắc

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

***Bản ghi chép / Báo cáo**:*

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

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

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

Thiết lập và kiểm soát hồ sơ tài liệu

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

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

---

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

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

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

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

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

Thực hành tốt hồ sơ tài liệu

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

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

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

Lưu trữ hồ sơ tài liệu

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

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

4.12. Đối với các loại hồ sơ tài liệu khác, thời hạn lưu trữ sẽ tùy thuộc vào hoạt động kinh doanh mà tài liệu đó chứng minh. Hồ sơ tài liệu quan trọng, kể cả dữ liệu thô (ví dụ, tài liệu liên quan tới thẩm định hoặc độ ổn định), xác nhận thông tin trong Giấy phép Lưu hành phải được lưu trữ trong thời gian giấy phép còn hiệu lực. Có thể cân nhắc cho bỏ một tài liệu nào đó khi dữ liệu đã được thay thế bởi một tập hợp đầy đủ các dữ liệu mới (ví dụ, dữ liệu thô cung cấp báo

cáo thẩm định hoặc báo cáo độ ổn định). Phải ghi lại lý do về việc loại bỏ này và phải lưu ý đến quy định về lưu trữ hồ sơ lô; ví dụ, trong trường hợp dữ liệu thẩm định quy trình, dữ liệu thô đi kèm phải được lưu trữ trong thời hạn bằng với hồ sơ của tất cả các lô xuất xưởng đã được xác nhận trên cơ sở thực hiện thẩm định đó.

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

Tiêu chuẩn

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

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

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

a) Mô tả nguyên vật liệu, bao gồm:

- Tên được đặt và mã tham chiếu nội bộ;

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

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

- Mẫu của vật liệu được in sẵn;

b) Hướng dẫn lấy mẫu và thử nghiệm;

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

d) Điều kiện bảo quản và các thận trọng;

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

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

4.15. Phải có tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm của các công đoạn trọng yếu hoặc sản phẩm trung gian và bán thành phẩm được mua hay gửi đi. Tiêu chuẩn sản phẩm trung gian hay bán thành phẩm phải tương tự như tiêu chuẩn của nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm, nếu thích hợp.

Tiêu chuẩn đối với thành phẩm

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

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

b) Công thức;

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

d) Hướng dẫn lấy mẫu và thử nghiệm;

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

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

g) Tuổi thọ.

Công thức sản xuất và hướng dẫn chế biến

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

4.17. Công thức Sản xuất phải bao gồm:

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

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

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

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

4.18. Hướng dẫn chế biến phải bao gồm:

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

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

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

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

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

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

g) Những thận trọng đặc biệt phải tuân theo.

Hướng dẫn đóng gói

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hồ sơ chế biến lô

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

a) Tên và số lô của sản phẩm;

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

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

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

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

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

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

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

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

Ghi chú: Trường hợp một quy trình đã thẩm định được giám sát và kiểm tra liên tục, sau đó báo cáo được tạo ra một cách tự động thì có thể được giới hạn để

báo cáo tóm tắt việc tuân thủ và các báo cáo số liệu đặc biệt / ngoài tiêu chuẩn (OOS).

Hồ sơ đóng gói lô

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

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

a) Tên và số lô của sản phẩm;

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

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

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

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

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

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

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

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

Quy trình và hồ sơ

Tiếp nhận

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

4.23. Hồ sơ tiếp nhận phải bao gồm:

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

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

c) Ngày nhận;

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

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

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

g) Số lô được đặt sau khi nhận;

h) Các nhận xét liên quan.

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

Lấy mẫu

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

Thử nghiệm

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

Các quy trình khác

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

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

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

- Thẩm định và đánh giá các quy trình, thiết bị và các hệ thống;
- Lắp đặt và hiệu chuẩn máy móc thiết bị;
- Chuyển giao công nghệ;
- Bảo dưỡng, vệ sinh và khử trùng;
- Các vấn đề về nhân sự, bao gồm danh sách chữ ký, đào tạo về GMP và các chuyên đề kỹ thuật, trang phục và vệ sinh cá nhân, và kiểm tra kết quả đào tạo;
- Việc theo dõi môi trường;
- Việc kiểm soát côn trùng;
- Khiếu nại;
- Thu hồi;
- Trả lại;

- Kiểm soát thay đổi;

- Điều tra sai lệch và không phù hợp;

- Kiểm tra nội bộ về việc tuân thủ chất lượng / GMP;

- Tóm tắt các ghi chép, nếu cần (ví dụ, đánh giá chất lượng sản phẩm);

- Kiểm tra nhà cung cấp.

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

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

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

Chương V
SẢN XUẤT

Nguyên tắc

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

Quy định chung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Đề phòng nhiễm chéo trong sản xuất

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

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

phẩm dùng đường tiêm, và sản phẩm dùng kéo dài. Tuy nhiên, việc gây nhiễm của tất cả các sản phẩm tạo ra nguy cơ cho sự an toàn của bệnh nhân phụ thuộc vào bản chất và mức độ nhiễm.

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

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

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

Các biện pháp kỹ thuật

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

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

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

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

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

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

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

viii. Sử dụng các công nghệ dùng một lần;

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

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

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

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

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

Các biện pháp tổ chức

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thẩm định

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

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

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

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

Nguyên liệu ban đầu

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

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

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

Hoạt chất:

Việc truy xuất chuỗi cung ứng và các rủi ro liên quan, từ các hoạt chất nguyên liệu ban đầu đến sản phẩm thuốc thành phẩm phải được đánh giá và

kiểm tra định kỳ. Phải có các biện pháp phù hợp để giảm rủi ro đối với chất lượng của hoạt chất.

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

Việc thanh tra phải được thực hiện tại các nhà sản xuất và nhà phân phối các hoạt chất để xác nhận rằng chúng phù hợp với thực tiễn sản xuất tốt có liên quan và các yêu cầu thực hành phân phối tốt. Người có giấy phép sản xuất phải tự xác minh hoặc thông qua một đơn vị thực hiện thay mặt cho mình theo hợp đồng.

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

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

Tá dược

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

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

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

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

- tên được đặt của sản phẩm và mã tham khảo nội bộ, nếu có;
- số lô được đặt lúc tiếp nhận;
- tình trạng của nguyên liệu chứa bên trong, nếu thích hợp (ví dụ, đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, đã bị loại);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

v. Nhà sản xuất sản phẩm thuốc cũng phải thực hiện (hoặc thông qua một labo riêng đã đuwọc phê duyệt hợp đồng) một phân tích đầy đủ định kỳ với

khoảng thời gian thích hợp dựa trên rủi ro và so sánh kết quả với nhà sản xuất nguyên liệu hoặc chứng chỉ phân tích của nhà cung cấp để kiểm tra độ tin cậy của nhà cung cấp. Nếu thử nghiệm này xác định bất kỳ sự khác biệt nào thì cần tiến hành điều tra và thực hiện các biện pháp thích hợp. Ngừng việc chấp nhận giấy chứng nhận phân tích của nhà sản xuất nguyên liệu hoặc nhà cung cấp cho đến khi các biện pháp này được hoàn thành.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vật liệu bao gói

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

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

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

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

Thao tác đóng gói

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

5.50. Trước khi bắt đầu thao tác đóng gói, phải thực hiện các biện pháp để đảm bảo là khu vực làm việc, dây chuyền đóng gói, máy in và các thiết bị khác đã sạch và không có sản phẩm, nguyên vật liệu hay các tài liệu sử dụng trước đó, nếu chúng không cần cho thao tác hiện tại. Việc dọn quang dây chuyền phải thực hiện theo đúng danh mục kiểm tra thích hợp.

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

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

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

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

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

5.56. Phải đặc biệt thận trọng khi dùng nhãn đã cắt rời và khi việc in đè được thực hiện ở ngoài dây chuyền. Thông thường, nên sử dụng nhãn cuộn hơn là nhãn rời, giúp tránh lẫn lộn.

5.57. Phải kiểm tra để đảm bảo thiết bị đếm nhãn, thiết bị đọc mã điện tử hoặc các thiết bị tương tự hoạt động chính xác.

5.58. Những thông tin được in hoặc dập nổi trên vật liệu bao gói phải rõ ràng và khó phai hoặc khó tẩy xóa.

5.59. Việc kiểm soát sản phẩm trên dây chuyền trong quá trình đóng gói phải bao gồm ít nhất các kiểm tra sau:

a) hình thức chung của bao gói;

b) sự đóng gói có hoàn thiện không;

c) có dùng đúng sản phẩm và vật liệu bao gói không;

d) việc in đè có chính xác không;

e) sự hoạt động chuẩn xác của thiết bị giám sát dây chuyền.

Mẫu đã lấy ra khỏi dây chuyền đóng gói không được trả lại.

5.60. Sản phẩm liên quan đến một sự cố bất thường chỉ được đưa trở lại quá trình sau khi điều tra, kiểm tra đặc biệt và sự chấp thuận của nhân viên có thẩm quyền. Phải lưu hồ sơ chi tiết về hoạt động này.

5.61. Bất kỳ sự khác biệt đáng kể hoặc bất thường nào nhận thấy trong khi đối chiếu lượng bán thành phẩm và bao bì in sẵn với số lượng đơn vị thành phẩm phải được điều tra và giải thích thỏa đáng trước khi xuất lô.

5.62. Khi hoàn thành thao tác đóng gói, bao bì đã in số lô không sử dụng tới phải được hủy bỏ và việc hủy bỏ phải lưu hồ sơ. Nếu bao bì in sẵn chưa có số lô được trả về kho thì phải tuân theo một quy trình bằng văn bản.

Thành phẩm

5.63. Thành phẩm phải biệt trữ cho tới khi được phép xuất theo các điều kiện do nhà sản xuất quy định.

5.64. Việc đánh giá thành phẩm và hồ sơ tài liệu cần thiết trước khi xuất sản phẩm để bán được mô tả trong Chương 6 (Kiểm tra Chất lượng).

5.65. Sau khi xuất xưởng, thành phẩm phải được bảo quản như hàng hóa sử dụng được theo những điều kiện do nhà sản xuất quy định.

Nguyên liệu bị loại, phục hồi và trả lại

5.66. Nguyên liệu và thành phẩm bị loại phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và bảo quản riêng trong khu vực hạn chế ra vào. Chúng phải được trả lại cho nhà cung cấp hoặc tái chế hay hủy bỏ, nếu thích hợp. Bất cứ biện pháp nào được áp dụng cũng phải được người có thẩm quyền phê duyệt và được ghi chép.

5.67. Việc tái chế sản phẩm bị loại chỉ nên là trường hợp đặc biệt. Điều này chỉ được phép nếu chất lượng sản phẩm không bị ảnh hưởng, nếu các tiêu chuẩn vẫn đạt và nếu việc tái chế được thực hiện phù hợp với quy trình được xác định và phê duyệt sau khi đánh giá rủi ro liên quan. Phải lưu giữ hồ sơ của việc tái chế.

5.68. Việc phục hồi toàn bộ hay một phần của các lô trước đó đạt yêu cầu chất lượng bằng cách hợp nhất vào một lô của cùng sản phẩm ở một công đoạn sản xuất nhất định phải được phê duyệt trước. Việc phục hồi này phải được thực hiện theo đúng quy trình xác định sau khi đánh giá các rủi ro liên quan, bao gồm ảnh hưởng có thể đến tuổi thọ của sản phẩm. Việc phục hồi phải được ghi chép.

5.69. Bộ phận Kiểm tra chất lượng phải cân nhắc sự cần thiết về việc thử nghiệm bổ sung đối với thành phẩm đã được tái chế, hoặc trong đó có đưa vào sản phẩm phục hồi.

5.70. Sản phẩm bị trả về từ thị trường và ngoài tầm kiểm soát của nhà sản xuất phải hủy bỏ trừ khi chắc chắn rằng chất lượng của chúng vẫn đạt; chúng có thể được xem xét cho bán lại, dán nhãn lại hoặc phục hồi trong một lô sau đó chỉ sau khi được Bộ phận Kiểm tra Chất lượng đánh giá nghiêm ngặt theo một quy trình bằng văn bản. Phải tính đến tất cả các yếu tố trong đánh giá này như: tính chất của sản phẩm, yêu cầu các điều kiện bảo quản đặc biệt, tình trạng và lai lịch của sản phẩm và khoảng thời gian kể từ khi sản phẩm được xuất bán. Khi có bất cứ nghi ngờ nào về chất lượng sản phẩm, không được xem xét cho xuất lại hoặc sử dụng lại, cho dù việc tái chế hóa chất cơ bản để phục hồi hoạt chất chính là có thể. Bất kỳ áp dụng biện pháp nào cũng phải ghi chép thích hợp.

Sự thiếu hụt sản phẩm do những hạn chế trong sản xuất

5.71 Nhà sản xuất phải thông báo cho người giữ giấy phép lưu hành về bất kỳ một hạn chế trong hoạt động sản xuất có thể gây ra những hạn chế bất thường trong việc cung cấp sản phẩm. Việc thông báo này phải được thực hiện kịp thời để người giữ giấy phép lưu hành có thể báo cáo về những hạn chế trong việc cung cấp thuốc cho các cơ quan có thẩm quyền có liên quan, phù hợp với nghĩa vụ pháp lý.

Chương VI
KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Nguyên tắc

Kiểm tra Chất lượng liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và thử nghiệm cũng như về tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng, đảm bảo rằng các phép thử cần thiết và thích hợp đã được thực hiện, và nguyên liệu không được xuất sử dụng, hoặc sản phẩm không được xuất bán hoặc cung cấp cho đến khi chất lượng của chúng đã được đánh giá một cách thỏa đáng. Kiểm tra chất lượng không chỉ giới hạn ở các hoạt động trong phòng thí nghiệm, mà còn bao gồm tất cả các quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm. Sự độc lập của Kiểm tra Chất lượng với Sản xuất được coi là nền tảng cho hoạt động hiệu quả của Kiểm tra Chất lượng.

Quy định chung

6.1. Mỗi chủ sở hữu giấy phép sản xuất phải có một Phòng Kiểm tra chất lượng. Phòng Kiểm tra chất lượng phải độc lập với các bộ phận khác, và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ chuyên môn và kinh nghiệm phù hợp, người này có thể điều hành một hoặc nhiều phòng thí nghiệm. Phải có đủ nguồn lực để đảm bảo tất cả các kế hoạch kiểm tra chất lượng được thực hiện hiệu quả và đáng tin cậy.

6.2. Nhiệm vụ chính của Trưởng phòng Kiểm tra chất lượng được tóm tắt ở Chương 2. Phòng Kiểm tra chất lượng nói chung còn có những nhiệm vụ khác, như xây dựng, thẩm định và thực hiện tất cả các quy trình kiểm tra chất lượng, lưu giữ mẫu đối chiếu của nguyên liệu và sản phẩm, đảm bảo việc ghi nhãn bao bì nguyên liệu và sản phẩm chuẩn xác, đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của sản phẩm, tham gia điều tra khiếu nại liên quan đến chất lượng sản phẩm, v.v.. Tất cả hoạt động này phải được thực hiện theo đúng các quy trình bằng văn bản và nếu cần, phải được ghi chép.

6.3. Việc đánh giá thành phẩm phải bao gồm tất cả các yếu tố liên quan, kể cả các điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, xem xét hồ sơ sản xuất (kể cả đóng gói), sự phù hợp với tiêu chuẩn thành phẩm và kiểm tra bao gói hoàn chỉnh cuối cùng.

6.4. Nhân viên kiểm tra chất lượng phải tiếp cận khu vực sản xuất để lấy mẫu và điều tra, nếu cần.

Thực hành tốt phòng kiểm tra chất lượng

6.5. Cơ sở và trang thiết bị của phòng Kiểm tra chất lượng phải đáp ứng các yêu cầu chung và yêu cầu cụ thể đối với lĩnh vực kiểm tra chất lượng được

nêu trong Chương 3. Không nên di chuyển thường xuyên thiết bị phòng thí nghiệm giữa các khu vực có nguy cơ cao để tránh ô nhiễm chéo ngẫu nhiên. Đặc biệt, phòng thí nghiệm vi sinh phải được bố trí để giảm thiểu nguy cơ lây nhiễm chéo.

6.6. Nhân viên, cơ sở và thiết bị của phòng thí nghiệm phải phù hợp với nhiệm vụ đặt ra tùy theo tính chất và quy mô của hoạt động sản xuất. Vì những lý do đặc biệt, có thể chấp nhận sử dụng các phòng thí nghiệm bên ngoài phù hợp với các nguyên tắc chi tiết tại Chương 7, Thử nghiệm theo hợp đồng, nhưng điều này phải được thể hiện trong hồ sơ kiểm tra chất lượng.

Hồ sơ tài liệu

6.7. Hồ sơ tài liệu phòng thí nghiệm phải tuân theo các nguyên tắc nêu tại Chương 4. Một phần quan trọng của hồ sơ tài liệu này liên quan đến Kiểm tra chất lượng và các chi tiết sau đây phải có sẵn cho Phòng Kiểm tra chất lượng:

i. các tiêu chuẩn;

ii. Thủ tục mô tả việc lấy mẫu, kiểm tra, lưu hồ sơ (bao gồm cả kết quả làm việc (test worksheets) và / hoặc sổ ghi chép phòng thí nghiệm), ghi chép và xác minh;

iii. Quy trình và hồ sơ của việc hiệu chuẩn / chứng nhận các công cụ và bảo trì thiết bị;

iv. Quy trình điều tra các kết quả Ngoài xu hướng và Ngoài tiêu chuẩn (và Out Of Trend Out of Specification);

v. Báo cáo kiểm định và / hoặc giấy chứng nhận phân tích;

vi. Dữ liệu từ giám sát môi trường (không khí, nước và các tiện ích khác), nếu cần;

vii. Hồ sơ xác nhận các phương pháp thử, nếu có.

6.8. Bất cứ tài liệu kiểm tra chất lượng nào liên quan đến hồ sơ lô phải được lưu giữ trong thời hạn theo nguyên tắc được đưa ra trong chương 4 về lưu giữ hồ sơ lô.

6.9. Đối với một số loại dữ liệu (ví dụ, kết quả kiểm tra phân tích, sản lượng, kiểm soát môi trường,…) phải lưu hồ sơ để cho phép đánh giá xu hướng.

6.10. Ngoài các thông tin là một phần của hồ sơ lô, các dữ liệu gốc khác như ghi chép và/hoặc sổ tay phòng thí nghiệm phải được lưu giữ và có sẵn.

Lấy mẫu

6.11. Việc lấy mẫu phải được thực hiện theo quy trình bằng văn bản được phê duyệt, trong đó mô tả:

- phương pháp lấy mẫu;

- dụng cụ sử dụng;
- lượng mẫu cần lấy;
- hướng dẫn chia nhỏ mẫu theo yêu cầu;
- loại và điều kiện bao bì đựng mẫu được sử dụng;
- nhận dạng các thùng hàng được lấy mẫu;
- thận trọng đặc biệt cần tuân thủ, đặc biệt khi lấy mẫu các nguyên liệu vô trùng hoặc nguyên liệu độc;
- điều kiện bảo quản;
- hướng dẫn vệ sinh và bảo quản dụng cụ lấy mẫu.

6.12. Mẫu đối chiếu phải là đại diện của lô nguyên liệu hoặc sản phẩm đã được lấy. Cũng có thể lấy các mẫu khác để giám sát giai đoạn đặc biệt nhất của qúa trình (ví dụ, bắt đầu và kết thúc qúa trình). Kế hoạch lấy mẫu được sử dụng phải được biện minh hợp lý và dựa trên cách tiếp cận quản lý rủi ro.

6.13. Bao bì đựng mẫu phải có nhãn chỉ rõ nội dung bên trong, với số lô, ngày lấy mẫu và thùng hàng được lấy mẫu. Chúng nên được quản lý theo cách để giảm thiểu nguy cơ trộn lẫn và để bảo vệ mẫu khỏi các điều kiện bảo quản bất lợi.

6.14. Hướng dẫn thêm về mẫu tham chiếu và lưu giữ được nêu trong Phụ lục 19.

Thử nghiệm

6.15. Các phương pháp phân tích phải được thẩm định. Tất cả các thao tác thử nghiệm mô tả trong giấy phép lưu hành phải được thực hiện theo đúng phương pháp đã được phê chuẩn.

Phòng thí nghiệm đang sử dụng một phương pháp thử nghiệm và không thực hiện việc thẩm định ban đầu, cần kiểm tra tính phù hợp của phương pháp thử. Tất cả các hoạt động thử nghiệm được mô tả trong giấy phép lưu hành hoặc hồ sơ kỹ thuật phải được tiến hành theo các phương pháp đã được phê duyệt.

6.16. Kết quả của các thông số được xác định là thuộc tính chất lượng hoặc là được xác định là quan trọng cần được đánh giá và xu hướng hóa để đảm bảo chúng phù hợp với nhau. Mọi tính toán cần được kiểm tra nghiêm ngặt.

6.17. Phải ghi chép lại các phép thử đã thực hiện và hồ sơ phải bao gồm tối thiểu các dữ liệu sau:

a) tên nguyên liệu hoặc sản phẩm và, dạng bào chế, nếu phù hợp;

b) số lô, và nhà sản xuất và/hoặc nhà cung cấp, nếu thích hợp;

c) tham chiếu quy trình thử nghiệm và tiêu chuẩn liên quan;

d) kết quả phép thử, bao gồm nhận xét và tính toán, và tham chiếu các phiếu phân tích;

e) ngày thử nghiệm;

f) chữ ký tắt của người thực hiện thử nghiệm;

g) chữ ký tắt của người xác nhận thử nghiệm và tính toán, nếu có;

h) tuyên bố rõ là cho xuất hoặc từ chối (hoặc quyết định tình trạng khác) và ngày tháng, chữ ký của người chịu trách nhiệm.

6.18. Tất cả các kiểm soát trong quá trình, kể cả kiểm soát được thực hiện bởi nhân viên sản xuất trong khu vực sản xuất, phải thực hiện theo phương pháp được phê chuẩn của Kiểm tra Chất lượng và kết quả được lưu lại.

6.19. Phải đặc biệt chú ý đối với chất lượng thuốc thử, dụng cụ thủy tinh, các dung dịch, chất đối chiếu và môi trường nuôi cấy của phòng kiểm nghiệm. Chúng phải được chuẩn bị và kiểm soát theo đúng quy trình bằng văn bản. Mức độ kiểm soát phải tương xứng với việc sử dụng của chúng và với các dữ liệu về độ ổn định có sẵn.

6.20. Chất chuẩn phải được thiết lập phù hợp với mục đích sử dụng chúng. Việc đánh giá và chứng nhận chuẩn cũng phải được ghi một cách rõ ràng và được ghi hồ sơ. Khi mà các chất chuẩn chính thức từ các nguồn cung cấp chuẩn được thừa nhận chính thức, thì tốt nhất, chúng được sử dụng như là chuẩn cập một, trừ khi được đánh giá đầy đủ (việc sử dụng chuẩn thứ cấp là được chấp nhận khi mà việc truy xuất, đối chiếu chúng với chuẩn cấp một được chứng minh và được ghi vào hồ sơ). Các chất chuẩn dược điển này phải được sử dụng theo mục đích được mô tả trong chuyên luận thích hợp, trừ trường hợp có sự cho phép sử dụng của Cơ quan có thẩm quyền quốc gia.

6.21. Các thuốc thử, dung dịch thử, các tiêu chuẩn tham chiếu và môi trường nuôi cấy trong phòng thí nghiệm phải được đánh dấu ngày pha chế, và ngày mở và chữ ký của người pha chế. Ngày hết hạn thuốc thử và môi trường nuôi cấy phải được ghi trên nhãn, cùng với các điều kiện bảo quản cụ thể. Ngoài ra, đối với các dung dịch thể tích, ngày cuối cùng của tiêu chuẩn hóa và hệ số dòng cuối cùng phải được chỉ ra.

6.22 Khi cần thiết, ngày nhận bất kỳ chất nào được sử dụng cho hoạt động thử nghiệm (ví dụ: thuốc thử, dung dịch và các tiêu chuẩn tham chiếu) phải được ghi trên thùng chứa. Phải tuân theo Hướng dẫn sử dụng và bảo quản. Trong một số trường hợp, có thể phải tiến hành kiểm tra nhận dạng và / hoặc các thử nghiệm khác của nguyên liệu thuốc thử khi nhận hoặc trước khi sử dụng.

6.23 Môi trường nuôi cấy phải được chuẩn bị theo yêu cầu của nhà sản xuất môi trường trừ khi có chứng minh dựa trên cơ sở khoa học nào khác. Hoạt động của tất cả các môi trường nuôi cấy phải được kiểm tra trước khi sử dụng.

6.24 Môi trường nuôi cấy và chủng vi sinh được sử dụng phải được khử nhiễm theo một quy trình chuẩn và phải xử lý theo cách thức để ngăn ngừa nhiễm chéo và giữ lại các chất cặn. Tuổi thọ sử dụng trong phương tiện vi sinh phải được thiết lập, ghi chép và được chứng minh khoa học.

6.25. Động vật dùng để thử nghiệm các thành phần, nguyên liệu hoặc sản phẩm phải được cách ly trước khi sử dụng, nếu thích hợp. Chúng phải được nuôi dưỡng và kiểm tra để đảm bảo phù hợp với mục đích sử dụng. Động vật phải được định danh và lưu giữ hồ sơ đầy đủ, chỉ rõ lai lịch sử dụng.

Chương trình theo dõi độ ổn định liên tục

6.26. Sau khi đưa ra thị trường, phải theo dõi độ ổn định của dược phẩm theo một chương trình thích hợp liên tục để cho phép phát hiện các vấn đề về độ ổn định liên quan đến công thức trong bao bì thương phẩm (ví dụ, mô tả sự thay đổi về mức độ tạp chất hoặc độ hòa tan).

6.27. Mục đích của chương trình độ ổn định liên tục là để theo dõi sản phẩm trong suốt thời hạn sử dụng của chúng và để xác định là sản phẩm vẫn duy trì, và có thể kỳ vọng vẫn trong phạm vi tiêu chuẩn theo điều kiện bảo quản được ghi trên nhãn.

6.28. Chương trình theo dõi độ ổn định liên tục được áp dụng chủ yếu đối với dược phẩm trong bao bì để bán, nhưng cũng cần cân nhắc đưa bán thành phẩm vào chương trình này. Ví dụ, khi bán thành phẩm được bảo quản một thời gian dài trước khi đóng gói và/hoặc chuyên chở từ cơ sở sản xuất đến cơ sở đóng gói, phải nghiên cứu và đánh giá ảnh hưởng của điều kiện môi trường xung quanh đến độ ổn định của sản phẩm. Ngoài ra, phải xem xét tới các chặng trung gian mà sản phẩm đã được bảo quản và sử dụng trong một thời gian dài. Nghiên cứu độ ổn định đối với sản phẩm hoàn nguyên được thực hiện trong quá trình phát triển sản phẩm và không cần theo dõi lâu dài. Tuy nhiên, khi thích hợp, độ ổn định của sản phẩm hoàn nguyên cũng có thể phải theo dõi.

6.29. Phải có đề cương mô tả chương trình theo dõi độ ổn định liên tục theo nguyên tắc chung của Chương 4 – Hồ sơ tài liệu, và chính thức hóa dưới dạng báo cáo. Thiết bị sử dụng để theo dõi độ ổn định liên tục (trong đó có buồng theo dõi độ ổn định) phải được đánh giá và bảo trì theo nguyên tắc chung của Chương 3 - Nhà xưởng, thiết bị.

6.30. Đề cương chương trình theo dõi độ ổn định liên tục phải kéo dài đến hết hạn dùng và phải bao gồm, nhưng không giới hạn, những thông số sau:

- số lượng lô cho mỗi hàm lượng và cỡ lô khác nhau, nếu thích hợp
- các phương pháp thử vật lý, hóa học, vi sinh vật và sinh học liên quan
- tiêu chí chấp nhận
- tham chiếu tới phương pháp thử

- mô tả hệ thống nắp lọ bao bì chứa
- khoảng thời gian thử nghiệm (thời điểm)
- mô tả điều kiện bảo quản (nên sử dụng các điều kiện chuẩn hóa của ICH/VICH đối với thử nghiệm dài hạn, phù hợp với việc ghi nhãn sản phẩm)
- các thông số áp dụng khác đặc thù đối với dược phẩm.

6.31. Báo cáo chương trình theo dõi độ ổn định liên tục có thể khác với báo cáo nghiên cứu độ ổn định dài hạn ban đầu được nộp trong hồ sơ xin cấp phép lưu hành với điều kiện là được giải trình và bằng văn bản trong báo cáo (ví dụ, tần suất thử nghiệm, hoặc mỗi khi cập nhật theo khuyến cáo của ICH/IVCH).

6.32. Số lượng lô và tần suất thử nghiệm phải cung cấp lượng dữ liệu đủ để cho phép phân tích xu hướng. Trừ phi có lý do khác, phải đưa vào chương trình nghiên cứu độ ổn định tối thiểu một lô sản phẩm sản xuất mỗi năm cho mỗi hàm lượng và mỗi dạng đóng gói sơ cấp, nếu phù hợp (trừ khi không sản xuất lô nào trong năm đó). Đối với sản phẩm đang theo dõi độ ổn định liên tục yêu cầu thử nghiệm trên động vật và không có phương pháp thay thế thích hợp, có thể sử dụng các kỹ thuật đã thẩm định, tần suất thử nghiệm cần tính đến phương pháp tiếp cận lợi ích-rủi ro. Nguyên tắc thiết kế gộp vào và thiết kế ma trận có thể áp dụng trong đề cương nếu có cơ sở khoa học.

6.33. Trong một số trường hợp, phải bổ sung thêm các lô vào chương trình nghiên cứu độ ổn định liên tục. Ví dụ, nghiên cứu độ ổn định liên tục phải được tiến hành sau những thay đổi hoặc sai lệch đáng kể đối với chế biến hoặc đóng gói. Các hoạt động tái chế, chế biến lại hoặc phục hồi cũng phải được xem xét đưa vào chương trình.

6.34. Kết quả nghiên cứu độ ổn định liên tục phải được cung cấp cho các nhân viên chủ chốt và, đặc biệt cho Người được Ủy quyền. Trường hợp nghiên cứu độ ổn định liên tục tại cơ sở khác với cơ sở sản xuất bán thành phẩm hoặc thành phẩm, phải có hợp đồng bằng văn bản giữa các bên liên quan. Kết quả nghiên cứu độ ổn định liên tục phải có tại cơ sở sản xuất để cơ quan có thẩm quyền xem xét.

6.35. Các kết quả ngoài tiêu chuẩn (OOS) hoặc các xu hướng không điển hình đáng kể phải được điều tra. Các kết quả ngoài tiêu chuẩn, hoặc xu hướng bất lợi đáng kể kéo dài phải được báo cáo với cơ quan có thẩm quyền liên quan. Các ảnh hưởng có thể xảy ra đối với lô lưu hành trên thị trường phải được xem xét theo Chương 8 của Hướng dẫn GMP và tham khảo ý kiến cơ quan có thẩm quyền liên quan.

6.36. Bản tóm tắt tất cả dữ liệu phát sinh, kể cả các kết luận tạm thời về chương trình, phải bằng văn bản và được lưu giữ. Bản tóm tắt này phải được xem xét định kỳ.

Chuyển giao kỹ thuật các phương pháp thử nghiệm

6.37. Trước khi chuyển phương pháp thử nghiệm, địa điểm chuyển giao phải kiểm tra xem các phương pháp thử có phù hợp với phương pháp mô tả trong Giấy phép lưu hành hay hồ sơ kỹ thuật có liên quan không. Việc thẩm định gốc của (các) phương pháp thử cần được xem xét để đảm bảo tuân thủ 8 yêu cầu ICH / VICH hiện tại. Phân tích khoảng trống (gap analysis) cần được thực hiện và lưu hồ sơ để xác định các thẩm định bổ sung cần được thực hiện, trước khi bắt đầu quá trình chuyển giao kỹ thuật.

6.38. Việc chuyển các phương pháp thử nghiệm từ một phòng thí nghiệm (phòng thí nghiệm chuyển) sang phòng thí nghiệm khác (phòng thí nghiệm nhận được) phải được mô tả trong một quy trình chi tiết.

6.39. Quy trình chuyển phải bao gồm, nhưng không giới hạn, các thông số sau:

i. Xác định các thử nghiệm được thực hiện và các phương pháp kiểm tra có liên quan đang được chuyển giao;

ii. Xác định các yêu cầu đào tạo bổ sung;

iii. Xác định các tiêu chuẩn và mẫu thử nghiệm;

iv. Xác định các điều kiện vận chuyển, lưu trữ đặc biệt của các hạng mục kiểm tra;

v. Các tiêu chí chấp nhận phải dựa trên nghiên cứu thẩm định hiện tại về phương pháp luận và về các yêu cầu ICH / VICH.

6.40. Các sai lệch của quy trình nên được điều tra trước khi đóng quá trình chuyển giao kỹ thuật. Báo cáo chuyển giao kỹ thuật nên ghi lại kết quả so sánh của quy trình và phải xác định các khu vực phải gia hạn lại phương pháp kiểm tra, nếu có.

6.41. Nếu thích hợp, các yêu cầu cụ thể được mô tả trong các hướng dẫn khác của Châu Âu cần được giải quyết để chuyển các phương pháp thử nghiệm đặc biệt (ví dụ: phổ cận hồng ngoại).

Chương VII
SẢN XUẤT VÀ PHÂN TÍCH THEO HỢP ĐỒNG

Nguyên tắc

Việc sản xuất và phân tích theo hợp đồng phải được xác định, thống nhất và kiểm soát một cách phù hợp để tránh những hiểu lầm có thể dẫn đến một sản phẩm hay công việc không đạt yêu cầu chất lượng. Phải có hợp đồng bằng văn bản giữa Bên Hợp đồng và Bên nhận Hợp đồng, trong đó xác lập rõ ràng trách nhiệm của mỗi bên. Hệ thống quản lý chất lượng của Bên Hợp đồng phải nêu rõ cách thức người được ủy quyền thực hiện đầy đủ trách nhiệm khi xuất mỗi lô sản phẩm để bán.

Ghi chú:

Chương này đề cập đến trách nhiệm của nhà sản xuất trước Cơ quan có Thẩm quyền của các Cơ quan EU về cấp giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất. Trong bất kỳ phương diện nào, cũng không ảnh hưởng đến trách nhiệm pháp lý riêng của bên nhận hợp đồng và bên hợp đồng với người sử dụng.

Quy định chung

7.1. Phải có hợp đồng bằng văn bản đề cập đến việc sản xuất và/hoặc phân tích được thỏa thuận trong hợp đồng và các thỏa thuận kỹ thuật liên quan đến hợp đồng.

7.2. Tất cả các thỏa thuận về sản xuất và phân tích theo hợp đồng, bao gồm các thay đổi được dự kiến về kỹ thuật hoặc các thỏa thuận khác phải phù hợp với giấy phép lưu hành của sản phẩm liên quan.

7.3. Trường hợp người giữ giấy phép lưu hành và nhà sản xuất không giống nhau thì phải có sự sắp xếp phù hợp, có tính đến các nguyên tắc được mô tả trong chương này.

Bên hợp đồng

7.4 Hệ thống chất lượng dược phẩm của Người cung cấp hợp đồng phải bao gồm việc kiểm soát và xem xét các hoạt động thuê ngoài. Bên hợp đồng chịu trách nhiệm cuối cùng để đảm bảo các quy trình được thực hiện để đảm bảo kiểm soát các hoạt động thuê ngoài. Các quy trình này nên kết hợp các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng.

7.5. Trước khi bắt đầu các hoạt động thuê ngoài, Bên hợp đồng chịu trách nhiệm đánh giá tính hợp pháp, phù hợp và thẩm quyền của Bên nhận thầu để thực hiện thành công các hoạt động thuê ngoài. Bên giao thầu cũng có trách nhiệm đảm bảo bằng hợp đồng rằng các nguyên tắc và hướng dẫn của GMP như được giải thích trong Hướng dẫn này được tuân thủ.

7.6. Bên Hợp đồng phải cung cấp cho Bên nhận Hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết để thực hiện các hoạt động đã ký một cách chuẩn xác theo đúng giấy phép lưu hành và các quy định pháp lý liên quan khác. Bên Hợp đồng phải đảm bảo là Bên nhận Hợp đồng đã nhận thức đầy đủ về các vấn đề liên quan đến sản phẩm hoặc công việc có thể sẽ gây hại cho nhà xưởng, thiết bị, nhân viên, các nguyên liệu hoặc sản phẩm khác của họ.

7.7. Bên hợp đồng nên theo dõi và đánh giá hoạt động của Bên nhận thầu và xác định và thực hiện bất kỳ cải tiến cần thiết nào.

7.8. Bên hợp đồng nên có trách nhiệm xem xét và đánh giá hồ sơ và kết quả liên quan đến các hoạt động thuê ngoài. Họ cũng phải tự đảm bảo, hoặc dựa trên xác nhận của Người được ủy quyền của Bên nhận hợp đồng, rằng tất cả các sản phẩm và tài liệu do Người nhận hợp đồng giao cho họ đã được xử lý theo GMP và Giấy phép lưu hành.

Bên nhận hợp đồng

7.9. Bên nhận Hợp đồng phải có đủ cơ sở và thiết bị, kiến thức và kinh nghiệm, cũng như nhân viên có đủ để thực hiện thỏa đáng công việc do Bên hợp đồng đặt ra.

7.10. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo tất cả sản phẩm hoặc nguyên liệu và kiến thức được giao cho họ là phù hợp với mục đích dự kiến.

7.11. Bên nhận hợp đồng không được chuyển cho bên thứ ba bất kỳ công việc nào được giao cho mình trong hợp đồng mà thỏa thuận đó không được đánh giá và chấp thuận trước của Bên hợp đồng. Các thỏa thuận giữa Bên nhận hợp đồng và bên thứ ba phải đảm bảo thông tin và kiến thức, bao gồm cả đánh giá sự phù hợp của Bên thứ Ba, được soạn thảo theo cách thức giống như giữa Bên hợp đồng và Bên nhận hợp đồng ban đầu.

7.12. Bên nhận hợp đồng không được có những thay đổi trái phép, ngoài các điều khoản của hợp đồng, có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng của các hoạt động thuê ngoài đối với Người cung cấp hợp đồng.

7.13. Bên nhận thầu phải hiểu rằng hoạt động thuê ngoài, bao gồm cả hợp đồng phân tích, có thể phải được kiểm tra bởi các cơ quan có thẩm quyền.

Bản hợp đồng

7.14. Hợp đồng phải được Bên Hợp đồng và Bên nhận Hợp đồng soạn thảo, trong đó xác định trách nhiệm tương ứng của mỗi bên liên quan đến sản xuất và kiểm tra sản phẩm. Các khía cạnh kỹ thuật của hợp đồng phải được soạn thảo rà soát bởi những người có thẩm quyền có kiến thức phù hợp về hoạt động hợp đồng và về Thực hành tốt sản xuất. Tất cả các thỏa thuận về sản xuất và phân tích phải phù hợp với giấy phép lưu hành và sự nhất trí của cả hai bên.

7.15. Hợp đồng nên mô tả rõ ràng từng cá nhân thực hiện từng bước của hoạt động thuê ngoài, ví dụ: quản lý kiến thức, chuyển giao công nghệ, chuỗi cung ứng, thầu phụ, chất lượng và mua nguyên vật liệu, thử nghiệm và xuất xưởng vật liệu, thực hiện kiểm soát sản xuất và chất lượng (bao gồm kiểm soát trong quá trình sản xuất, lấy mẫu và phân tích).

7.16. Hồ sơ sản xuất, phân tích, phân phối và mẫu đối chiếu phải được bên Hợp đồng lưu giữ, hoặc có sẵn cho Bên hợp đồng. Các hồ sơ liên quan đến việc đánh giá chất lượng của một sản phẩm trong trường hợp khiếu nại hoặc nghi ngờ khiếm khuyết phải dễ dàng tiếp cận và được quy định trong quy trình giải quyết khiếm khuyết / thu hồi của Bên hợp đồng.

7.17. Hợp đồng nên cho phép Bên Hợp đồng thanh tra các hoạt động thuê ngoài, do Bên nhận hợp đồng hoặc nhà thầu phụ đã được chấp thuận của họ.

Chương VIII
KHIẾU NẠI, KHIẾM KHUYẾT VỀ CHẤT LƯỢNG VÀ THU HỒI SẢN PHẨM

Nguyên tắc

Để bảo vệ sức khoẻ cộng đồng, phải có một hệ thống và các quy trình phù hợp để lưu trữ thông tin, đánh giá, điều tra và rà soát các khiếu nại bao gồm các khiếm khuyết về chất lượng tiềm ẩn, để thu hồi một cách hiệu quả, nhanh chóng; và để điều tra các sản phẩm từ mạng lưới phân phối khi cần thiết. Các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng nên được áp dụng cho việc kiểm tra và đánh giá các khiếm khuyết về chất lượng và quá trình ra quyết định liên quan đến hành động khắc phục, ngăn ngừa liên quan đến thu hồi sản phẩm và các hành động giảm rủi ro khác. Hướng dẫn về các nguyên tắc này được cung cấp trong Chương 1. Mọi cơ quan có thẩm quyền liên quan phải được thông báo kịp thời trong trường hợp có khiếm khuyết về chất lượng đã được xác nhận có thể dẫn đến việc thu hồi sản phẩm hoặc bất thường liên quan đến hạn chế trong việc cung cấp sản phẩm (sản xuất bị lỗi, hỏng, phát hiện giả mạo, không tuân thủ với Giấy phép lưu hành hoặc hồ sơ kỹ thuật của sản phẩm hoặc bất kỳ vấn đề về chất lượng nghiêm trọng nào khác). Trong trường hợp phát hiện sản phẩm trên thị trường không phù hợp với Giấy phép lưu hành, không cần thiết phải thông báo cho các cơ quan có thẩm quyền liên quan với điều kiện mức độ không tuân thủ phù hợp các hạn chế của Phụ lục 16 liên quan đến việc xử lý các độ lệch không có trong kế hoạch.

Trong trường hợp có hoạt động thuê ngoài, hợp đồng nên mô tả vai trò và trách nhiệm của nhà sản xuất, người giữ giấy phép lưu hành và / hoặc nhà tài trợ và bất kỳ bên thứ ba liên quan nào khác liên quan đến việc đánh giá, ra quyết định và phổ biến thông tin, hành động liên quan đến giảm nguy cơ của sản phẩm bị lỗi. Hướng dẫn liên quan đến hợp đồng được cung cấp trong Chương 7. Những hợp đồng này cũng nên đề cập đến cách liên hệ với những người có trách nhiệm ở mỗi bên để quản lý các vấn đề về khiếm khuyết và thu hồi chất lượng.

Nhân sự và tổ chức

8.1. Nhân viên có kinh nghiệm và được đào tạo phù hợp phải có trách nhiệm quản lý khiếu nại và kiểm tra khiếm khuyết chất lượng và để quyết định các biện pháp cần thực hiện để quản lý bất kỳ (các) rủi ro tiềm ẩn nào được trình bày bởi những vấn đề này, kể cả thu hồi. Những người này phải độc lập với đơn vị bán hàng và tiếp thị, trừ khi có xác nhận. Nếu những người này không bao gồm Người được ủy quyền tham gia vào việc chứng nhận xuất xưởng lô hàng

liên quan hoặc lô hàng đó, thì phải thông báo chính thức về lô hàng đó về mọi cuộc điều tra, các hoạt động nhằm giảm rủi ro và mọi hoạt động thu hồi một cách kịp thời.

8.2. Phải có đủ nhân lực và nguồn lực được đào tạo để xử lý, đánh giá, điều tra và xem xét các khiếu nại và các khiếm khuyết về chất lượng và để thực hiện bất kỳ hành động giảm rủi ro nào, cũng như nhân lực và nguồn lực được đào tạo đầy đủ để quản lý các tương tác với các cơ quan có thẩm quyền.

8.3. Phải xem xét việc sử dụng các nhóm liên ngành, bao gồm Nhân viên quản lý chất lượng được đào tạo phù hợp.

8.4. Trong trường hợp việc xử lý khiếu nại và kém chất lượng được quản lý tập trung trong một tổ chức, vai trò và trách nhiệm tương đối của các bên liên quan nên được tài liệu hóa. Tuy nhiên, việc quản lý tập trung không nên gây ra sự chậm trễ trong điều tra và quản lý vấn đề.

Thủ tục xử lý và điều tra các khiếu nại bao gồm các khiếm khuyết về chất lượng

8.5. Phải có thủ tục bằng văn bản mô tả các hành động phải thực hiện khi nhận được khiếu nại. Tất cả các khiếu nại phải được ghi lại và đánh giá để xác lập xem liệu chúng có đại diện cho một nguy cơ khiếm khuyết về chất lượng hoặc các vấn đề khác.

8.6. Phải lưu ý đặc biệt để xác định liệu trường hợp khiếu nại hoặc nghi ngờ khiếm khuyết về chất lượng liên quan đến giả mạo.

8.7. Vì không phải tất cả các khiếu nại nhận được bởi một công ty đều là khiếm khuyết về chất lượng, những khiếu nại không chỉ ra khiếm khuyết về chất lượng có thể được ghi lại một cách hợp lý và được thông báo cho nhóm hoặc người có liên quan chịu trách nhiệm điều tra và quản lý các khiếu nại có tính chất như trên, như các sự kiện bất lợi đáng nghi ngờ.

8.8. Phải áp dụng các quy trình để tạo thuận lợi cho yêu cầu điều tra chất lượng của một lô sản phẩm thuốc nhằm hỗ trợ điều tra một sự kiện bất lợi đáng nghi ngờ được báo cáo.

8.9. Khi một cuộc điều tra về khiếm khuyết chất lượng được bắt đầu, phải có các quy trình để giải quyết ít nhất những điều sau đây:

i. Mô tả về khiếm khuyết chất lượng được báo cáo

ii. Việc xác định phạm vi lỗi chất lượng. Việc kiểm tra hoặc thử nghiệm tham khảo và / hoặc các mẫu lưu giữ phải được xem xét như là một phần của hành động này, và trong một số trường hợp, phải xem xét hồ sơ sản xuất theo lô, hồ sơ chứng nhận lô và hồ sơ phân phối hàng loạt (đặc biệt đối với các sản phẩm nhạy cảm với nhiệt độ).

iii. Cần thiết yêu cầu một mẫu, hoặc trả lại sản phẩm bị lỗi từ người khiếu nại và, nếu một mẫu được cung cấp, phải thực hiện đánh giá thích hợp.

iv. Đánh giá rủi ro do khiếm khuyết chất lượng, dựa trên mức độ nghiêm trọng và phạm vi lỗi chất lượng.

v. Quá trình ra quyết định sẽ được sử dụng liên quan đến nhu cầu tiềm ẩn về giảm thiểu rủi ro các hành động được thực hiện trong mạng lưới phân phối, chẳng hạn như thu hồi lô hoặc sản phẩm, hoặc các hành động khác.

vi. Đánh giá tác động của mọi hành động thu hồi có thể ảnh hưởng dựa trên sự sẵn có của sản phẩm thuốc cho bệnh nhân trên thị trường bị ảnh hưởng, và sự cần thiết thông báo cho các cơ quan liên quan về tác động đó.

vii. Các thông tin liên lạc nội bộ và bên ngoài phải được thực hiện liên quan đến khiếm khuyết chất lượng và các điều tra liên quan.

viii. Xác định nguyên nhân gốc rễ tiềm ẩn của khiếm khuyết về chất lượng.

ix. Phải xác định các Hành động Sửa chữa khắc phục (CAPA) phù hợp và thực hiện cho vấn đề này và để đánh giá hiệu quả của những CAPA đó.

Điều tra và ra quyết định

8.10. Các thông tin được báo cáo liên quan đến các khiếm khuyết về chất lượng có thể được ghi lại, bao gồm tất cả các chi tiết ban đầu. Tính hợp lệ và phạm vi của tất cả các khiếm khuyết về chất lượng được báo cáo phải được lập tài liệu và đánh giá phù hợp với các nguyên tắc Quản lý Rủi ro Chất lượng để hỗ trợ các quyết định liên quan đến mức độ điều tra và hành động được thực hiện.

8.11. Nếu một khiếm khuyết về chất lượng được phát hiện hoặc nghi ngờ trong một lô, nên cân nhắc để kiểm tra lô khác và trong một số trường hợp các sản phẩm khác, để xác định xem chúng có bị ảnh hưởng không. Đặc biệt, các lô khác có thể chứa một phần của lô bị lỗi hoặc các thành phần bị lỗi phải được điều tra.

8.12. Các cuộc điều tra khiếm khuyết chất lượng phải bao gồm việc xem lại các báo cáo lỗi chất lượng trước đây hoặc bất kỳ thông tin có liên quan đến các vấn đề cụ thể hoặc lặp lại cần sự chú ý và có thể tiếp tục hành động điều chỉnh.

8.13. Các quyết định được đưa ra trong và sau các cuộc điều tra về khiếm khuyết chất lượng phải phản ánh được mức độ rủi ro gây nên bởi khiếm khuyết về chất lượng cũng như mức độ nghiêm trọng của bất kỳ sự không tuân thủ liên quan đến các yêu cầu của giấy phép lưu hành sản phẩm / tiêu chuẩn sản phẩm hoặc GMP. Các quyết định như vậy phải được bảo đảm rằng sự an toàn của bệnh nhân được duy trì, tương xứng với mức độ rủi ro gây nên bởi những vấn đề đó.

8.14. Vì các thông tin toàn diện về tính chất và mức độ của khiếm khuyết về chất lượng có thể không phải lúc nào cũng có sẵn ở giai đoạn đầu của cuộc

điều tra, các quy trình ra quyết định vẫn phải đảm bảo rằng các hành động giảm rủi ro thích hợp được thực hiện tại một thời điểm thích hợp trong quá trình điều tra. Tất cả các quyết định và biện pháp thực hiện là kết quả của một khiếm khuyết chất lượng phải được ghi lại.

8.15. Nhà sản xuất phải báo cáo kịp thời về lỗi chất lượng đến chủ sở hữu giấy phép / nhà tài trợ và tất cả các cơ quan có thẩm quyền có liên quan trong trường hợp khiếm khuyết về chất lượng có thể dẫn đến việc thu hồi sản phẩm hoặc bất thường liên quan đến hạn chế trong việc cung cấp sản phẩm.

Phân tích nguyên nhân gốc và hành động khắc phục và phòng ngừa

8.16. Phải phân tích nguyên nhân gốc ở mức độ thích hợp khi điều tra các khiếm khuyết chất lượng. Trong trường hợp không thể xác định được nguyên nhân thực sự của khiếm khuyết chất lượng, phải xem xét để xác định (các) nguyên nhân gốc có thể xảy ra nhất và giải quyết những vấn đề đó.

8.17. Khi nghi ngờ hoặc xác định sai lầm của con người là nguyên nhân gây ra khiếm khuyết về chất lượng, phải xác định một cách chính thức về nguyên nhân này, tuy nhiên vẫn phải thận trọng để đảm bảo rằng các lỗi hoặc các vấn đề về quá trình, thủ tục hoặc hệ thống không bị bỏ sót, nếu có.

8.18. Phải xác định và thực hiện hành động khắc phục, phòng ngừa phù hợp để trả lời cho khiếm khuyết về chất lượng. Hiệu quả của các hành động này phải được theo dõi và đánh giá.

8.19. Hồ sơ về khiếm khuyết chất lượng phải được rà soát và định kỳ thực hiện phân tích xu hướng đối với mọi dấu hiệu đặc biệt hay các vấn đề lặp lại phải được chú ý.

Thu hồi sản phẩm và các hoạt động giảm rủi ro tiềm ẩn khác

8.20. Phải thiết lập các thủ tục bằng văn bản, thường xuyên xem xét và cập nhật khi cần thiết để thực hiện thu hồi nào hoặc thực hiện bất kỳ hành động giảm rủi ro nào khác.

8.21. Sau khi một sản phẩm đã được đưa ra thị trường, mọi hành động lấy lại sản phẩm từ mạng lưới phân phối có nguyên do từ khiếm khuyết chất lượng phải được xem xét và quản lý như là một hành động thu hồi. (Điều này không áp dụng cho việc thu hồi (hoặc trả lại) các mẫu sản phẩm từ mạng lưới phân phối để tạo thuận lợi cho việc điều tra vấn đề / báo cáo về khiếm khuyết chất lượng.)

8.22. Các hoạt động thu hồi phải được bắt đầu một cách nhanh chóng và vào bất cứ lúc nào. Trong một số trường hợp, các hoạt động thu hồi cần được khởi động để bảo vệ sức khoẻ cộng đồng trước khi xác định nguyên nhân gốc rễ và toàn bộ các khiếm khuyết về chất lượng.

8.23. Hồ sơ phân phối lô / sản phẩm phải sẵn sàng cho người chịu trách nhiệm thu hồi, và phải có đầy đủ thông tin về người bán sỉ và người trực tiếp cung

cấp cho khách hàng (có địa chỉ, số điện thoại và / hoặc fax bên trong và bên ngoài giờ làm việc, lô hàng và số lượng đã xuất), kể cả số lượng hàng xuất khẩu và mẫu y tế.

8.24. Trong trường hợp các sản phẩm thuốc nghiên cứu, tất cả các điểm thử nghiệm phải được xác định và các nước được xuất khẩu phải được chỉ định. Trong trường hợp sản phẩm thuốc nghiên cứu đã được cấp phép lưu hành, nhà sản xuất sản phẩm thuốc nghiên cứu cần phối hợp với nhà tài trợ thông báo cho người giữ giấy phép lưu hành về mọi khiếm khuyết về chất lượng có thể liên quan đến sản phẩm y tế được ủy quyền. Người bảo trợ nên thực hiện một thủ tục để nhanh chóng làm sáng tỏ sản phẩm bị ảnh hưởng (blinded product), nơi cần thiết để thu hồi nhanh chóng. Người bảo lãnh phải đảm bảo rằng thủ tục tiết lộ danh tính của sản phẩm bị ảnh hưởng chỉ trong chừng mực cần thiết.

8.25. Phải xem xét sau khi tham khảo ý kiến với các các nhà chức trách liên quan, về việc hành động thu hồi nên mở rộng đến đâu trong mạng lưới phân phối, có tính đến nguy cơ tiềm ẩn đối với sức khoẻ cộng đồng và bất kỳ tác động nào hành động thu hồi đề xuất có thể gây ra. Các cơ quan có thẩm quyền cũng phải được thông báo trong các tình huống mà trong đó không có hành động thu hồi được đề xuất cho lô hàng bị lỗi vì lô đã hết hạn (chẳng hạn như với các sản phẩm bảo quản ngắn).

8.26. Tất cả các cơ quan có thẩm quyền liên quan phải được thông báo trước trong trường hợp sản phẩm được dự định sẽ được thu hồi lại. Đối với các vấn đề rất nghiêm trọng (nghĩa là những trường hợp có tiềm năng tác động nghiêm trọng đến sức khoẻ của bệnh nhân), các hành động giảm nguy cơ nhanh (như thu hồi sản phẩm) có thể phải được thực hiện trước khi thông báo cho các cơ quan có thẩm quyền. Bất cứ khi nào có thể, phải có những nỗ lực để đồng ý những điều này trước khi thực hiện với các cơ quan có thẩm quyền liên quan.

8.27. Cũng nên xem xét liệu hành động thu hồi được đề xuất có thể ảnh hưởng đến thị trường theo những cách khác nhau và nếu đúng như vậy, các hoạt động giảm rủi ro cụ thể theo từng thị trường phải được xây dựng và thảo luận với các cơ quan chức năng liên quan. Có tính đến việc sử dụng những liệu pháp để thay thế trong trường hợp nguy cơ thiếu sản phẩm mà không có sự thay thế trước khi có quyết định hành động giảm rủi ro chẳng hạn như thu hồi. Bất kỳ quyết định nào không thực hiện hành động giảm rủi ro được yêu cầu phải được thỏa thuận với cơ quan có thẩm quyền trước.

8.28. Các sản phẩm được thu hồi nên được xác định và lưu trữ riêng biệt trong một khu vực an toàn trong khi chờ đợi một quyết định về số phận của họ. Một cách xử lý chính thức của tất cả các lô được triệu hồi phải là thực hiện và lưu tài liệu. Lý do cho mọi quyết định thu hồi phải được ghi chép và thảo luận

với cơ quan có thẩm quyền có liên quan. Việc tăng hạn sử dụng của các lô được làm lại và đang xem xét để đưa ra thị trường lại cũng phải được xem xét.

8.29. Quá trình thu hồi phải được ghi lại cho đến khi kết thúc và báo cáo kết luận đã ban hành, bao gồm cả việc đối chiếu giữa giao hàng và thu hồi số lượng các sản phẩm, lô hàng có liên quan.

8.30. Hiệu quả của việc bố trí tại chỗ cho việc thu hồi lại phải được đánh giá định kỳ để xác nhận rằng các sản phẩm vẫn còn hiệu lực và phù hợp để sử dụng. Những đánh giá như vậy nên mở rộng đến cả hai tình huống trong giờ làm việc cũng như các tình huống không có giờ làm việc và khi thực hiện đánh giá như vậy, cần xem xét liệu các hành động thu hồi "thử" có nên được thực hiện. Việc đánh giá này nên được ghi lại và chứng minh.

8.31. Ngoài việc thu hồi, còn có các hành động giảm nguy cơ tiềm ẩn khác có thể tính đến để quản lý các rủi ro gây nên bởi các khiếm khuyết về chất lượng. Những hành động như vậy có thể bao gồm việc thông báo cảnh báo cho các chuyên gia chăm sóc sức khoẻ có liên quan đang sử dụng sản phẩm bị lỗi. Các hành động này nên được xem xét theo từng trường hợp và thảo luận với các cơ quan chức năng liên quan.

Chương IX
TỰ THANH TRA

Nguyên tắc

Phải tiến hành tự thanh tra để giám sát việc thực hiện và tuân thủ nguyên tắc Thực hành Tốt Sản xuất và để đưa ra các biện pháp khắc phục cần thiết.

9.1. Phải kiểm tra định kỳ các vấn đề: nhân sự, nhà xưởng, thiết bị, hồ sơ tài liệu, sản xuất, kiểm tra chất lượng, phân phối sản phẩm, kế hoạch giải quyết các khiếu nại và thu hồi và, tự thanh tra, theo một chương trình được sắp đặt trước nhằm kiểm tra sự phù hợp của chúng với các nguyên tắc đảm bảo chất lượng.

9.2. Tự thanh tra phải được những người có thẩm quyền được chỉ định trong công ty tiến hành một cách độc lập và chi tiết. Việc kiểm tra độc lập của các chuyên gia bên ngoài cũng có thể hữu ích.

9.3. Tất cả các đợt tự thanh tra phải được ghi chép. Các báo cáo phải bao gồm tất cả các quan sát được thực hiện trong quá trình thanh tra, và đề xuất các biện pháp khắc phục, nếu thích hợp. Báo cáo về các biện pháp thực hiện sau đó cũng phải được lưu trữ.

PHẦN II.
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC – CÁC YÊU CẦU CƠ BẢN ĐỐI VỚI DƯỢC CHẤT

(Xem Thực hành tốt sản xuất nguyên liệu làm thuốc – Các yêu cầu cơ bản đối với dược chất của Hệ thống thanh tra dược phẩm – Phần II Phụ lục III)

Phụ lục V

NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC DƯỢC LIỆU CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI

(Kèm theo Thông tư số /2025/TT-BYT ngày tháng năm 2025 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Chương I GIẢI THÍCH TỪ NGỮ.....2

Chương II HỆ THỐNG CHẤT LƯỢNG.....2

Chương III NHÂN SỰ VÀ ĐÀO TẠO.....8

Chương IV NHÀ XƯỞNG.....12

Chương V THIẾT BỊ VÀ HỆ THỐNG.....19

Chương VI NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ DƯỢC LIỆU.....21

Chương VII VỆ SINH VÀ ĐIỀU KIỆN VỆ SINH.....27

Chương VIII SẢN XUẤT.....29

Chương IX HỒ SƠ TÀI LIỆU.....34

Chương X KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG.....42

Chương XI ĐÁNH GIÁ VÀ THẨM ĐỊNH.....47

Chương XII SẢN XUẤT VÀ KIỂM NGHIỆM THEO HỢP ĐỒNG.....48

Chương XIII KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM.....50

Chương XIV TỰ THANH TRA.....53

Trong sản xuất thuốc dược liệu, dược liệu là nguyên liệu có nguồn gốc tự nhiên từ thực vật, động vật hay khoáng vật, có bản chất phức tạp, chất lượng không đồng nhất, kém ổn định và có xu hướng dễ bị nhiễm khuẩn, bị hư hỏng trong quá trình chế biến, bảo quản. Do vậy, việc kiểm soát toàn bộ quá trình sản xuất từ nguyên liệu đầu vào, bảo quản, sơ chế, chế biến dược liệu đến sản xuất thuốc thành phẩm là rất cần thiết để đảm bảo chất lượng của sản phẩm; nếu chỉ căn cứ vào kết quả kiểm nghiệm thuốc thành phẩm không đủ để khẳng định về chất lượng thuốc.

Vì vậy, các yêu cầu về Thực hành tốt sản xuất thuốc nêu dưới đây phải được áp dụng và tuân thủ nghiêm túc, đầy đủ.

Chương I
GIẢI THÍCH TỪ NGỮ

Các định nghĩa nêu ra dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ sử dụng trong hướng dẫn này. Chúng có thể có các nghĩa khác nếu được dùng trong các hoàn cảnh khác.

1.1. *Lô* là một lượng xác định nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói, hoặc sản phẩm được chế biến trong một quy trình đơn lẻ hoặc một loạt các quy trình và có tính đồng nhất.

1.2. *Lô dược liệu* là một lượng xác định dược liệu có cùng nguồn gốc, địa bàn thu hái, được thu hái, sơ chế, chế biến theo một quy trình đơn lẻ hoặc một loạt các quy trình trong một khoảng thời gian xác định và có tính đồng nhất.

1.3. *Số lô sản xuất* là ký hiệu bằng số hoặc bằng chữ, hoặc kết hợp cả số và chữ nhằm nhận biết lô thuốc và cho phép truy xét toàn bộ lai lịch của một lô thuốc duy nhất bao gồm tất cả các công đoạn của quá trình sản xuất, kiểm tra chất lượng và phân phối lô thuốc đó.

Chương II
HỆ THỐNG CHẤT LƯỢNG

2.1. Nguyên tắc

2.1.1. Cơ sở sản xuất thuốc phải chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm và phải đảm bảo rằng sản phẩm đáp ứng mục đích sử dụng, theo đúng quy định của giấy phép lưu hành và tránh mọi nguy cơ cho người sử dụng khi sử dụng sản phẩm không an toàn, kém chất lượng hoặc kém hiệu quả. Việc đạt được mục tiêu chất lượng này là trách nhiệm của Ban lãnh đạo của doanh nghiệp, đòi hỏi

sự tham gia và cam kết của nhân viên ở nhiều phòng ban khác nhau và ở tất cả các cấp trong doanh nghiệp, kể cả các nhà cung cấp và nhà phân phối của doanh nghiệp. Để đạt được mục tiêu chất lượng tin cậy phải có 1 hệ thống chất lượng dược phẩm (PQS) được thiết kế toàn diện và được áp dụng một cách đúng đắn, kết hợp chặt chẽ với việc áp dụng nguyên tắc Thực hành tốt sản xuất (GMP) và quản lý rủi ro (QRM).

2.1.2. Ban lãnh đạo có trách nhiệm cao nhất cho việc đảm bảo có sẵn hệ thống chất lượng dược phẩm hiệu quả, nguồn nhân lực phù hợp, với vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền được quy định, thông báo và áp dụng trong toàn bộ tổ chức. Ban lãnh đạo phải tham gia tích cực và đảm bảo sự hỗ trợ cũng như cam kết của nhân viên ở tất cả các cấp và các bộ phận thuộc cơ sở trong việc tham gia hệ thống chất lượng dược phẩm PQS.

2.1.3. Quản lý chất lượng là một khái niệm rộng bao trùm tất cả những vấn đề có ảnh hưởng chung hoặc riêng biệt tới chất lượng một sản phẩm. Đó là toàn bộ các kế hoạch được sắp xếp nhằm đảm bảo các sản phẩm có chất lượng đáp ứng với mục đích sử dụng của chúng. Vì thế, quản lý chất lượng kết hợp cả GMP với các yếu tố khác, kể cả các yếu tố nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này, ví dụ như thiết kế và phát triển sản phẩm.

2.1.4. Thực hành tốt sản xuất áp dụng đối với tất cả các giai đoạn của vòng đời sản phẩm (life cycle) từ sản xuất các sản phẩm nghiên cứu, chuyển giao công nghệ, sản xuất thương mại cho đến khi ngừng sản xuất sản phẩm. Hệ thống chất lượng dược phẩm có thể mở rộng đến giai đoạn phát triển sản phẩm và phải tạo thuận lợi cho việc đổi mới, cải tiến liên tục và tăng cường sự liên kết giữa việc phát triển sản phẩm với các hoạt động sản xuất. Tất cả các bộ phận của hệ thống chất lượng dược phẩm phải có đủ nguồn lực, được duy trì liên tục, bao gồm cả việc được đảm bảo có đủ nhân viên có năng lực, nhà xưởng, trang thiết bị và cơ sở vật chất phù hợp.

2.2. Hệ thống chất lượng

2.2.1. Hoạt động quản lý chất lượng phải được xác định là một phần trong chức năng quản lý, đóng vai trò thiết lập và thực hiện chính sách chất lượng, là dự định và định hướng tổng thể của cơ sở đối với vấn đề chất lượng và phải được phê duyệt bởi người lãnh đạo cao nhất của cơ sở. Những yếu tố cơ bản trong quản lý chất lượng gồm có:

- Một cơ sở hạ tầng hay một hệ thống chất lượng phù hợp, bao gồm cơ cấu tổ chức, các quy trình thao tác, quy trình chế biến và nguồn lực;

- Các hoạt động có tính hệ thống cần thiết để đảm bảo sản phẩm sẽ đáp ứng các yêu cầu nhất định về chất lượng.

2.2.2. Hệ thống chất lượng phù hợp cho sản xuất thuốc dược liệu phải đảm bảo:

a) Việc sản xuất sản phẩm đạt được thông qua quá trình thiết kế, thẩm định, lập kế hoạch, thực hiện, duy trì và cải tiến liên tục hệ thống cho phép cung cấp ổn định các sản phẩm đạt chất lượng theo quy định;

b) Kiến thức về sản phẩm và quá trình phải được quản lý xuyên suốt vòng đời sản phẩm;

c) Sản phẩm phải được thiết kế và phát triển theo cách thức nhằm đảm bảo đáp ứng được các yêu cầu của GMP và các nguyên tắc có liên quan khác, ví dụ như Thực hành tốt phòng thí nghiệm (GLP) và Thực hành tốt thử lâm sàng (GCP);

d) Các thao tác sản xuất, kiểm tra chất lượng và các yêu cầu của GMP phải được mô tả rõ ràng dưới dạng văn bản và phải được thông qua để áp dụng;

e) Trách nhiệm quản lý được nêu rõ ràng trong các bản mô tả công việc;

f) Có các kế hoạch cho sản xuất, cung ứng, sử dụng đúng loại nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói, lựa chọn và đánh giá nhà cung cấp để khẳng định rằng mỗi lần cung cấp đều đúng loại nguyên liệu từ nhà cung cấp đã được phê duyệt;

g) Tất cả các bước kiểm tra cần thiết đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và sản phẩm chờ đóng gói, cũng như kiểm tra khác trong quá trình sản xuất, hiệu chuẩn và thẩm định phải được thực hiện;

h) Thành phẩm được sản xuất và kiểm tra đúng theo các quy trình đã xác định;

i) Sản phẩm không được bán hay cung cấp trước khi người được uỷ quyền chứng nhận mỗi lô sản phẩm đã được sản xuất và kiểm nghiệm theo đúng các yêu cầu nêu trong giấy phép lưu hành và các quy định khác có liên quan đến việc sản xuất, kiểm tra chất lượng và xuất xưởng lô dược phẩm;

j) Có các biện pháp để đảm bảo việc quản lý các hoạt động thuê bên ngoài;

k) Có các biện pháp thỏa đáng để đảm bảo sản phẩm được bảo quản, phân phối và sau đó là quản lý/xử lý sao cho chất lượng sản phẩm được duy trì trong suốt tuổi thọ của sản phẩm;

l) Có một quy trình tự thanh tra và/hoặc kiểm tra về chất lượng để thường xuyên đánh giá hiệu quả và tính phù hợp của hệ thống PQS;

m) Sản phẩm và các quá trình phải được theo dõi, kết quả của hoạt động theo dõi phải được được xem xét trong quá trình xuất xưởng lô, trong việc điều tra các sai lệch, cùng với việc xem xét đưa ra các hành động phòng ngừa để tránh các sai lệch có thể xảy ra trong tương lai;

n) Phải đặt ra kế hoạch cho việc đánh giá và phê duyệt trước khi thực hiện các thay đổi đã định trước, lưu ý việc thông báo cho cơ quan quản lý. Sau khi thực hiện bất kỳ sự thay đổi nào, phải đánh giá để đảm bảo rằng mục tiêu chất lượng vẫn được đáp ứng và không có bất kỳ ảnh hưởng tiêu cực nào đến chất lượng sản phẩm.

o) Phải thường xuyên rà soát về chất lượng dược phẩm với mục đích khẳng định tính ổn định của quy trình và xác định những gì cần được cải tiến;

p) Phải thiết lập và duy trì tình trạng được kiểm soát bằng cách phát triển và sử dụng một hệ thống theo dõi và kiểm soát có hiệu quả đối với hiệu năng của quy trình và chất lượng sản phẩm;

q) Phải tạo điều kiện thuận lợi cho việc cải tiến liên tục thông qua việc áp dụng nâng cao chất lượng phù hợp với quy trình và kiến thức hiểu biết về sản phẩm;

r) Phải có hệ thống quản lý rủi ro về chất lượng (QRM);

s) Các sai lệch, các sản phẩm nghi ngờ bị lỗi và các vấn đề khác phải được báo cáo, điều tra và ghi vào hồ sơ. Phải áp dụng việc phân tích tìm nguyên nhân trong quá trình điều tra này. Nguyên nhân có khả năng cao nhất phải được xác định và các hành động khắc phục và/hoặc hành động phòng ngừa (CAPAs) phải được thiết lập à thực hiện. Hiệu quả của các hành động khắc phục phòng ngừa phải được theo dõi, đánh giá.

2.2.3. Việc đánh giá hệ thống quản lý phải được thực hiện định kỳ, với sự tham gia của người quản lý, với các hoạt động của hệ thống chất lượng để xác định cách thức cải tiến liên tục sản phẩm, quy trình và chính hệ thống chất lượng. Việc đánh giá phải được thực hiện định kỳ ít nhất hàng năm.

2.2.4. Hệ thống chất lượng phải được xác định và lập thành văn bản. Phải thiết lập sổ tay chất lượng hoặc tài liệu tương đương mô tả hệ thống quản lý chất lượng trong đó có quy định về trách nhiệm quản lý.

2.3. Thực hành tốt sản xuất thuốc dược liệu

"Thực hành tốt sản xuất thuốc dược liệu" (GMP) là một phần của đảm bảo chất lượng, giúp đảm bảo rằng sản phẩm được sản xuất một cách đồng nhất và được kiểm soát theo đúng các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng của chúng cũng như theo đúng các quy định của giấy phép lưu hành. Các nguyên tắc GMP phải đảm bảo việc tránh các nguy cơ nhiễm chéo và nhầm lẫn trong sản xuất.

GMP áp dụng cho các giai đoạn của chu kỳ sản phẩm từ khi sản xuất các sản phẩm nghiên cứu, chuyển giao công nghệ, sản xuất thương mại đến khi sản phẩm ngừng sản xuất. Hệ thống chất lượng có thể mở rộng chu kỳ phát triển sản

phẩm và tạo điều kiện phát triển và đổi mới liên tục, tăng cường mối liên hệ giữa phát triển sản phẩm và hoạt động sản xuất.

Việc thực hiện GMP phải đảm bảo các yêu cầu:

2.3.1. Các bước quan trọng trong quá trình sản xuất và sự thay đổi quy trình phải được thẩm định;

2.3.2. Có tất cả các yêu cầu cần thiết cho GMP, bao gồm:

- Nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và được đào tạo;
- Đủ nhà xưởng và không gian;
- Thiết bị và dịch vụ phù hợp;
- Đúng chủng loại nguyên vật liệu, bao bì, nhãn mác;
- Các quy trình và hướng dẫn được phê duyệt;
- Bảo quản và vận chuyển phù hợp;

2.3.3. Các hướng dẫn và quy trình được viết dưới dạng văn bản có cấu trúc rõ ràng, ngôn ngữ dễ hiểu, áp dụng được đối với từng trang thiết bị được cung cấp;

2.3.4. Những người vận hành được đào tạo để thực hiện chính xác quy trình;

2.3.5. Hồ sơ quá trình sản xuất phải được ghi chép lại đảm bảo rằng tất cả các bước quy định của quy trình sản xuất và hướng dẫn đều được thực hiện và số lượng cũng như chất lượng đạt yêu cầu. Bất cứ sai lệch đáng kể nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra;

2.3.6. Hồ sơ sản xuất cũng ghi lại việc sản xuất và phân phối giúp cho việc tra cứu lại toàn bộ lịch sử của một lô sản phẩm vàphải được lưu giữ theo mẫu đảm bảo dễ hiểu và dễ tiếp cận;

2.3.7. Việc phân phối sản phẩm phải hạn chế tối đa bất cứ nguy cơ nào đối với chất lượng;

2.3.8. Phải có sẵn hệ thống để thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào, từ cơ sở bán lẻ hay nhà cung cấp;

2.3.9. Những khiếu nại về các sản phẩm đang lưu hành trên thị trường phải được kiểm tra, phải điều tra nguyên nhân và có biện pháp phù hợp để tránh tái diễn tình trạng sai sót về chất lượng.

2.4. Quản lý rủi ro về chất lượng

2.6.1. Quản lý rủi ro về chất lượng là quá trình đánh giá, kiểm soát, cung cấp thông tin và xem xét một cách có hệ thống các nguy cơ đối với chất lượng của các sản phẩm thuốc. Quản lý rủi ro có thể được thực hiện theo cả cách chủ động/tiên lượng và hồi cứu.

2.6.2. Quản lý rủi ro về chất lượng phải đảm bảo:

a) Đánh giá các nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm dựa trên kiến thức khoa học, kinh nghiệm trong sản xuất và các liên quan đến việc bảo vệ người bệnh;

b) Mức độ triển khai, cách thức và hồ sơ tài liệu của hệ thống QRM phải tương ứng với mức độ rủi ro.

2.5. Đánh giá chất lượng sản phẩm

2.5.1. Phải định kỳ thực hiện việc đánh giá chất lượng các sản phẩm đã được cấp phép lưu hành và sản xuất để khẳng định sự phù hợp của quy trình , sự phù hợp của các tiêu chuẩn chất lượng của cả nguyên liệu ban đầu và thành phẩm, định hướng và xác định cải tiến sản phẩm và quy trình. Việc đánh giá chất lượng sản phẩm phải tính đến các lần đánh giá trước đó và được thực hiện, lưu hồ sơ tài liệu hàng năm và phải bao gồm ít nhất những nội dung sau:

a) Tổng hợp và đánh giá về chất lượng và nguồn gốc của các nguyên liệu đầu vào và các nguyên vật liệu đóng gói, đặc biệt là các nguyên liệu mua từ nhà cung cấp mới;

b) Tổng hợp và đánh giá về việc kiểm soát chất lượng trong quá trình sản xuất và các kết quả chất lượng của thành phẩm;

c) Tổng hợp về tất cả các lô không đạt chất lượng theo tiêu chuẩn quy định và việc điều tra;

d) Tổng hợp và đánh giá về tất cả các sai sót lớn hoặc những việc không phù hợp, quá trình tìm hiểu các yếu tố liên quan, và hiệu quả đạt được của hoạt động khắc phục và phòng ngừa đã thực hiện;

e) Tổng hợp và đánh giá về tất cả những thay đổi trong quá trình sản xuất hoặc phương pháp kiểm nghiệm;

g) Tổng hợp và đánh giá về tất cả các giấy phép lưu hành sản phẩm đã xin cấp/được cấp/không được cấp số đăng ký, bao gồm cả các sản phẩm xuất khẩu;

h) Tổng hợp và đánh giá về kết quả của chương trình theo dõi độ ổn định của thuốc và bất kỳ xu hướng bất lợi nào;

i) Tổng hợp và đánh giá về các lần trả lại hàng, khiếu nại và thu hồi liên quan đến chất lượng sản phẩm và việc điều tra nguyên nhân đã thực hiện vào thời gian đó;

k) Tổng hợp và đánh giá về sự phù hợp của các hành động khắc phục liên quan đến thiết bị và của quá trình sản xuất sản phẩm trước đó;

l) Tổng hợp và đánh giá về tình trạng chất lượng các máy móc và thiết bị, hệ thốngphụ trợ liên quan, ví dụ như hệ thống HVAC, nước, khí nén và báo cáo kết quả;

m) Tổng hợp các cam kết về kỹ thuật để đảm bảo rằng các cam kết này được cập nhật;

n) Với các sản phẩm mới hoặc sản phẩm có sự thay đổi đăng ký lưu hành, phải xem xét việc thực hiện các cam kết sau bán hàng.

o) Rà soát và đánh giá các hồ sơ tài liệu về sản xuất có liên quan và việc đánh giá những sai lệch so với quy trình quy định.

2.5.2. Nhà sản xuất và người sở hữu giấy phép lưu hành (nếu khác nhau), phải đánh giá các báo cáo tổng hợp, và đánh giá xem các hành động khắc phục phòng ngừa hay phương thức thẩm định cần thực hiện theo yêu cầu của hệ thống chất lượng. Các hành động khắc phục phòng ngừa phải hoàn thành kịp thời và có hiệu quả theo quy trình quy định. Phải có quy trình quản lý liên tục và xem xét các hoạt động này, tính hiệu quả của các quy trình này phải được khẳng định trong quá trình tự kiểm tra. Đánh giá chất lượng có thể được phân nhóm theo loại sản phẩm, ví dụ dạng bào chế dạng rắn, dạng lỏng, các sản phẩm đường uống, dùng ngoài…. Trường hợp chủ sở hữu giấy phép lưu hành không phải là nhà sản xuất, phải có văn bản thỏa thuận về kỹ thuật giữa các bên trong đó xác định rõ trách nhiệm của mỗi bên đối với việc đánh giá chất lượng. Người có thẩm quyền chứng nhận lô xuất xưởng cùng với người sở hữu giấy phép lưu hành phải đảm bảo rằng việc xem xét đánh giá chất lượng được thực hiện kịp thời và chính xác.

Chương III
NHÂN SỰ VÀ ĐÀO TẠO

3.1. Nguyên tắc

Việc thiết lập và duy trì một hệ thống đảm bảo chất lượng đạt yêu cầu và tính chính xác của việc sản xuất cũng như kiểm tra chất lượng dược phẩm và hoạt chất phụ thuộc vào yếu tố con người. Vì vậy, phải có đủ nhân viên có trình độ để thực hiện tất cả các công việc thuộc phạm vi trách nhiệm của nhà sản xuất. Phải xác định rõ trách nhiệm của từng cá nhân, trách nhiệm này phải được cá nhân có liên quan hiểu rõ và được ghi lại trong bản mô tả công việc.

3.2. Quy định chung

3.2.1. Nhà sản xuất phải có đủ nhân viên có trình độ chuyên môn cũng như kinh nghiệm thực tế cần thiết. Trách nhiệm giao cho mỗi cá nhân không nên quá nhiều có thể dẫn đến nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm.

3.2.2. Tất cả các cán bộ có trách nhiệm đều phải có bản mô tả công việc cụ thể và phải được giao quyền thích hợp để thực hiện các trách nhiệm đó. Người đứng đầu có thể ủy quyền các nhiệm vụ cho cấp dưới có trình độ đạt yêu cầu. Không nên có những khoảng trống cũng như sự chồng chéo thiếu lý giải về

trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng GMP. Nhà sản xuất phải có sơ đồ tổ chức.

3.2.3. Tất cả nhân viên đều phải nắm rõ các nguyên tắc GMP liên quan đến công việc và phải được đào tạo ban đầu cũng như đào tạo liên tục các nội dung liên quan đến công việc , kể cả về các hướng dẫn vệ sinh. Tất cả nhân viên đều phải được khuyến khích việc xây dựng và duy trì các tiêu chuẩn chất lượng cao.

3.2.4. Phải tiến hành các biện pháp phòng ngừa người không có nhiệm vụ ra vào khu vực sản xuất, bảo quản và kiểm tra chất lượng. Những nhân viên không làm việc ở những khu vực này không được sử dụng những khu vực này như lối đi.

3.3. Nhân sự chủ chốt

3.3.1. Các nhân sự chủ chốt bao gồm Trưởng bộ phận sản xuất, Trưởng bộ phận chất lượng và người được ủy quyền. Bộ phận chất lượng điển hình bao gồm các đơn vị có chức năng đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng. Trong một số trường hợp, các đơn vị này có thể được kết hợp lại thành một đơn vị chức năng. Người được ủy quyền có thể chịu trách nhiệm đối với một hoặc nhiều đơn vị chất lượng này. Các nhân sự chủ chốt phải làm việc toàn thời gian. Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng phải độc lập với nhau. Có thể ủy quyền một số công việc cho các nhân viên cấp dưới, tuy nhiên người ủy quyền vẫn phải chịu trách nhiệm.

3.3.2. Nhân sự chủ chốt chịu trách nhiệm giám sát bộ phận sản xuất và bộ phận chất lượng phải có trình độ chuyên môn khoa học và kinh nghiệm đạt yêu cầu theo quy định. Chuyên ngành đào tạo của họ nên bao gồm ngành học kết hợp giữa:

a) hóa học (hóa phân tích hoặc hóa hữu cơ) hoặc hóa sinh;
b) kỹ thuật hóa học;
c) vi sinh;
d) khoa học và công nghệ về dược;
e) dược lý và độc chất học;
f) sinh lý học;
g) thực vật học;
h) y học cổ truyền
i) các khoa học khác có liên quan.

Nhân sự chủ chốt phải có đủ kinh nghiệm thực tế trong sản xuất và đảm bảo chất lượng dược phẩm. Các nhân sự này phải có giai đoạn chuẩn bị thực hiện chức năng, nhiệm vụ dưới sự hướng dẫn chuyên môn của chuyên gia. Trình độ chuyên môn và kinh nghiệm thực tế của chuyên gia phải đảm bảo thực hiện

đánh giá chuyên môn độc lập, dựa trên việc áp dụng các nguyên tắc khoa học và sự hiểu biết về các vấn đề thực tế xảy ra trong sản xuất và kiểm tra chất lượng .

3.3.3. Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng phảichia sẻ, phối hợp một số nhiệm vụ, trách nhiệm liên quan đến chất lượng. Bao gồm:

a) Phê chuẩn các quy trình và các tài liệu khác, bao gồm cả việc sửa đổi chúng;

b) Theo dõi và kiểm soát điều kiện môi trường sản xuất;

c) Vệ sinh nhà máy;

d) Thẩm định quy trình và hiệu chuẩn các thiết bị phân tích;

đ) Đào tạo, bao gồm việc áp dụng và các nguyên tắc của QA;

e) Phê duyệt và theo dõi các nhà cung cấp nguyên liệu;

g) Phê duyệt và theo dõi các nhà sản xuất theo hợp đồng;

h) Thiết lập và theo dõi điều kiện bảo quản các nguyên liệu và thành phẩm;

i) Thực hiện và đánh giá việc kiểm tra trong quá trình;

k) Lưu giữ hồ sơ;

l) Theo dõi sự tuân thủ các yêu cầu của GMP;

m) Thanh tra, điều tra và lấy mẫu để theo dõi các yếu tố có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.

3.3.4. Trưởng bộ phận sản xuất có những trách nhiệm sau:

a) Đảm bảo sản phẩm được sản xuất và bảo quản theo đúng hồ sơ tài liệu để có được chất lượng đạt yêu cầu;

b) Phê duyệt các hướng dẫn liên quan đến thao tác sản xuất, kể cả các kiểm tra trong quá trình sản xuất, và đảm bảo được thực hiện một cách nghiêm ngặt;

c) Đảm bảo hồ sơ sản xuất được đánh giá và ký bởi người được giao nhiệm vụ này;

d) Kiểm tra việc bảo trì cơ sở, nhà xưởng và máy móc thiết bị liên quan đến sản xuất;

đ) Đảm bảo việc thẩm định quy trình sản xuất, hiệu chuẩn các thiết bị kiểm soát đã được thực hiện, ghi chép lại trong hồ sơ và có báo cáo;

e) Đảm bảo thực hiện việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên sản xuất và việc đào tạo được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu.

3.3.5. Trưởng bộ phận chất lượng có các trách nhiệm sau đây:

a) Chấp nhận hoặc loại bỏ các nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm so với tiêu chuẩn chất lượng của chúng;

b) Đánh giá hồ sơ lô sản xuất;

c) Đảm bảo tất cả các thử nghiệm cần thiết được thực hiện;

d) Phê duyệt các hướng dẫn lấy mẫu, tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp thử và các quy trình kiểm tra chất lượng khác;

đ) Phê duyệt và theo dõi việc thực hiện các thử nghiệm theo hợp đồng;

e) Kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở, nhà xưởng, trang thiết bị;

g) Đảm bảo việc thẩm định phù hợp, bao gồm cả thẩm định các quy trình phân tích, và hiệu chuẩn các thiết bị phân tích được thực hiện;

h) Đảm bảo việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục các nhân viên bộ phận chất lượng được thực hiện và đáp ứng với yêu cầu công việc;

i) Xây dựng, thực hiện và duy trì hệ thống chất lượng;

k) Giám sát việc đánh giá nội bộ hoặc tự thanh tra;

l) Tham gia đánh giá bên ngoài (đánh giá nhà cung cấp);

m) Tham gia các chương trình thẩm định.

3.3.6. Người được uỷ quyền chịu trách nhiệm tuân thủ các quy định chuyên môn và quản lý liên quan đến chất lượng thành phẩm và chịu trách nhiệm phê duyệt cho xuất thành phẩm ra thị trường.

3.3.7. Đánh giá thành phẩm phải xem xét đến tất cả các yếu tố liên quan, bao gồm các điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất, hồ sơ sản xuất (kể cả việc đóng gói), sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm, và việc đánh giá đồ bao gói cuối cùng.

3.3.8. Không lô sản phẩm nào được phép xuất xưởng để bán hay cung cấp trước khi có chứng nhận của người có thẩm quyền.

3.3.9. Người có thẩm quyền phê duyệt xuất xưởng lô phải luôn đảm bảo những yêu cầu sau đây được đáp ứng:

a) các yêu cầu trong giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất sản phẩm đều được đáp ứng đối với lô sản phẩm có liên quan;

b) các nguyên tắc và hướng dẫn GMP, được đề cập đến trong các hướng dẫn do WHO ban hành đều được thực hiện;

c) các quy trình sản xuất và kiểm nghiệm quan trọng đều đã được thẩm định;

d) tất cả các biện pháp kiểm tra và kiểm soát đều đã được thực hiện, có tính đến điều kiện sản xuất và hồ sơ sản xuất;

e) bất kỳ thay đổi đã định trước hoặc sai lệch nào trong sản xuất hoặc trong kiểm tra chất lượng đều phải báo cáo theo một hệ thống báo cáo được xác lập trước khi cho xuất bất kỳ sản phẩm nào. Những thay đổi như vậy có thể phải thông báo, và phải được phê duyệt bởi cơ quan quản lý dược;

f) các hoạt động lấy mẫu, thanh tra, kiểm nghiệm hay kiểm tra bổ sung nào đã được thực hiện hoặc triển khai đối với trường hợp có thay đổi hay có các sai lệch;

g) tất cả hồ sơ sản xuất và kiểm tra chất lượng đều đã được hoàn tất và được thông qua bởi các cán bộ giám sát được đào tạo phù hợp;

h) các biện pháp kiểm tra, tự thanh tra và kiểm tra tại chỗ phù hợp đều được thực hiện bởi các nhân viên có kinh nghiệm và được đào tạo thích hợp;

i) trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng đã chấp nhận lô;

j) tất cả các yếu tố có liên quan đều đã được cân nhắc, kể cả các yếu tố không liên quan trực tiếp đến lô đang được xem xét (ví dụ việc chia nhỏ các lô từ một lượng đầu vào chung, những yếu tố liên quan đến quá trình sản xuất liên tục).

3.3.10. Chức năng phê duyệt cho xuất xưởng một lô thành phẩm hoặc một sản phẩm có thể được giao cho một người được chỉ định có trình độ và kinh nghiệm phù hợp, người này sẽ xuất sản phẩm theo đúng quy trình đã được phê duyệt. Điều này thường được thực hiện bởi bộ phận đảm bảo chất lượng thông qua việc rà soát hồ sơ lô.

Chương IV
NHÀ XƯỞNG

4.1. Vị trí và thiết kế

4.1.1. Nhà xưởng sản xuất thuốc dược liệu phải có quy mô, vị trí, được thiết kế, xây dựng thuận tiện cho việc vận hành, vệ sinh và bảo dưỡng, phù hợp với các thao tác trong quá trình sản xuất và phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở.

4.1.2. Vị trí nhà xưởng phải thích hợp sao cho tránh bị nhiễm bẩn từ môi trường xung quanh như không khí, đất, nguồn nước ô nhiễm hay từ các hoạt động khác gần đó; phải đảm bảo tránh các tác động của thời tiết, lũ lụt, rạn nứt nền nhà và tránh được sự xâm nhập hay trú ngụ của sâu bọ, động vật gặm nhấm, chim, côn trùng hoặc động vật khác. Nhà xưởng và khu vực xung quanh nhà xưởng phải được duy trì sạch sẽ và ngăn nắp.

4.1.3. Nhà xưởng phải được thiết kế đảm bảo bố trí đầy đủ các khu vực riêng biệt để có thể tránh được nguy cơ nhầm lẫn, sự nhiễm chéo và các sai sót khác gây ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm. Mặt bằng bố trí nhà xưởng phải đảm bảo:

a) Phù hợp với các hoạt động sản xuất khác thực hiện tại cơ sở đó hay của cơ sở lân cận;

b) Không gian đủ rộng cho phép việc sắp đặt thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, thích hợp với hoạt động, trình tự công việc, đảm bảo việc trao đổi công việc và giám sát có hiệu quả cũng như tránh việc tập trung quá đông hay lộn xộn;

c) Hạn chế sự ra vào của những người không có nhiệm vụ, không sử dụng khu vực sản xuất thành đường đi của nhân viên, chứa nguyên vật liệu hoặc để tồn trữ các vật liệu khác trong quá trình sản xuất.

d) Tránh được nguy cơ nhầm lẫn giữa các sản phẩm, giữa các thành phần, khả năng nhiễm chéo bởi các chất khác và nguy cơ bỏ sót công đoạn sản xuất;

4.1.4. Các hoạt động liên quan khác có thể được bố trí riêng biệt tại các tòa nhà hoặc bố trí cùng tòa nhà với sự ngăn cách phù hợp nhưng phải đảm bảo:

a) Khu vực thực hiện giai đoạn cuối cùng của thay trang phục lao động trước khi đi vào sản xuất phải gắn liền và có cùng cấp sạch với khu vực sản xuất;

b) Không bố trí nhà vệ sinh, phòng nghỉ ngơi và giải lao trong khu vực sản xuất;

c) Khu vực kiểm tra chất lượng phải được bố trí riêng biệt với khu vực sản xuất. Việc kiểm soát trong quá trình được phép thực hiện trong khu vực sản xuất nhưng không được ảnh hưởng hoặc gây nguy cơ cho quá trình sản xuất;

d) Bộ phận bảo trì nên tách biệt khỏi khu vực sản xuất, kiểm nghiệm. Trang thiết bị hay dụng cụ bảo trì để trong khu vực sản xuất phải được giữ trong phòng hay tủ có khóa để sử dụng cho việc này.

4.2. Kho bảo quản

4.2.1. Kho bảo quản phải đủ rộng, phù hợp với quy mô sản xuất, có đủ ánh sáng, điều kiện thông gió tốt, được trang bị và sắp xếp hợp lý đảm bảo khô ráo, sạch sẽ và duy trì nhiệt độ, độ ẩm phù hợp.

4.2.2. Việc thiết kế khu vực bảo quản phải đảm bảo phòng chống được sự xâm nhập của côn trùng, các loài gặm nhấm và các động vật khác, phải có biện pháp ngăn ngừa khả năng lan truyền các động vật, vi sinh vật theo vào cùng dược liệu nhằm tránh quá trình lên men, nấm mốc phát triển và ngăn ngừa sự nhiễm chéo.

4.2.3. Khu vực bảo quản phải duy trì ở nhiệt độ, độ ẩm phù hợp với đối tượng bảo quản hoặc theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Việc bố trí giá, kệ phải đảm bảo không khí có thể lưu thông dễ dàng.

4.2.4. Sự bố trí trong khu vực bảo quản phải đảm bảo phân biệt và cách ly phù hợp đối với dược liệu, nguyên liệu, nguyên liệu bao gói được chấp nhận hay biệt trữ, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm đã được phép xuất xưởng, bị loại bỏ, bị trả về hay sản phẩm bị thu hồi.

Những khu vực có bụi bẩn như các khu sấy khô hoặc xay, phải được cách ly đối với các khu bảo quản.

a) Khu vực nhận và xuất hàng phải bố trí riêng biệt và bảo vệ được nguyên vật liệu và sản phẩm trước thời tiết. Khu vực nhận hàng phải được thiết kế và được trang bị cho phép các thùng nguyên liệu được làm sạch nếu cần thiết trước khi bảo quản.

b) Khu vực biệt trữ nguyên liệu phải được bố trí tách biệt, có biển hiệu rõ ràng và chỉ những người có thẩm quyền mới được ra vào. Khi sử dụng một hệ thống khác để thay thế biệt trữ cơ học thì hệ thống đó phải đảm bảo an toàn ở mức tương đương.

c) Kho dược liệu thô phải được bố trí riêng. Phải có kho riêng biệt trữ dược liệu hư hỏng, loại bỏ, không đạt chất lượng để tránh nhầm lẫn, nhiễm chéo và phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng.

d) Khu vực bảo quản phải đủ rộng, cho phép bảo quản có trật tự các loại nguyên liệu; có sự phân biệt và cách ly phù hợp và cho phép đảo hàng trong kho khi cần thiết.

đ) Phải có khu vực riêng để lấy mẫu nguyên liệu. Việc lấy mẫu dược liệu có thể được thực hiện tại kho. Nếu thao tác lấy mẫu được thực hiện ở ngay khu vực bảo quản thì phải đảm bảo tránh được tạp nhiễm hay nhiễm chéo, lẫn lộn.

4.2.5. Các dược liệu thô có tính độc hoặc dược liệu quý hiếm phải được bảo quản trong bao bì dành riêng hoặc các phòng/khu vực riêng biệt và phải được đánh dấu rõ ràng.

4.2.6. Các chất có yêu cầu bảo quản đặc biệt như dung môi, nguyên liệu dễ cháy, nổ, chất độc và các chất tương tự phải được bảo quản ở kho riêng.

4.3. Khu vực sơ chế/xử lý và chế biến dược liệu

4.3.1. Phải có các khu vực riêng để xử lý, sơ chế/chế biến dược liệu, các khu vực này phải tách biệt với các khu vực sản xuất các thuốc khác. Các khu vực sơ chế/chế biến dược liệu gồm: khu vực xử lý dược liệu thô (loại bỏ tạp chất, đất cát, các bộ phận không dùng đến, rửa dược liệu); khu vực sân phơi (phải phù hợp dược liệu theo yêu cầu và quy mô của cơ sở); khu vực làm tinh sạch, thái, cắt, sấy khô và chế biến dược liệu (sao, tẩm, chế...); khu vực chế biến cao, cốm, bột dược liệu.

4.3.2. Khu vực xử lý dược liệu sau thu hoạch, sân phơi, xưởng chế biến và bảo quản phải được bố trí riêng biệt, thuận chiều, cách ly nhà ăn và các nguồn gây ô nhiễm như phòng vệ sinh, bãi rác, chăn nuôi động vật...

4.3.3. Khu vực phơi, sấy, hong dược liệu phải đảm bảo thông thoáng, có biện pháp chống sự xâm nhập của côn trùng và chim, chuột, thú nuôi, phải được trang bị đầy đủ giá, kệ và các thiết bị làm khô khác.

Không được phơi dược liệu trực tiếp trên nền đất không che phủ. Nếu dùng bề mặt bê tông hay xi măng để phơi thì phải đặt dược liệu trên vải nhựa hoặc tấm trải khác thích hợp.

4.3.4. Khu vực sơ chế/chế biến dược liệu phải dễ vệ sinh, thông thoáng và dễ thao tác, có hệ thống nước sạch đạt tiêu chuẩn tối thiểu nước sinh hoạt để xử lý dược liệu, nước rửa, tráng cuối cùng tối thiểu phải là nước uống được. Nhà xưởng phải kín, phải có các biện pháp để phòng tránh sự xâm nhập của côn trùng, có hệ thống cung cấp khí với cấp lọc phù hợp với yêu cầu của từng loại sản phẩm, quy trình và công đoạn chế biến. Cụ thể đối với các công đoạn:

a) Công đoạn xử lý dược liệu thô (loại bỏ tạp chất, đất cát, các bộ phận không dùng đến, rửa dược liệu): nhà xưởng sạch, dễ vệ sinh, tránh sự tích tụ và phát triển của vi sinh vật. Đường ống thoát nước phải được làm kín, có biện pháp tránh trào ngược.

b) Công đoạn làm tinh sạch, thái, cắt, sấy khô và chế biến dược liệu (hấp hơi, rang, nung, sao, tẩm dược liệu…): nhà xưởng phải kín, dễ vệ sinh, phải được trang bị các thiết bị để thông gió, hút hơi ẩm, làm mát đáp ứng yêu cầu. Phải có biện pháp xử lý bụi phù hợp đối với các công đoạn có sinh bụi như: cắt thái, nghiền dược liệu thô....

c) Công đoạn sản xuất bột dược liệu: Các hoạt động cấp phát, nghiền, trộn và rây bột dược liệu, nguyên liệu thô đã làm sạch để trực tiếp dùng trong bào chế thuốc phải được thực hiện trong nhà xưởng kín, có hệ thống lọc không khí cấp vào và xử lý khí thải/bụi. Cấp sạch môi trường của khu vực xử lý cuối cùng của bán thành phẩm (cao, cốm, bột) phải đảm bảo đáp ứng theo cấp sạch của công đoạn bào chế tiếp theo:

- Trường hợp bột dược liệu sẽ được xử lý nhằm giảm vi sinh trước khi đưa vào bào chế thuốc thành phẩm (hấp, sấy khử trùng...) thì các thao tác này tối thiểu phải được thực hiện trong môi trường nhà xưởng kín (có khí cấp tối thiểu phải lọc qua màng lọc G4).

- Trường hợp bột dược liệu không được xử lý giảm mức nhiễm vi sinh vật trước khi đưa vào bào chế thành phẩm, các thao tác xử lý dược liệu đã làm sạch phải được thực hiện trong môi trường sạch (cấp sạch D/ ISO 8), khí cấp phải được lọc qua màng lọc thích hợp (tối thiểu cấp lọc cuối phải là F8 hoặc H10, tùy theo môi trường bên ngoài).

d) Công đoạn chiết xuất, xử lý cao:

- Trường hợp hệ thống chiết/cô cao là hệ thống kín, nhà xưởng phải đảm bảo cao ráo, sạch sẽ, có biện pháp tránh nhiễm bẩn trong quá trình thao tác chiết xuất. Nếu cao được sử dụng trực tiếp cho việc sản xuất thành phẩm thì công đoạn lấy cao ra khỏi hệ thống chiết phải được thực hiện ở môi trường sạch đáp ứng theo cấp sạch của môi trường sản xuất công đoạn kế tiếp để sản xuất thuốc thành phẩm (tối thiểu phải đạt cấp sạch D/ISO 8).

- Trường hợp hệ thống chiết xuất/ cô cao là hệ thống hở, nhà xưởng phải đảm bảo kín, bề mặt tường, trần, sàn nhẵn, không có khe kẽ, dễ vệ sinh, tránh tích tụ vi sinh và bụi bẩn; không khí cấp vào phải được lọc, hạn chế nhiễm bụi từ bên ngoài; phải có các biện pháp thu gom, xử lý hơi ẩm trong quá trình sản xuất đáp ứng yêu cầu. Công đoạn chiết/cô cao cuối cùng trước khi đưa vào sản xuất thành phẩm phải thực hiện trong môi trường sạch (tối thiểu phải đạt cấp sạch D/ISO 8).

4.4. Khu vực bào chế thành phẩm

4.4.1. Mặt bằng nhà xưởng phải được bố trí sao cho việc sản xuất được thực hiện trong những khu vực tiếp nối nhau, theo một trật tự hợp lý tương ứng với trình tự của các hoạt động sản xuất và tương ứng với mức độ sạch cần thiết.

4.4.2. Điện, ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và việc thông gió phải phù hợp và không ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp tới sản phẩm trong khi sản xuất và bảo quản, hoặc ảnh hưởng đến việc vận hành chính xác của máy móc, thiết bị; phù hợp với các hoạt động trong tòa nhà và với môi trường bên ngoài.

4.4.3. Nhà xưởng phải được thiết kế, xây dựng, bố trí các phòng phù hợp với dây chuyền sản xuất (dạng sản phẩm, công suất dự kiến) và đảm bảo nguyên tắc một chiều đối với việc di chuyển của nguyên liệu, nhân viên, sản phẩm, rác thải nhằm mục đích ngăn ngừa các sản phẩm có thể bị trộn lẫn và/hoặc nhiễm chéo hoặc khi thao tác sản xuất có sinh bụi.

4.4.4. Nhà xưởng phải đảm bảo gọn gàng, sạch sẽ, được bảo trì, bảo dưỡng ở tình trạng tốt và phải được làm vệ sinh và tẩy trùng theo các quy trình chi tiết bằng văn bản, phải lưu hồ sơ về quá trình vệ sinh đối với từng lô sản xuất.

4.4.5. Các ống dẫn, máng đèn và các dịch vụ khác trong khu vực sản xuất phải được lắp đặt sao cho tránh tạo ra các hốc khó làm vệ sinh và việc bảo dưỡng chúng tốt nhất nên nằm ngoài khu vực pha chế.

4.4.6. Đối với các hoạt động, quá trình sản xuất sinh bụi như: lấy mẫu, cân, trộn và các hoạt động liên quan đến nguyên liệu tự nhiên dạng thô phải được giám sát chặt chẽ và có biện pháp nhằm tránh nhiễm chéo chẳng hạn như sử dụng hệ thống hút bụi, có nhà xưởng riêng biệt…

4.4.7. Các phòng trong khu vực sản xuất phải đủ diện tích để thuận lợi cho các thao tác của nhân viên, bảo quản trong quá trình sản xuất, đặt máy móc

thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, sao cho hạn chế tối đa nguy cơ nhầm lẫn giữa các sản phẩm hoặc các thành phần của sản phẩm, tránh nhiễm chéo, và giảm tối đa nguy cơ bỏ sót hoặc áp dụng sai bất kỳ một bước sản xuất hay kiểm tra nào.

4.4.8. Ở các khu vực nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói trực tiếp, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, bề mặt phía trong (tường, sàn nhà, trần nhà) phải nhẵn và không được có các vết nứt hay mối nối hở, không giữ lại hay sinh ra bụi. Sàn và tường nhà khu vực pha chế phải làm bằng vật liệu không thấm nước và rửa được. Tiếp giáp giữa tường và sàn nhà trong khu vực sản xuất phải dễ dàng làm vệ sinh. Phải tránh tạo thành các khe kẽ khó làm vệ sinh và khử trùng.

4.4.9. Nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng, không gian, độ ồn, độ rung… tại các phòng sản xuất phải kiểm soát phù hợp với quy trình sản xuất, các thao tác vận hành thiết bị, tính chịu nhiệt, ẩm của sản phẩm và điều kiện làm việc của nhân viên. Đối với các sản phẩm bị tác động bởi nhiệt độ, độ ẩm, cơ sở phải duy trì điều kiện môi trường phù hợp, tránh ảnh hưởng đến chất lượng (ẩm mốc, giảm độ kết dính hoặc không duy trì được độ kín túi/vỉ) trong quá trình sản xuất.

4.4.10. Phải bố trí phòng bảo quản khuôn, mẫu, các chi tiết thiết bị có thể tháo rời. Phải có ký hiệu nhận biết hoặc mã hóa để tránh nhầm lẫn.

4.4.11. Các khu vực chứa rác thải, xử lý nước thải, bảo quản hóa chất dễ cháy nổ, nhà xe, phòng thay/gửi đồ, quần áo/tư trang cá nhân, phòng vệ sinh, nhà ăn, phòng nghỉ phải bố trí cách biệt khu vực sản xuất, kiểm nghiệm và bảo quản.

4.4.12. Phải tiến hành đánh giá đầy đủ điều kiện sản xuất trước khi đưa vào vận hành và phải thực hiện theo định kỳ.

4.4.13. Phải thường xuyên thực hiện việc bảo trì, bảo dưỡng nhà xưởng. Việc sửa chữa hay hoạt động bảo trì nhà xưởng phải đảm bảo không gây ảnh hưởng xấu, trực tiếp hay gián tiếp đến sản phẩm trong quá trình sản xuất và bảo quản hoặc ảnh hưởng đến độ chính xác của thiết bị.

4.4.14. Các cấp sạch môi trường sản xuất thuốc dược liệu phải được quy định phù hợp với sản phẩm vô trùng hoặc không vô trùng. Nhà xưởng phải có hệ thống cấp khí gắn màng lọc đảm bảo cấp sạch của phòng sản xuất phù hợp với mức độ gây ô nhiễm đến sản phẩm tại nơi diễn ra các thao tác, đặc điểm của từng công đoạn và đặc tính của sản phẩm, mức độ phát sinh bụi và điều kiện làm việc của nhân viên.

a) Đối với sản phẩm không vô trùng:

- Các giai đoạn chế biến sản phẩm mà không có biện pháp hạn chế sự nhiễm vi sinh: thao tác chế biến phải được thực hiện trong môi trường có cấp

sạch tối thiểu là cấp D (ISO 8) với không khí cấp phải được xử lý qua hệ thống màng lọc với lọc cuối tối thiểu phải đạt H10).

- Các giai đoạn chế biến sản phẩm có biện pháp hạn chế sự nhiễm vi sinh như thuốc nước uống có hấp sau khi đóng, cồn thuốc dùng ngoài, cao thuốc dùng ngoài: thao tác chế biến phải được thực hiện trong môi trường có cấp sạch tối thiểu là cấp E (ISO 9) với không khí cấp phải được xử lý qua hệ thống màng lọc với lọc cuối tối thiểu phải đạt F9 hoặc tương đương.

b) Đối với việc sản xuất các sản phẩm vô trùng: Phải đáp ứng theo các nguyên tắc, tiêu chuẩn của việc pha chế thuốc vô trùng theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới bản cập nhật.

4.4.15. Phải thiết lập, thẩm định, đánh giá, theo dõi các thông số của phòng sạch (mức độ nhiễm vi sinh, số lượng tiểu phân, số lần trao đổi không khí, chênh lệch áp suất, nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng, độ ồn…) và duy trì tình trạng phòng sạch theo cấp sạch yêu cầu.

Bảng 1: Giới hạn mức độ ô nhiễm vi sinh vật

Cấp sạch	Lấy mẫu không khí (CFU/m^3)	Đặt đĩa thạch (đường kính 90mm) (CFU/4h)	Đĩa thạch tiếp xúc (đường kính 55mm) (CFU/đĩa)	In găng tay (5 ngón tay) (CFU/găng)
A	< 1	<1	<1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Bảng 2: Phân loại mức độ số lượng tiểu phân trong không khí khu vực sản xuất thuốc

Cấp sạch	Trạng thái nghỉ		Trạng thái hoạt động	
	Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m^3		Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m^3	
	0,5 - 5,0 µm	>5,0 µm	0,5 - 5,0 µm	>5,0 µm
A	3520	20	3520	20
B	35 200	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Không quy định	Không quy định

4.5. Khu vực cân và cấp phát

4.5.1. Việc cân dược liệu có thể được thực hiện ở phòng riêng hoặc khu vực riêng được bố trí trong kho dược liệu.

4.5.2. Việc cân các nguyên liệu ban đầu khác phải thực hiện ở khu cân riêng biệt được thiết kế cho mục đích cân và có cấp sạch phù hợp. Khu vực cân có thể nằm trong khu vực bảo quản nhưng nên thực hiện trong khu vực sản xuất. Nguyên liệu sau khi cân chia lô, phân mẻ phải được bảo quản với các giá kệ, đồ chứa và biện pháp quản lý phù hợp.

4.5.3. Trước khi tiến hành cân, cấp phát phải tiến hành kiểm tra điều kiện môi trường về vệ sinh, nhiệt độ, độ ẩm để đảm bảo khu vực cân, cấp phát đã được vệ sinh sạch sẽ và việc cân, cấp phát phải được thực hiện chính xác. Nhân viên thực hiện phải mang trang phục thích hợp.

4.5.4. Phải có các biện pháp để tránh nhiễm chéo, lẫn lộn trong khi cân. Phải xây dựng quy trình kiểm tra quản lý việc cấp phát dược liệu, nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.

Chương V
THIẾT BỊ VÀ HỆ THỐNG

5.1. Thiết bị

5.1.1. Nhà máy sản xuất phải được trang bị đủ các thiết bị cần thiết phù hợp cho các hoạt động sản xuất các mặt hàng thuốc được phép sản xuất tại cơ sở.

5.1.2. Thiết bị sản xuất phải được thiết kế, lựa chọn, chế tạo, bố trí lắp đặt và bảo dưỡng thích hợp đảm bảo thuận lợi, an toàn khi vận hành, dễ làm vệ sinh; đảm bảo tránh được sự nhiễm chéo, tích tụ bụi và bẩn, tránh được các tác động bất lợi ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm, cụ thể:

a) Phải phù hợp với mục đích sử dụng (các thùng, dụng cụ và đường ống nên làm bằng thép không rỉ);

b) Dễ dàng tháo lắp để vệ sinh và kiểm tra, hoặc chứng minh việc vệ sinh được thực hiện thường xuyên theo quy trình;

c) Làm giảm tối đa nhiễm bẩn, nguy cơ nhầm lẫn hay bỏ sót các bước trong quá trình sản xuất;

d) Lắp đặt có khoảng cách thích hợp với các thiết bị khác để tránh việc lộn xộn, nhiễm chéo và đảm bảo các thao tác trong quá trình sản xuất.

đ) Thiết bị sản xuất phải không có bất kỳ nguy cơ nào đối với chất lượng sản phẩm. Các bộ phận của thiết bị sản xuất tiếp xúc với sản phẩm không được gây phản ứng, sinh ra hay hấp thu các chất ở mức độ có thể ảnh hưởng tới chất

lượng sản phẩm. Hệ thống đường ống cố định (và van) phải được xác định rõ ràng cũng như chỉ rõ dung dịch bên trong.

e) Nên sử dụng các thiết bị kín, trường hợp phải dùng các máy móc thiết bị hở, hoặc khi mở máy móc thiết bị, phải thận trọng để hạn chế tối đa tạp nhiễm.

g) Các thiết bị, vật liệu lọc sử dụng trong quá trình sản xuất phải phù hợp với sản phẩm và dung môi chiết, để tránh việc giải phóng hay hấp thụ các chất không mong muốn có thể ảnh hưởng đến sản phẩm.

h) Thiết bị sấy, rửa và làm vệ sinh phải được lựa chọn và sử dụng sao cho không trở thành nguồn gây tạp nhiễm.

5.1.3. Cân và các thiết bị đo lường sử dụng trong hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng phải có khoảng đo và độ chính xác phù hợp, được hiệu chuẩn theo quy định, kiểm tra và ghi chép định kỳ, thường xuyên, được bảo trì hợp lý. Việc hiệu chuẩn, kiểm tra và bảo trì phải được tiến hành đầy đủ và kết quả phải được ghi chép, lưu giữ.

5.1.4. Phải có các quy trình hướng dẫn việc vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ và đảm bảo các quy trình này được tuân thủ đầy đủ đối với các dụng cụ sử dụng trong quá trình sản xuất, chế biến, đóng gói hay bảo quản. Các thiết bị phải được kiểm tra mức độ sạch trước khi sử dụng. Các đường ống vận chuyển, vòi nước và các sản phẩm đã xử lý phải được làm sạch và vệ sinh theo các quy trình xác định. Việc bảo dưỡng và sửa chữa thiết bị không được gây ra bất kỳ mối nguy cơ nào đối với chất lượng của sản phẩm.

5.1.5. Máy móc và trang thiết bị hỏng, không sử dụng phải được chuyển ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không chuyển ra ngoài được, phải đánh dấu hoặc dán nhãn ghi rõ là thiết bị hỏng, đề phòng vô ý sử dụng.

5.2. Hệ thống phụ trợ

5.2.1. Hệ thống xử lý không khí

a) Phải có hệ thống xử lý không khí tách riêng cho các khu vực sản xuất, bảo quản, kiểm nghiệm, đặc biệt đối với khu vực kiểm nghiệm vi sinh. Hệ thống xử lý không khí với các cấp lọc phù hợp với yêu cầu của hoạt động (sản xuất, kiểm tra chất lượng, bảo quản) và phù hợp với từng công đoạn và từng loại sản phẩm.

b) Hệ thống xử lý không khí phải có công suất đáp ứng yêu cầu và phải được đánh giá thẩm định trước khi đưa vào sử dụng cũng như định kỳ giám sát, theo dõi và phải lưu hồ sơ.

c) Phải định kỳ bảo trì, bảo dưỡng hệ thống xử lý không khí; việc bảo trì, bảo dưỡng phải được ghi lại.

5.2.2. Hệ thống xử lý nước

Tuỳ vào yêu cầu của từng dạng bào chế thuốc, nguồn nước dùng cho mục đích sản xuất phải đạt tiêu chuẩn, cụ thể: Nước rửa dược liệu tối thiểu phải là nước sinh hoạt, nước tráng cuối cùng phải đạt tiêu chuẩn nước ăn uống. Nước sử dụng để chiết cao, sao tẩm, chưng dược liệu tối thiểu phải là nước ăn uống hoặc nước dùng để chiết dược liệu đáp ứng theo Dược điển Châu Âu. Nước sử dụng trong sản xuất các dạng thành phẩm phải là nước tinh khiết.

a) Hệ thống xử lý nước phải được thiết kế, xây dựng và bảo dưỡng để đảm bảo sản xuất nước đạt chất lượng yêu cầu và theo đúng công suất thiết kế. Nước phải được sản xuất, bảo quản và phân phối sao cho tránh sự phát triển của vi khuẩn.

b) Khi bảo quản nước sau xử lý trong bình kín, mọi liên hệ về áp suất với bên ngoài phải được bảo vệ bằng các bộ lọc không khí.

c) Các nguồn nước, thiết bị xử lý nước phải được theo dõi thường xuyên về ô nhiễm hóa học, vi sinh... Kết quả theo dõi và mọi hoạt động sữa chữa phải được ghi lại.

d) Hệ thống xử lý nước phải được đánh giá, thẩm định trước khi sử dụng, hồ sơ thẩm định, đánh giá phải được lưu lại. Phải định kỳ lấy mẫu, kiểm tra chất lượng nước nguồn, nước sử dụng trong quá trình sản xuất.

đ) Hệ thống xử lý nước, các đường ống cung cấp nước phải định kỳ làm vệ sinh, bảo dưỡng theo đúng quy trình đã được phê duyệt. Việc vệ sinh, bảo dưỡng phải được ghi lại.

5.2.3. Hệ thống xử lý nước thải, khí thải và chất thải

a) Cơ sở phải có biện pháp xử lý nước thải, khí thải và các chất phế thải, phế liệu thích hợp trong quá trình sản xuất, đảm bảo an toàn, vệ sinh và theo đúng quy định về vệ sinh môi trường.

b) Các đường thoát nước trong khu vực sạch phải đủ lớn, được thiết kế và trang bị để tránh trào ngược. Phải tránh việc thiết kế các đường thoát nước hở, trường hợp không thể tránh thì phải xây nông để dễ làm vệ sinh và tẩy trùng. Các đường thoát nước phải có lưới lọc thích hợp.

5.2.4. Hệ thống phòng cháy, chữa cháy

Cơ sở phải trang bị đủ dụng cụ, thiết bị và có phương án phòng cháy, chữa cháy được cơ quan có thẩm quyền về phòng cháy, chữa cháy phê duyệt; các thiết bị, dụng cụ phòng cháy, chữa cháy phải luôn duy trì còn hiệu lực.

Chương VI
NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ DƯỢC LIỆU

6.1. Nguyên liệu ban đầu

6.1.1. Nguyên liệu ban đầu phải được cung cấp bởi các nhà cung cấp đã được đánh giá và phê duyệt (nhà cung cấp bao gồm cả nhà phân phối, nhà sản xuất). Việc mua nguyên liệu phải có sự tham gia của những nhân viên có kinh nghiệm.

6.1.2. Tất cả các nguyên liệu ban đầu, kể cả nguyên liệu thô được sử dụng trong quá trình sản xuất phải có tiêu chuẩn chất lượng và phải được kiểm tra, kiểm nghiệm đạt chất lượng.

6.1.3. Tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu do nhà sản xuất thuốc dược liệu xây dựng phải phù hợp với tiêu chuẩn của nhà sản xuất nguyên liệu, trong đó các yêu cầu quan trọng trong sản xuất và kiểm tra chất lượng nguyên liệu như yêu cầu về quản lý, dán nhãn, đóng gói, cũng như quy trình khiếu nại và loại bỏ phải được thống nhất.

6.1.4. Việc xử lý nguyên liệu và sản phẩm, ví dụ như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói và phân phối đều phải thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và phải được ghi chép lại.

6.1.5. Với mỗi đợt nhận hàng, phải kiểm tra bao bì, niêm phong của từng thùng hàng và sự tương ứng giữa đơn đặt hàng, phiếu giao hàng và nhãn của nhà cung cấp. Nếu đợt nhận hàng bao gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được tách riêng để lấy mẫu, kiểm nghiệm trước khi cấp phát cho sử dụng.

6.1.6. Nguyên liệu ban đầu trong các khu vực bảo quản phải được dán nhãn phù hợp. kho ít nhất phải có những thông tin sau: tên sản phẩm và mã nội bộ khi cần áp dụng; số lô do nhà cung cấp quy định, và số kiểm soát hoặc số lô của nhà sản xuất, nếu có, đều phải được ghi vào hồ sơ để đảm bảo truy xuất nguồn gốc; tình trạng của nguyên liệu đựng bên trong (ví dụ: đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, bị loại, bị trả lại, bị thu hồi); ngày hết hạn hoặc ngày phải tiến hành kiểm nghiệm lại.

6.1.7. Nếu các thành phần/nguyên liệu được chuyển vào bao bì mới, thì bao bì mới này phải được nhận dạng với nhãn có nội dung: tên hoặc mã số của thành phần/nguyên liệu, mã số tiếp nhận hoặc mã số kiểm soát, khối lượng trong bao bì mới.

6.1.8. Các hoạt động xuất/xuất bổ sung phải được giám sát đầy đủ, từng thành phần/nguyên liệu phải được kiểm tra bởi người thứ hai để đảm bảo thành phần/nguyên liệu đã được cho phép xuất kho để sử dụng bởi bộ phận kiểm tra

chất lượng, khối lượng đúng theo lệnh xuất kho và các thùng đựng được xác định đúng.

6.1.9. Phải có biện pháp để phân biệt rõ các thùng nguyên liệu đã được lấy mẫu. Phải có các thông tin sau đây đối với mỗi mẫu được lấy: tên của người lấy mẫu, số lượng mẫu lấy được, đồ đựng mẫu, ngày lấy mẫu.

6.1.10. Nguyên liệu ban đầu phải được biệt trữ cho tới khi được chấp nhận và cho phép sử dụng. Chỉ sử dụng những nguyên liệu ban đầu đã được duyệt xuất của bộ phận quản lý chất lượng và còn thời hạn sử dụng. Việc cấp phát nguyên liệu ban đầu phải được thực hiện bởi người được giao nhiệm vụ, theo một quy trình bằng văn bản để đảm bảo đúng loại nguyên liệu, đúng số lượng, khối lượng và được bảo quản trong các đồ đựng sạch có dán nhãn đúng.

6.1.11. Mỗi loại nguyên liệu được cấp phát và khối lượng hoặc thể tích của nó phải được kiểm tra một cách độc lập và phải được ghi lại.

6.1.12. Nguyên liệu cấp phát để sản xuất mỗi lô thành phẩm phải để cùng với nhau và được dán nhãn rõ ràng để dễ nhận biết điều đó.

6.1.13. Phải lập hồ sơ ghi chép việc nhập, xuất kho, tình trạng tồn kho của nguyên liệu, bán thành phẩm; phải xây dựng, thực hiện chương trình quay vòng tồn kho theo nguyên tắc hết hạn trước - xuất trước (FEFO) và nhập trước - xuất trước (FIFO).

6.1.14. Nguyên liệu bị loại bỏ phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và bảo quản riêng trong khu vực hạn chế ra vào. Các nguyên liệu bị loại bỏ phải được bảo quản an toàn và tách biệt khỏi các nguyên liệu được chấp nhận.

6.2. Dược liệu

6.2.1. Dược liệu phải đảm bảo chất lượng và có nguồn gốc rõ ràng. Cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm phải lưu hồ sơ đầy đủ thông tin về:

a) Nguồn gốc: lai lịch thực vật, tên khoa học hay tên thực vật của dược liệu (tác giả để tham khảo); bộ phận dùng, đặc điểm cây thuốc; tên nhà cung cấp, nước hay khu vực xuất xứ.

b) Trồng trọt: nơi cung cấp giống cây trồng; vùng trồng, thực hiện quy trình nuôi trồng, yêu cầu chất lượng và quy định giám sát các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng dược liệu qua mỗi giai đoạn.

c) Thu hái: thời điểm thu hái, phương pháp thu hái, quá trình thu hái, chế biến và bảo quản, các công đoạn xử lý và bao bì bảo quản phù hợp nhằm làm giảm lây nhiễm nấm mốc/vi khuẩn hay các lây nhiễm khác.

d) Các tài liệu nghiên cứu, bài báo liên quan đến chất lượng và tác dụng của dược liệu tại vùng trồng- thu hái, thời điểm thu hái, bộ phận dùng nếu có.

đ) Nếu dược liệu được thu mua từ các nguồn trồng/thu hái trong nước, cơ sở phải lưu hợp đồng/hóa đơn mua bán của cơ sở, cá nhân tổ chức việc nuôi trồng/thu hái dược liệu.

e) Đối với dược liệu được cung cấp bởi các cơ sở đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GACP, cơ sở có thể lưu trữ bản sao giấy chứng nhận GACP của cơ sở sản xuất dược liệu thay thế cho các hồ sơ liên quan đến việc trồng trọt, thu hái, hồ sơ chứng minh chất lượng và tác dụng của của dược liệu

g) Đối với dược liệu nhập khẩu, cơ sở sản xuất thuốc phải lưu trữ các tài liệu chứng minh cơ sở cung ứng có giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, kèm theo các tài liệu chứng minh nguồn gốc, xuất xứ, chất lượng dược liệu, giấy phép nhập khẩu ... theo quy định về truy xuất, quản lý nguồn gốc dược liệu và giấy chứng nhận cơ sở nuôi trồng, thu hái đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GACP (nếu có).

6.2.2. Đối với nguyên liệu có nguồn gốc động vật, cơ sở phải lập và lưu trữ hồ sơ về nguồn cung cấp, nguồn gốc, phương pháp chế biến, hạn dùng hoặc ngày thử nghiệm lại theo từng lô. Các nguyên liệu này phải được bảo quản trong các điều kiện được kiểm soát.

6.2.3. Dược liệu phải được kiểm tra chất lượng, đạt tiêu chuẩn chất lượng và phù hợp với các quy định có liên quan của pháp luật mới được đưa vào sản xuất, pha chế và lưu hành.

6.2.4. Tiêu chuẩn chất lượng của dược liệu phải phù hợp với Dược điển hiện hành (Việt Nam, Nhật Bản, Trung Quốc…) và/hoặc các tài liệu chuyên môn chính thống (kết quả nghiên cứu khoa học đã được nghiệm thu cấp Nhà nước hoặc cấp Bộ). Tiêu chuẩn chất lượng của dược liệu bao gồm các thông tin sau:

Mô tả hình thức của dược liệu, kiểm tra bằng mắt thường và/hoặc bằng kính hiển vi; các thử nghiệm định tính để xác định đúng dược liệu; định lượng thành phần có tác dụng điều trị/hoặc chất đánh dấu; xác định hàm lượng các chất chiết được, tinh dầu; xác định dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật và giới hạn chấp nhận; các phép thử về giới hạn tạp chất: tạp chất hữu cơ, tro, mất khối lượng do làm khô, kim loại nặng, xác định độ nhiễm khuẩn.

Cơ sở phải tiến hành đánh giá và định kỳ kiểm tra, xác định giới hạn tồn dư hóa chất bảo vệ thực vật; trong trường hợp cần thiết phải đánh giá aflatoxin và tồn dư chất phóng xạ.

6.2.5. Kiểm tra chất lượng dược liệu, nguyên liệu:

a) Tất cả các dược liệu đều phải được kiểm soát chặt chẽ về chất lượng ngay từ khi nhập kho. Việc kiểm soát phải được thực hiện theo từng đơn vị bao gói dược liệu, tại các vị trí khác nhau của bao gói bởi người có trình độ và có kinh nghiệm phù hợp về dược liệu, thuốc dược liệu.

b) Phải có sẵn các mẫu dược liệu đối chiếu để sử dụng trong các thử nghiệm so sánh: kiểm tra bằng cảm quan, bằng kính hiển vi, và bằng các phương pháp hoá học khác nhau. Việc lấy mẫu dược liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải được thực hiện theo các quy trình đã được cơ sở phê duyệt và phải do các cá nhân có chuyên môn và kinh nghiệm về dược liệu thực hiện.

c) Phải có hồ sơ ghi chép, để chứng minh tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm cần thiết đều đã được thực hiện theo quy trình, và bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đều đã được ghi đầy đủ vào hồ sơ.

d) Phải ghi lại kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các dược liệu, nguyên liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm. Phải lưu giữ đủ lượng mẫu lưu của dược liệu, nguyên liệu và thành phẩm cho từng lô sản xuất.

6.2.6. Sơ chế

a) Dược liệu phải được kiểm tra và phân loại trước khi sơ chế. Công tác kiểm tra bao gồm: kiểm tra bằng cảm quan để xác định đúng dược liệu, xem có bị lẫn các dược liệu khác hoặc những bộ phận khác không đúng bộ phận dùng của dược liệu; đánh giá cảm quan (hình dạng, kích cỡ, màu sắc, mùi, vị, mức độ hư hỏng, tỷ lệ vụn nát...), loại tạp chất.

b) Phải có quy trình sơ chế, xử lý dược liệu. Khi xử lý dược liệu phải chú ý để đảm bảo việc xử lý không làm ảnh hưởng đến chất lượng dược liệu.

c) Tuỳ theo yêu cầu từng loại dược liệu khác nhau mà áp dụng các phương pháp sơ chế, làm khô thích hợp theo các cách như: làm khô dược liệu bằng cách phơi âm can (hong trong gió ở chỗ mát và râm, tránh nắng trực tiếp); rải lớp mỏng trên khung phơi, trong phòng hay nhà có lưới chắn; phơi nắng trực tiếp nếu thích hợp; sấy trong lò/phòng hoặc máy sấy; rang hay sấy bằng lửa gián tiếp; nướng, đông khô;sấy bằng lò vi sóng,thiết bị sấy hồng ngoại hoặc sấy dưới áp suất giảm. Nên khống chế nhiệt độ và độ ẩm để tránh làm hỏng hoặc biến đổi các thành phần có hoạt tính sinh học.

d) Nếu sấy khô trong nhà thì phải xác định thời gian, nhiệt độ sấy, độ ẩm và các điều kiện khác căn cứ theo từng bộ phận cây thuốc (như lá, rễ, thân, vỏ hoa...) và các hợp phần thiên nhiên dễ bay hơi như tinh dầu. Nên giới hạn nguồn nhiệt dùng để sấy khô trực tiếp (dùng lửa), và giữ nhiệt độ dưới 60°C . Nếu dùng những nguồn lửa khác thì phải tránh việc các nhiên liệu và khói tiếp xúc với dược liệu.

đ) Phải xây dựng các biện pháp loại bỏ các dược liệu sau khi chế biến nếu không đạt tiêu chuẩn chất lượng.

6.2.7. Bảo quản dược liệu

a) Phải theo dõi và ghi chép đầy đủ điều kiện bảo quản; phải có các chú ý đặc biệt đối với các khu vực bảo quản dược liệu, dịch chiết xuất, cồn thuốc và các dạng bào chế yêu cầu các điều kiện bảo quản đặc biệt về nhiệt độ, độ ẩm, tránh ánh sáng.

b) Phải xây dựng và áp dụng hệ thống nhãn theo dõi tình trạng dược liệu, nguyên liệu, bán thành phẩm và thành phẩm, trong đó có các loại nhãn khác nhau dành cho biệt trữ, chấp nhận và loại bỏ với các thông tin cần thiết gồm: tên nguyên liệu, số lô, số kiểm nghiệm, ngày xuất/loại bỏ hoặc ngày thử nghiệm lại/ngày hết hạn.

c) Nhãn trên bao gói dược liệu thô phải có các thông tin: tên dược liệu, tên latinh, bộ phận dùng, nguồn gốc/xuất xứ (địa điểm nơi thu hái, nước xuất khẩu hoặc vùng xuất khẩu), thời điểm thu hái, ngày nhập kho, số kiểm soát và/hoặc số hóa đơn.

d) Dược liệu sau khi sơ chế phải được đóng gói trong bao bì kín có dán nhãn với các thông tin chính như: tên cơ sở chế biến dược liệu, tên dược liệu, bộ phận dùng, số đăng ký lưu hành (nếu có); nguồn gốc/xuất xứ; trọng lượng đóng gói; ngày sơ chế, chế biến, đóng gói; điều kiện bảo quản; số lô kiểm soát; hạn sử dụng; tiêu chuẩn chất lượng, độ ẩm (nếu có).

đ) Phải quy định tần suất đảo kho, hong gió, phơi khô các loại dược liệu được bảo quản trong kho.

e) Việc xông thuốc bảo quản dược liệu chỉ được áp dụng khi không còn biện pháp nào khác và phải có quy định thời gian cách ly trước khi xuất sử dụng.

6.3. Nguyên liệu đóng gói

6.3.1. Phải có các tiêu chuẩn của bao bì đóng gói trực tiếp và bao bì in sẵn. Phải có các SOP đối với các hoạt động tiếp nhận, lấy mẫu, thử nghiệm nguyên liệu bao bì.

6.3.2. Việc mua, quản lý, kiểm tra các nguyên liệu bao gói trực tiếp và bao bì in sẵn đều phải thực hiện như đối với nguyên liệu ban đầu.

6.3.3. Các vật liệu đóng gói, phải được bảo quản trong điều kiện an toàn để loại trừ khả năng bị tiếp cận trái phép và được cấp phát dưới sự giám sát chặt chẽ.

6.3.4. Các loại nhãn cắt rời đã in khác phải được bảo quản và vận chuyển trong các thùng riêng đóng kín để tránh nhầm lẫn. Chỉ có người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên liệu bao gói theo một quy trình bằng văn bản đã được duyệt.

6.3.5. Mỗi lần giao hàng hoặc mỗi lô bao bì trực tiếp hoặc bao bì in sẵn phải được quản lý theo lô hoặc mã hóa bằng ký hiệu nhận dạng riêng để truy xuất được các thông tin về lô sản phẩm.

6.3.6. Tất cả sản phẩm và nguyên liệu bao gói khi giao cho bộ phận đóng gói sử dụng phải được kiểm tra về số lượng, nhận dạng, và đạt yêu cầu theo hướng dẫn đóng gói.

6.3.7. Bao bì tiếp xúc trực tiếp hoặc bao bì in sẵn hết hạn hoặc không còn dùng được phải đem huỷ và việc huỷ bỏ này phải được lưu hồ sơ.

6.3.8. Cấp sạch môi trường khu vực xử lý cuối cùng của bao bì có tiếp xúc trực tiếp với thuốc phải cùng là cấp sạch môi trường khu vực chế biến thuốc.

Chương VII
VỆ SINH VÀ ĐIỀU KIỆN VỆ SINH

7.1. Nguyên tắc

Cơ sở phải thực hiện các nguyên tắc đảm bảo vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân trong suốt quá trình sản xuất thuốc, bao gồm việc vệ sinh nhà xưởng, vệ sinh cá nhân, vệ sinh máy, thiết bị và dụng cụ, nguyên liệu bao gói, bao bì.

7.2. Vệ sinh cá nhân

7.2.1. Tất cả nhân viên, trước khi nhận việc phải được khám sức khỏe và trong quá trình làm việc phải được khám sức khỏe định kỳ, bao gồm các kiểm tra phù hợp có liên quan đến công việc được giao.

7.2.2. Chỉ những người có nhiệm vụ mới được vào khu vực sản xuất. Nhân viên làm việc trong bộ phận sản xuất phải được đào tạo, tập huấn về thực hành đảm bảo các điều kiện vệ sinh nhà xưởng, thiết bị, dụng cụ và vệ sinh cá nhân.

7.2.3. Phải có biện pháp đảm bảo các nhân viên tuân thủ các quy định về vệ sinh cá nhân phù hợp với các yêu cầu sản xuất và tính chất của dạng bào chế.

7.2.4. Bất cứ nhân viên nào, khi có biểu hiện bị ốm hay có vết thương hở mà có thể ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm đều không được phép tham gia các công việc liên quan đến xử lý nguyên liệu ban đầu, bao bì đóng gói, sản phẩm trung gian, thành phẩm cho đến khi tình trạng sức khỏe được đánh giá là không còn nguy cơ nữa.

7.2.5. Nhân viên vận hành phải trách việc tiếp xúc trực tiếp bằng tay với nguyên liệu đầu vào, sản phẩm trung gian. Nếu không thể tránh được việc tiếp xúc trực tiếp bằng tay thì phải sử dụng găng tay thích hợp.

7.2.6. Nhân viên phải được trang bị đầy đủ trang phục bảo hộ lao động phù hợp, bao gồm cả chụp tóc và giày, dép phù hợp cho từng công đoạn sản xuất, chế biến. Phải có biện pháp bảo vệ nhân viên tránh tiếp xúc trực tiếp với các chất độc hại, các dược liệu có khả năng gây dị ứng.

7.2.7. Trang phục bẩn phải được để trong đồ đựng kín cho đến khi được giặt. Bảo hộ lao động sử dụng cho nhân viên làm việc ở bộ phận sản xuất phải được giặt sạch.

7.2.8. Không được phép hút thuốc, ăn, uống hoặc trồng cây cảnh, dự trữ thực phẩm, đồ uống và thuốc lá cũng như thuốc chữa bệnh của cá nhân trong khu vực sản xuất, phòng thử nghiệm, bảo quản hay khu vực khác mà có thể gây ảnh hưởng xấu đến sản phẩm.

7.2.9. Phải có tủ có khóa tại vị trí thích hợp để đựng quần áo và các vật dụng cá nhân. Hạn chế việc đeo các đồ trang điểm, đồng hồ đeo tay và đồ trang sức nên cấm trong khu vực sản xuất.

7.2.10. Khách thăm quan hoặc nhân viên chưa qua đào tạo tốt nhất là không nên đưa vào khu vực sản xuất và khu vực kiểm tra chất lượng. Nếu không thể tránh, phải hướng dẫn cụ thể việc vệ sinh cá nhân và quần áo bảo hộ theo quy định và phải được giám sát chặt chẽ.

7.3. Vệ sinh nhà xưởng

7.3.1. Cơ sở phải xây dựng quy trình, phương pháp vệ sinh nhà xưởng và thiết bị phù hợp với yêu cầu của từng dạng bào chế. Quy trình vệ sinh phải chi tiết cụ thể phương pháp, dụng cụ, vật liệu sử dụng để làm vệ sinh và phải định kỳ rà soát và được phê duyệt bởi người có thẩm quyền tại cơ sở. Việc vệ sinh phải lưu hồ sơ đầy đủ.

7.3.2. Các dụng cụ sạch sử dụng ở khu vực sản xuất phải không gây ra nguy cơ nhiễm bẩn. Các dụng cụ, thùng đựng tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm phải có bề mặt nhẵn, dễ vệ sinh và khử trùng.

7.3.3. Các tình trạng liên quan đến nhà máy, thiết bị, con người có nguy cơ ảnh hưởng bất lợi đến sản phẩm đều phải được báo cáo với người quản lý trực tiếp.

7.3.4. Phải có biện pháp xử lý thường xuyên chất thải từ bộ phận sản xuất để đảm bảo vệ sinh cho khu vực này. Chất thải phải được tập trung vào các thùng thích hợp để chuyển đến các điểm thu gom đều đặn và thường xuyên, thùng đựng chất thải phải được đánh dấu rõ ràng. Không được phép tích trữ các nguyên liệu thải loại trong khu sản xuất.

7.3.5. Thuốc diệt chuột, chất diệt côn trùng, chất chống nấm và vật liệu làm vệ sinh phải không được làm nhiễm bẩn các trang thiết bị, nguyên vật liệu, nguyên liệu bao bì, sản phẩm trung gian và thành phẩm.

7.3.6. Các động vật, bao gồm cả động vật nuôi không được phép ở trong vùng lân cận của khu vực sản xuất.

7.4. Vệ sinh thiết bị

7.4.1. Phải có các quy trình hướng dẫn việc sản xuất, vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ sản xuất, trong đó chỉ rõ: việc phân công trách nhiệm làm vệ sinh; lịch trình xác định việc vệ sinh, bảo dưỡng thiết bị; phương pháp tiến hành; các thiết bị và nguyên vật liệu được sử dụng; hướng dẫn việc bảo quản các thiết bị đã được vệ sinh sạch khỏi bị nhiễm bẩn; kiểm soát tình trạng vệ sinh thiết bị trước khi sử dụng. Các quy trình này phải được tuân thủ đầy đủ.

7.4.2. Các thiết bị và dụng cụ phải được làm sạch cả bên trong và bên ngoài sau khi sử dụng theo các quy trình đã phê duyệt. Thiết bị và dụng cụ sạch phải được bảo quản sạch sẽ và phải kiểm tra độ sạch trước khi sử dụng. Phải có hồ sơ ghi lại việc thực hiện vệ sinh, kiểm tra sau khi vệ sinh và trước khi sử dụng.

7.4.3. Phải bố trí khu vực để làm vệ sinh và bảo quản các thiết bị, dụng cụ vệ sinh.

7.4.4. Phải xây dựng và phê duyệt các quy trình vệ sinh và khử trùng thiết bị, dụng cụ, các đồ đựng sử dụng trong việc sản xuất. Tối thiểu quy trình phải bao gồm các thông tin: Người chịu trách nhiệm, thời gian, lịch trình, phương phápthực hiện, trang thiết bị và vật liệu sử dụng để làm vệ sinh; Phương pháp tháo dỡ hay lắp lại thiết bị; Việc xác định loại bỏ lô sản xuất trước; Việc bảo vệ các trang thiết bị và dụng cụ sạch tránh nhiễm bẩn trước khi sử dụng.

7.4.5. Bất kỳ bộ phận nào bị thiếu như ốc vặn, lò xo, kẹp… phải được báo cáo và điều tra ngay lập tức.

7.4.6. Nên sử dụng phương pháp làm sạch ướt hoặc làm sạch bằng chân không. Hạn chế phương pháp sử dụng máy nén khí, các vật liệu từ sợi và bàn chải để tránh nguy cơ nhiễm bẩn sản phẩm.

7.4.7. Hồ sơ về việc vệ sinh, và việc kiểm tra trước khi sử dụng phải được lưu lại.

Chương VIII
SẢN XUẤT

8.1. Nguyên tắc

8.1.1. Cơ sở phải đảm bảo các thao tác sản xuất được thực hiện theo quy trình đã đăng ký trong giấy phép sản xuất và lưu hành thuốc.

8.1.2. Phải bố trí số lượng nhân viên sản xuất phù hợp và phải có biện pháp thích hợp để giám sát tất cả các thao tác chế biến. Các nhân viên phải mặc

bảo hộ thích hợp để tiến hành các thao tác chế biến. Việc sản xuất phải được thực hiện và giám sát bởi những người có thẩm quyền. Chỉ những người có thẩm quyền mới được ra vào khu vực sản xuất.

8.1.3. Các thao tác trên các sản phẩm khác nhau không được tiến hành đồng thời hoặc liên tiếp trong cùng phòng trừ khi không có nguy cơ nhầm lẫn hoặc nhiễm chéo.

8.1.4. Nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được biệt trữ ngay sau khi tiếp nhận hoặc sản xuất, cho đến khi được phép sử dụng và phân phối. Việc bảo quản nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được thực hiện trong điều kiện phù hợp và sắp xếp theo một cách có trật tự để cho phép việc phân tách lô và đảo kho. Nguyên liệu ban đầu phải được kiểm tra để đảm bảo rằng nguyên liệu được giao nhận đúng và tránh nhầm lẫn.

8.1.5. Việc xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm bao gồm tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói, và phân phối đều phải thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và phải được ghi chép lại. Các sản phẩm trung gian được mua phải được xử lý khi giao nhận như là các nguyên liệu ban đầu.

8.1.6. Việc sản xuất phải thực hiện theo đúng quy trình hoặc hướng dẫn. Nếu có xảy ra sai lệch, thì sai lệch đó phải được thực hiện theo quy trình đã duyệt. Sai lệch phải có sự phê duyệt bằng văn bản của người có thẩm quyền. Phải tiến hành kiểm tra về sản lượng và cân đối số lượng khi cần thiết để đảm bảo không có sự khác biệt so với giới hạn cho phép.

8.1.7. Khi làm việc với nguyên liệu và các sản phẩm khô, phải có biện pháp phòng ngừa đặc biệt để ngăn chặn sự phát sinh và phân tán của bụi. Ở mỗi giai đoạn chế biến, sản phẩm và nguyên liệu phải được bảo vệ khỏi nhiễm vi sinh và các tạp nhiễm khác.

8.2. Đề phòng nhiễm chéo trong sản xuất

8.2.1. Phải có các biện pháp kỹ thuật và tổ chức phù hợp để phòng tránh nguy cơ nhiễm chéo xảy ra do thiếu kiểm soát sự phân tán bụi, khí, tiểu phân, hơi, bụi nước, hoặc vi sinh vật từ các nguyên vật liệu và sản phẩm trong quá trình sản xuất, từ dư chất bám lại trên máy móc thiết bị, từ côn trùng xâm nhập, từ trang phục và cơ thể của nhân viên vận hành…, cụ thể:

a) Sản xuất ở các khu vực khép kín và riêng biệt hoặc sản xuất theo chiến dịch và sau đó vệ sinh theo quy trình đã được thẩm định chặt chẽ;

b) Sử dụng các chốt gió phù hợp, chênh lệch áp suất, hệ thống cấp và thải không khí;

c) Hạn chế tối đa nguy cơ tạp nhiễm gây ra do sự tuần hoàn hoặc hồi lưu của không khí không qua xử lý hoặc xử lý chưa đảm bảo;

d) Giữ quần áo bảo hộ bên trong khu vực nơi sản xuất các sản phẩm có nguy cơ nhiễm chéo;

đ) Sử dụng các quy trình làm vệ sinh và khử trùng đã được thẩm định; trang bị các trang phục bảo hộ phù hợp ở các khu vực chế biến;

e) Sử dụng một "hệ thống khép kín" trong sản xuất;

g) Kiểm tra dư lượng;

h) Sử dụng nhãn ghi tình trạng sạch trên máy móc.

i) Quy định cụ thể cho việc lấy mẫu, cân, pha trộn và việc xử lý các dược liệu thô có khả năng sinh bụi.

k) Tiến hành kiểm tra định kỳ các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của chúng theo các quy trình thao tác chuẩn.

8.2.2. Trước khi bắt đầu chế biến, phải kiểm tra để đảm bảo máy móc, thiết bị và nơi sản xuất không còn những sản phẩm, hồ sơ tài liệu hoặc nguyên vật liệu từ lô trước không sử dụng cho quy trình chế biến hiện tại; máy móc, thiết bị phải sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng. Phải ghi chép lại việc kiểm tra này.

8.3. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

8.3.1. Phải có hệ thống biệt trữ và xuất kho đối với bán thành phẩm và thành phẩm, bao gồm cả việc xác định rõ ràng trạng thái của sản phẩm (biệt trữ, xuất xưởng, loại bỏ). Phải xây dựng hệ thống và quy trình cho việc xử lý các nguyên liệu/sản phẩm trung gian/bán thành phẩm/thành phẩm không đạt yêu cầu.

8.3.2. Các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm nhập kho phải được xử lý khi nhận như đối với nguyên liệu ban đầu.Tất cả các lần xuất sản phẩm trung gian và bán thành phẩm kể cả những lần xuất bổ sung theo yêu cầu của sản xuất phải có chứng từ đầy đủ.

8.3.3. Trước khi thực hiện bất kỳ thao tác chế biến nào, phải kiểm tra độ sạch của khu vực làm việc và máy móc thiết bị và đảm bảo không có các nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, sản phẩm dư, nhãn hoặc tài liệu không cần thiết. Phải loại bỏ các nhãn hoặc dấu hiệu phân biệt đã được sử dụng trước đó.

8.3.4. Tất cả nguyên vật liệu, các thùng chứa sản phẩm trung gian và thiết bị chính được sử dụng tại mọi thời điểm trong quá trình sản xuất phải được dán nhãn. Phải có thùng chứa dùng cho các thao tác phân loại và lựa chọn thuốc thô đã được làm sạch. Bề mặt của các thùng chứa phải nhẵn, phẳng và dễ vệ sinh.

8.3.5. Sản lượng cuối cùng của từng lô sản xuất phải được ghi lại và kiểm tra, đối chiếu với hiệu suất lý thuyết. Trong trường hợp có sự thay đổi đáng kể, phải tiến hành điều tra nguyên nhân trước khi xuất xưởng hoặc tiếp tục xử lý.

8.3.6. Các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm chờ đóng gói phải được biệt trữ để chờ kiểm tra chất lượng trước khi tiến hành các công đoạn tiếp theo.

8.4. Kiểm soát trong quá trình sản xuất

8.4.1. Phải tiến hành việc kiểm tra, kiểm soát và ghi lại tất cả các kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm soát môi trường theo đúng quy trình sản xuất và hồ sơ lô.

8.4.2. Môi trường và các điều kiện sản xuất phải đáp ứng theo quy định. Tất cả các thiết bị chế biến đều phải được kiểm tra trước khi sử dụng.

8.4.3. Các quá trình sản xuất có khả năng sinh bụi như: cân, dập viên, đóng nang, đóng túi phải có biện pháp khư trú bụi và hạn chế sự phát tán của bụi.

8.4.4. Phải thực hiện việc kiểm tra, kiểm soát thường xuyên các thông số của sản phẩm trung gian, bán thành phẩm ở các công đoạn trọng yếu của quá trình sản xuất: độ ẩm của cốm, khối lượng viên, độ rã, độ cứng, độ kín của vỉ, pH dung dịch, độ đồng nhất thuốc kem, mỡ… Việc kiểm tra, kiểm soát phải được lưu hồ sơ. Các sản phẩm trung gian/bán thành phẩm sử dụng cho kiểm việc kiểm soát trong quá trình phải được hủy đúng cách.

8.4.5. Các vỏ nang rỗng phải được bảo quản trong những điều kiện tránh bị khô và nứt hoặc tránh được những tác động của độ ẩm.

8.4.6. Mực dùng để in các viên bao và viên nang phải là phẩm màu thực phẩm và được coi như nguyên liệu sản xuất.

8.4.7. Các chất lỏng hoặc kem và thuốc bôi phải được sản xuất theo phương pháp và điều kiện tránh được sự ô nhiễm của vi khuẩn và các loại ô nhiễm khác. Nếu có thể, việc sản xuất, vận chuyển các chất lỏng hoặc kem, thuốc bột được thực hiện trong hệ thống kín.

8.4.8. Các công đoạn sản xuất thực hiện đối với nguyên liệu thô như sấy khô, nghiền và sàng lọc, loại bỏ các vật liệu lạ bao gồm cả thời gian sấy, nhiệt độ sấy và các phương pháp được sử dụng để kiểm soát tỷ lệ vụn nát hoặc kích thước hạt phải được mô tả trong hướng dẫn sản xuất.

8.4.9. Phải kiểm tra để đảm bảo rằng các ống dẫn và các máy móc thiết bị sử dụng để chuyển sản phẩm từ khu vực này sang khu vực kia được tiếp nối đúng cách.

8.5. Dán nhãn, đóng gói

8.5.1. Phải có các biện pháp để đảm bảo việc đóng gói được thực hiện nhanh chóng và giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo hay nhầm lẫn hoặc thay thế đối với các hoạt động dán nhãn và đóng gói. Phải có phân cách cơ học để phòng tránh sự nhầm lẫn của sản phẩm và bao bì đóng gói khi thực hiện việc đóng gói

các sản phẩm khác nhau trong khu vực đóng gói. Tên sản phẩm và số lô phải hiển thị ở khu vực đang thực hiện công đoạn đóng gói sản phẩm.

8.5.2. Phải dọn quang dây chuyền trước khi thực hiện hoạt động đóng gói để đảm bảo không có bất kỳ sản phẩm, vật liệu, tài liệu sử dụng trước đó không cần thiết cho các hoạt động hiện tại còn sót lại trên dây chuyền.

8.5.3. Các mẫu nhãn và mẫu của bao bì đã được in ấn phải được lưu trong hồ sơ lô. Có các khu vực biệt trữ riêng biệt và an toàn cho các thành phẩm chờ cho phép xuất xưởng.

8.5.4. Hoạt động in (ví dụ đối với số lô, hạn dùng) phải được thực hiện độc lập hoặc trong quá trình đóng gói và phải được kiểm tra, ghi lại. Việc in ấn bằng tay phải được kiểm tra chặt chẽ.

8.5.5. Các sản phẩm và vật liệu đóng gói được sử dụng phải được kiểm tra khi giao hàng cho các bộ phận đóng gói đảm bảo về số lượng và đúng chủng loại.

8.5.6. Các thông tin được in ấn và dập nổi trên bao bì phải dễ dàng nhận thấy và có khả năng chống phai màu hoặc tẩy xóa.

8.5.7. Phải kiểm soát trong quá trình để đảm bảo người đọc mã số điện tử, đếm nhãn hoặc thiết bị tương tự đang hoạt động một cách chính xác. Phải kiểm soát chặt chẽ đối với việc sử dụng nhãn cắt và khi thực hiện việc in ấn bao bì ở ngoài. Việc sử dụng nhãn cuốn sẽ hạn chế sự nhầm lẫn hơn nhãn cắt.

8.5.8. Việc kiểm soát trong quá trình đóng gói tối thiểu phải bao gồm: hình thức của bao bì; bao bì đã sử dụng đúng với sản phẩm; độ chính xác của việc in ấn; hoạt động chuẩn xác của dây chuyền.

8.5.9. Mẫu được lấy ra khỏi dây chuyền đóng gói không nên trả lại. Các mẫu sản phẩm có bất thường chỉ được đưa lại vào dây chuyền sản xuất sau khi được kiểm tra, xem xét và phê duyệt bởi người có thẩm quyền của người có thẩm quyền.

8.5.10. Bất kỳ sự khác biệt đáng kể hoặc bất thường trong quá trình đối chiếu sản phẩm trung gian và nguyên liệu bao bì in ấn và số lượng đơn vị sản xuất phải được điều tra và được giải thích một cách thích đáng trước khi xuất xưởng.

8.5.11. Phải thiết lập quy trình hủy bỏ hoặc trả lại kho đối với các bao bì đã in sẵn hoặc đã mã hóa số lô. Việc tiêu hủy hoặc trả lại phải được ghi lại.

8.6. Thành phẩm

8.6.1. Thành phẩm phải được quản lý cách ly cho đến khi được phép xuất xưởng theo các điều kiện đã được thiết lập của nhà sản xuất.

8.6.2. Thành phẩm và hồ sơ phải được kiểm tra và đánh giá trước khi xuất xưởng sản phẩm.

8.6.3. Sau khi xuất xưởng, thành phẩm phải được bảo quản ở kho theo đúng điều kiện bảo quản ghi trên nhãn.

8.7. Bảo quản và phân phối

8.7.1. Phải xây dựng các quy trình cho việc bảo quản thành phẩm xuất xưởng. Phải có các hồ sơ cho phép xác định nhanh tất cả các khách hàng đã mua thành phẩm của một lô/mẻ xác định trong đó chỉ rõ thời gian xuất, số lượng, quy cách đóng gói và gửi hàng của từng lô sản phẩm cho khách hàng.

8.7.2. Phải lưu trữ các ghi chép về thời gian bảo quản, nhiệt độ và các điều kiện bảo quản khác trước khi phân phối.

8.8. Sản phẩm loại bỏ, tái chế và trả lại

8.8.1. Các sản phẩm bị loại bỏ phải được dán nhãn và biệt trữ riêng. Chúng phải được trả lại cho nhà cung cấp hoặc, nếu phù hợp, tái chế hoặc tiêu hủy. Việc trả lại nhà cung cấp, tái chế, hoặc tiêu hủy nguyên vật liệu phải được sự chấp thuận bởi người có thẩm quyền và ghi lại.

8.8.2. Việc tái chế phải hạn chế và chỉ được thực hiện nếu chất lượng của thành phẩm không bị ảnh hưởng và sản phẩm tái chế vẫn đạt tiêu chuẩn chất lượng. Việc tái chế phải được thực hiện theo một quy trình xác định sau khi đánh giá các rủi ro liên quan và phải được ghi lại.

8.8.3. Phải xây dựng quy định kết hợp dư phẩm của lô trước vào các công đoạn sản xuất của lô sau cùng sản phẩm dựa trên việc đánh giá các rủi ro liên quan, bao gồm cả việc ảnh hưởng hạn sử dụng của sản phẩm. Việc sử dụng dư phẩm phải được ghi lại.

8.8.4. Trong trường hợp cần thiết, nên thực hiện thêm phép thử đối với sản phẩm được tái chế hoặc có sử dụng dư phẩm trong sản xuất

8.8.5. Sản phẩm trả về từ thị trường đã nằm ngoài sự kiểm soát của nhà sản xuất phải được huỷ bỏ trừ khi hoàn toàn không có nghi ngờ chất lượng. Việc xem xét để bán lại, ghi nhãn lại hoặc tái chế ở lô tiếp theo chỉ được thực hiện sau khi đã được bộ phận Quản lý chất lượng đánh giá theo quy trình đã xây dựng. Việc đánh giá phải bao gồm các điều kiện bảo quản, lịch sử của sản phẩm, khoảng thời gian kể từ khi xuất xưởng. Trong trường hợp nghi ngờ về chất lượng của sản phẩm, không được thực hiện việc tái chế. Các hoạt động liên quan đến việc tái chế sản phẩm phải được ghi lại.

Chương IX
HỒ SƠ TÀI LIỆU

9.1. Nguyên tắc

Cơ sở phải thiết lập hệ thống hồ sơ tài liệu để xác định công thức sản xuất và các hướng dẫn sản xuất, các tiêu chuẩn cho tất cả các nguyên liệu, thành phẩm và quy trình kiểm tra chất lượng; để đảm bảo tất cả nhân viên có liên quan đến sản xuất đều hiểu và thực hiện đúng ; đảm bảo người được uỷ quyền có đầy đủ tất cả các thông tin cần thiết khi quyết định cho xuất một lô thuốc ra thị trường; hồ sơ tài liệu phải đảm bảo việc truy tìm nguồn gốc.

9.2. Yêu cầu chung

9.2.1. Hồ sơ tài liệu phải được thiết kế, soạn thảo, rà soát và phân phát một cách thận trọng. Hồ sơ tài liệu phải tuân thủ các phần có liên quan của giấy phép sản xuất và giấy phép lưu hành sản phẩm.

9.2.2. Hồ sơ tài liệu phải được người có thẩm quyền phê duyệt, ký và ghi ngày tháng. Không được thay đổi hồ sơ tài liệu khi chưa được phép.

9.2.3. Hồ sơ tài liệu phải có nội dung rõ ràng, có đầy đủ các thông tin cần thiết, nhưng không thừa các dữ liệu; tiêu đề, bản chất và mục đích của tài liệu phải được đề cập. Phải trình bày một cách có trật tự và để dễ kiểm tra. Những tài liệu sao chụp phải rõ ràng và dễ đọc. Tài liệu làm việc được sao chụp từ tài liệu gốc phải không được có sai khác trong quá trình sao chụp.

9.2.4. Phải thường xuyên rà soát và cập nhật hồ sơ tài liệu và bất kỳ sự sửa đổi nào cũng phải có sự ủy quyền chính thức. Khi một tài liệu đã được sửa đổi, phải có cách thức ngăn ngừa việc vô ý sử dụng những phiên bản cũ đã được thay thế. Những tài liệu thay thế phải được lưu lại trong một khoảng thời gian phù hợp.

9.2.5. Những hồ sơ tài liệu đòi hỏi phải nhập số liệu, thì số liệu nhập phải rõ ràng, dễ đọc và không tẩy xoá được. Phải có đủ chỗ trống để nhập số liệu đó.

9.2.6. Bất kỳ sự sửa đổi nào về dữ liệu trong hồ sơ phải được ký và ghi rõ ngày thay đổi; sự thay đổi phải cho phép đọc được các thông tin ban đầu (không ghi đè). Khi phải ghi lại lý do của việc thay đổi.

9.2.7. Hồ sơ phải được lập hoặc hoàn thành ngay thời điểm hành động được thực hiện và đảm bảo tất cả các hoạt động liên quan đến việc sản xuất sản phẩm phải đầy đủ để cho phép việc điều tra, truy tìm nguồn gốc các sai lệch, các sản phẩm bị lỗi.

9.2.8. Hồ sơ sản xuất và các mẫu lưu của nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được lưu giữ ít nhất 1 năm sau ngày hết hạn, đối với dược liệu phải

đánh giá chất lượng và độ ổn định của dược liệu để đưa ra thời hạn lưu phù hợp và không dưới 1 năm.

9.2.9. Hồ sơ sản xuất các bán thành phẩm được sử dụng chung cho nhiều sản phẩm cần chỉ rõ đường dẫn để xem xét hồ sơ gốc khi cần thiết.

9.2.10. Dữ liệu có thể được ghi lại bằng hệ thống xử lý số liệu điện tử, bằng hình ảnh hoặc các phương tiện đáng tin cậy khác, tuy nhiên phải có quy trình chi tiết liên quan đến hệ thống được sử dụng và độ chính xác của số liệu ghi chép phải được kiểm tra. Nếu hồ sơ tài liệu được xử lý bằng phương pháp xử lý số liệu điện tử, chỉ những người có thẩm quyền mới được phép truy cập hoặc sửa đổi số liệu trong máy tính, và luôn phải có hồ sơ ghi lại các thay đổi đó; phải hạn chế truy cập bằng cách sử dụng mật khẩu hoặc các biện pháp khác và việc nhập các số liệu quan trọng phải được kiểm tra một cách độc lập. Hồ sơ lô sản xuất lưu trên máy tính phải được bảo vệ bằng cách sao lại sang băng từ, vi phim, in ra giấy, hoặc các biện pháp khác. Trong thời gian lưu giữ, số liệu phải luôn sẵn sàng khi cần truy cập.

9.3. Nhãn

9.3.1. Nhãn dùng cho bao bì, thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng, không mập mờ và phải theo mẫu chung thống nhất của cơ sở và phù hợp với quy định. Bên cạnh chữ viết trên nhãn, có thể sử dụng màu sắc để chỉ tình trạng của nguyên liệu, máy móc, thiết bị (ví dụ đang biệt trữ, đã được chấp nhận, bị loại hoặc sạch).

9.3.2. Tất cả thuốc thành phẩm đều phải được nhận dạng và dán nhãn theo quy định hiện hành về ghi nhãn thuốc.

9.3.3. Đối với chất chuẩn, nhãn và/hoặc tài liệu đi kèm phải chỉ rõ hoạt lực hay nồng độ, ngày sản xuất, ngày hết hạn, ngày mở bao bì lần đầu, điều kiện bảo quản và số kiểm soát nếu có.

9.4. Hồ sơ về tiêu chuẩn chất lượng

9.4.1. Các nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm phải có đầy đủ tiêu chuẩn và phương pháp phân tích, kiểm nghiệm. Các nguyên liệu ban đầu phải có tiêu chuẩn phù hợp với các Dược điển, tiêu chuẩn cơ sở và các quy định về chất lượng, vệ sinh theo quy định của Bộ Y tế. Bất kỳ hồ sơ tài liệu nào liên quan đến hồ sơ lô sản xuất phải được lưu giữ ít nhất 1 năm sau khi sản phẩm hết hạn.

9.4.2. Tiêu chuẩn chất lượng phải được phê duyệt đúng quy định, ghi ngày tháng phê duyệt và phải có các thông tin: tên và mã số nội bộ, mô tả cảm quan, các yêu cầu về định tính, định lượng và giới hạn tương ứng, tài liệu tham khảo. Tiêu chuẩn chất lượng có thể có thêm các thông tin khác như: nhà cung cấp và

nhà sản xuất gốc của nguyên vật liệu, mẫu bao bì có in ấn, hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện, điều kiện bảo quản và các thận trọng, thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm nghiệm lại, hạn dùng.

9.4.3. Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói

a) Nguyên liệu ban đầu sử dụng cho thuốc dược liệu phải được sản xuất tuân theo các yêu cầu của giấy phép lưu hành sản phẩm. Phải có đầy đủ hồ sơ về việc đánh giá nhà cung cấp nguyên liệu ban đầu được thực hiện bởi nhà sản xuất hoặc đại diện của nhà sản xuất. Nhà sản xuất phải đảm bảo rằng nhà cung cấp nguyên liệu ban đầu đáp ứng các tiêu chuẩn yêu cầu.

b) Nguyên liệu bao gói trực tiếp với thuốc phải đạt tiêu chuẩn theo quy định và phải tương thích với nguyên liệu và/hoặc sản phẩm chứa trong đó. Nguyên liệu phải được kiểm tra về tiêu chuẩn chất lượng, các sai khác và tính chính xác của các dấu hiệu nhận dạng.

c) Hồ sơ tài liệu mô tả quy trình kiểm nghiệm phải nêu rõ tần suất quy định đối với việc định lượng lại mỗi nguyên liệu ban đầu, tuỳ thuộc vào tuổi thọ của chúng.

9.4.4. Tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

Phải có hồ sơ về tiêu chuẩn đối với thành phẩm và các sản phẩm trung gian (được mua/gửi đi hoặc nếu số liệu thu được từ sản phẩm trung gian được dùng để đánh giá thành phẩm). Các tiêu chuẩn phải tương tự như các tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm.

9.4.5. Tiêu chuẩn thành phẩm

a) Tiêu chuẩn thành phẩm phải có các thông tin chính gồm: tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có; tên thành phần/hoạt chất; công thức hoặc tham chiếu công thức; mô tả dạng bào chế và đóng gói; yêu cầu về định tính và định lượng, giới hạn cho phép; điều kiện bảo quản và các thận trọng nếu có; hạn sử dụng.

b) Tiêu chuẩn thành phẩm phải có các phép thử cho các thành phần hoạt chất có thể định tính và định lượng được trong các phép thử kiểm tra chất lượng thành phẩm. Phải có các phép thử xác định giới hạn cho phép của dư chất các chất được sử dụng để bảo quản, tẩy rửa (nếu có) và các phụ liệu tham gia vào quá trình chế biến dược liệu.

c) Ngoài ra, tiêu chuẩn thành phẩm phải có các phép thử cho các chỉ tiêu liên quan khác theo từng yêu cầu của mỗi dạng bào chế, như: hình thức bên ngoài như màu sắc, mùi vị, kích thước và kết cấu; độ đồng đều khối lượng, thời gian tan rã, độ cứng (đối với thuốc viên); độ trong, độ nhớt (đối với dung dịch); độ đồng nhất (đối với thuốc mỡ, thuốc kem); mất khối lượng do sấy khô hay hàm lượng nước; độ nhiễm khuẩn...

9.5. Hồ sơ sản xuất

Cơ sở phải xây dựng công thức gốc và quy trình pha chế được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm và mỗi cỡ lô sản xuất.

9.5.1. Công thức gốc

Công thức gốc phải có thông tin: tên sản phẩm, có mã tham khảo của sản phẩm liên quan đến tiêu chuẩn; mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và cỡ lô; danh mục các nguyên liệu ban đầu được sử dụng (tên INN nếu có), lượng của mỗi chất, được mô tả bằng tên và ký hiệu tham khảo thống nhất cho loại nguyên liệu đó (phải nêu rõ chất nào sẽ bị mất đi trong quá trình chế biến); công bố sản lượng thành phẩm dự kiến và giới hạn cho phép, sản lượng sản phẩm trung gian, nếu có.

9.5.2. Quy trình pha chế

a) Quy trình pha chế phải có thông tin: địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu; các phương pháp, hoặc tham chiếu phương pháp được sử dụng để chuẩn bị và vận hành các máy móc, thiết bị quan trọng (ví dụ như làm vệ sinh (đặc biệt sau khi thay đổi sản phẩm), lắp đặt, hiệu chuẩn, khử trùng, sử dụng); hướng dẫn chế biến chi tiết lần lượt từng bước (ví dụ: kiểm tra nguyên liệu, xử lý sơ bộ, trình tự thêm các nguyên vật liệu, thời gian trộn, nhiệt độ); hướng dẫn đối với các kiểm tra trong quá trình sản xuất và các giới hạn tương ứng; quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn; các điều phải thận trọng khi sản xuất.

b) Phải thiết lập các hướng dẫn pha chế trong đó liệt kê các thao tác để xử lý dược liệu, như sấy khô, thái, nghiền nhỏ, rây…; phải quy định nhiệt độ và thời gian cần thiết cho quá trình sấy khô, và phương pháp được sử dụng để kiểm tra các tạp kim loại.

c) Các hướng dẫn phải ghi rõ các bướcvà các thông số vận hành của quá trình trộn, các bước điều chỉnh để đạt hàm lượng các thành phần hoạt chất có tác dụng dược lý và đảm bảo sự đồng nhất của lô sau khi trộn; phải quy định việc ghi chép các thông số trong quá trình trộn.

d) Phải có hướng dẫn về sàng lọc hoặc phương pháp khác dùng để loại bỏ các tạp chất lạ. Phải nêu chi tiết quy trình được sử dụng để làm giảm nhiễm vi sinh vật, cùng với phương pháp xác định mức độ của các tạp nhiễm này.

e) Đối với việc sản xuất các chế phẩm cao từ dược liệu, các hướng dẫn phải chỉ rõ chất dẫn, hoặc dung môi được sử dụng, thời gian và nhiệt độ phải bảo đảm trong suốt quá trình chiết, và bất cứ phương pháp cô đặc nào.

9.5.3. Hồ sơ lô sản xuất

a) Phải thiết lập hồ sơ cho mỗi lô sản xuất, trong đó chỉ rõ: tên, nồng độ, hàm lượng của sản phẩm; ngày sản xuất; Số lô, mẻ; công thức đầy đủ của lô/mẻ; các SOP được sử dụng và ghi chép lại từng công đoạn đã tiến hành, tất cả các

thiết bị chính được sử dụng, tất cả các mẫu, kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất, kết quả kiểm tra điều kiện môi trường, kiểm tra thiết bị trước khi bắt đầu và trong quá trình sản xuất, đóng gói và lưu mẫu nhãn trên bao bì cuối cùng.

b) Phải lưu giữ hồ sơ chế biến lô cho mỗi một lô sản xuất. Hồ sơ phải dựa trên những phần liên quan trong tiêu chuẩn gốc đã được phê duyệt. Phương pháp chuẩn bị hồ sơ phải được thiết kế đảm bảo tránh các sai sót. (nên sao chụp lại hoặc dùng các chương trình máy tính đã được thẩm định, tránh việc chép lại bằng thủ công các tài liệu đã được duyệt).

c) Đối với giai đoạn sản xuất thành phẩm, phải có hồ sơ cho tất cả nguyên liệu được sử dụng; tất cả các quy trình thao tác chuẩn; mỗi lô và/hoặc mỗi mẻ chế biến và phân phối; tất cả các thiết bị, bao gồm cả việc vận hành, vệ sinh, bảo dưỡng và thẩm định; vệ sinh, bảo dưỡng và kiểm soát môi trường của khu vực sản xuất.

d) Hồ sơ lô phải được giữ tại nơi làm việc trong quá trình pha chế. Phải theo dõi các thông tin sau vào thời điểm tiến hành mỗi thao tác, và sau khi hoàn thành hồ sơ lô phải được người chịu trách nhiệm pha chế ký tên chỉ rõ ngày tháng, tên sản phẩm; số lô đang sản xuất:

- Ngày và giờ bắt đầu, ngày giờ thực hiện các công đoạn trung gian chính, và ngày giờ hoàn thành việc sản xuất;

- Tên người chịu trách nhiệm ở mỗi công đoạn sản xuất;

- Chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở mỗi bước sản xuất chính và người kiểm tra mỗi thao tác;

- Số lô và/hoặc số kiểm soát phân tích và khối lượng thực tế của mỗi nguyên liệu ban đầu (kể cả số lô và khối lượng của nguyên liệu phục hồi hoặc tái chế cho thêm vào);

- Bất kỳ thao tác chế biến liên có quan nào, và các máy móc thiết bị chính được sử dụng;

- Các hoạt động kiểm tra trong quá trình sản xuất đã thực hiện, chữ ký tắt của người thực hiện và kết quả;

- Sản lượng từng công đoạn sản xuất và những nhận xét hoặc giải thích về những sai lệch có ý nghĩa so với sản lượng dự kiến;

- Ghi chú về những sự cố đặc biệt, ghi lại chi tiết, có chữ ký duyệt những sai lệch so với công thức gốc.

e) Tất cả các hồ sơ phải ghi rõ thời gian và được ký bởi người chịu trách nhiệm tiến hành công việc, đối với các thao tác quan trọng, phải có cả chữ ký của người giám sát và phải được giữ tại nơi làm việc trong toàn bộ quá trình hoạt động. Hồ sơ phải được lưu giữ để sẵn sàng cho việc thanh traít nhất 2 năm sau khi hết hạn dùng của lô thuốc.

9.5.4. Hướng dẫn đóng gói

Phải xây dựng công thức gốc và quy trình pha chế được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm, cỡ lô và quy cách đóng gói. Hướng dẫn đóng gói phải bao gồm các thông tin:

a) Tên của sản phẩm;

b) Dạng bào chế, hàm lượng;

c) Quy cách đóng gói bao gồm số lượng, khối lượng hoặc thể tích của sản phẩm trong bao bì ngoài cùng;

d) Danh mục đầy đủ tất cả các nguyên vật liệu bao gói cần sử dụng cho một cỡ lô chuẩn, bao gồm số lượng, kích cỡ, dạng, mã tham chiếu đến tiêu chuẩn của nguyên vật liệu bao gói;

e) Bản sao của mẫu bao bì in ấn trên đó thể hiện vị trí ghi số lô và hạn dùng;

f) Các thận trọng trong quá trình thực hiện, kể cả phải kiểm tra kỹ khu vực và thiết bị đóng gói nhằm đảm bảo đã dọn quang dây chuyền trước và sau khi thực hiện hoạt động đóng gói;

g) Mô tả thao tác đóng gói, bao gồm cả những thao tác phụ trợ quan trọng và máy móc thiết bị sử dụng;

h) Chi tiết những lần kiểm tra trong quá trình đóng gói, bao gồm hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn cho phép.

9.5.5. Hồ sơ lô đóng gói

a) Hồ sơ lô đóng gói lô cho mỗi lô hoặc một phần của lô đã chế biến phải được lưu giữ, trong đó phải ghi lại cả việc kiểm tra để đảm bảo máy móc, thiết bị và khu vực đóng gói không còn sản phẩm đóng gói trước đó, tài liệu, hoặc nguyên vật liệu không cần thiết cho thao tác đóng gói hiện tại, máy móc thiết bị đã sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng.

b) Trong quá trình thực hiện việc đóng gói, phải ghi rõ các thông tin sau đây vào thời điểm thực hiện mỗi thao tác, ngày và tên người thực hiện và người chịu trách nhiệm:

- Tên sản phẩm, số lô, lượng bán thành phẩm chờ đóng gói, cũng như số lô và lượng thành phẩm dự kiến, lượng thành phẩm có được trong thực tế, và đối chiếu;

- Ngày và giờ thực hiện thao tác đóng gói;

- Tên người chịu trách nhiệm tiến hành các thao tác đóng gói;

- Chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở các bước chính;

- Các kiểm tra nhận dạng và kiểm tra việc tuân thủ theo hướng dẫn đóng gói, kể cả các kết quả kiểm tra trong quá trình đóng gói;

- Chi tiết các thao tác đóng gói đã thực hiện, máy móc thiết bị và dây chuyền đóng gói đã sử dụng, và nếu cần, các hướng dẫn về việc bảo quản sản phẩm chưa đóng gói, hoặc hồ sơ ghi lại việc trả sản phẩm chưa đóng gói về khu vực bảo quản;

- Lưu lại mẫu bao bì in sẵn, kể cả mẫu được duyệt để in, việc kiểm tra thường xuyên (nếu phù hợp) đối với số lô, ngày hết hạn và bất kỳ thông tin in thêm nào;

- Ghi chú về bất kỳ sự cố đặc biệt nào, bao gồm chi tiết các sai lệch so với hướng dẫn đóng gói, có văn bản phê duyệt của người có thẩm quyền;

- Số lượng và số tham khảo hay nhận dạng của tất cả bao bì in sẵn và bán thành phẩm đã xuất ra đóng gói, đã đóng gói, đã huỷ hoặc đã trả về kho, và số lượng sản phẩm có được để có thể đối chiếu đầy đủ.

9.6. Quy trình và hồ sơ ghi chép

9.6.1. Phải có các quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ ghi lại đối với mỗi thao tác đã tiến hành hoặc các kết luận đối với:

a) Việc lắp đặt và thẩm định máy móc thiết bị;

b) Các thiết bị phân tích và việc hiệu chuẩn thiết bị phân tích;

c) Việc bảo dưỡng, làm vệ sinh và khử trùng;

d) Các vấn đề nhân sự: bao gồm cả trình độ, đào tạo, trang phục và vệ sinh;

đ) Việc theo dõi môi trường;

e) Việc kiểm soát côn trùng;

g) Khiếu nại;

h) Thu hồi;

i) Những trường hợp bị trả lại.

9.6.2. Phải có quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ về việc tiếp nhận nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói sơ cấp hoặc bao bì có in ấn. Hồ sơ tiếp nhận phải có các thông tin:

a) Tên nguyên vật liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;

b) Tên nội bộ và/hoặc mã nguyên vật liệu nếu có;

c) Ngày nhận;

d) Tên nhà cung cấp, tên nhà sản xuất;

đ) Số lô hoặc số tham khảo của nhà sản xuất;

e) Tổng khối lượng, và số thùng hàng đã nhận;

g) Số lô nội bộ quy định sau khi nhận;

h) Bất kỳ nhận xét có liên quan nào khác (ví dụ tình trạng thùng hàng...)

9.6.3. Phải có các quy trình thao tác chuẩn cho việc dán nhãn, biệt trữ, và bảo quản nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói và các nguyên vật liệu khác, nếu phù hợp.

9.6.4. Phải có quy trình thao tác chuẩn hướng việc lấy mẫu, trong đó chỉ rõ người được uỷ quyền lấy mẫu. Hướng dẫn lấy mẫu phải có các thông tin:

a) Phương pháp lẫy mẫu và kế hoạch lấy mẫu;

b) Dụng cụ lấy mẫu;

c) Các thận trọng phải chú ý để tránh tạp nhiễm cho nguyên vật liệu hoặc làm mất phẩm chất nguyên vật liệu;

d) Lượng mẫu cần lấy;

đ) Hướng dẫn việc chia nhỏ mẫu khi cần thiết;

e) Loại bao bì dùng đựng mẫu, bao bì này dùng cho lấy mẫu vô trùng hay lấy mẫu thông thường và việc dán nhãn;

g) Các thận trọng phải chú ý, đặc biệt đối với việc lấy mẫu nguyên vật liệu vô trùng độc hại.

9.6.5. Phải xây dựng quy trình mô tả chi tiết hệ thống đánh số lô (mẻ) để đảm bảo mỗi lô sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hay thành phẩm đều được nhận dạng bằng một mã số đặc trưng riêng. Quy trình này phải đảm bảo:

a) Việc đánh số lô áp dụng cho công đoạn chế biến và công đoạn đóng gói phải tương ứng với nhau.

b) Không sử dụng trùng lặp cùng một số lô, điều này áp dụng cho cả việc tái chế;

9.6.6. Phải có quy trình hướng dẫn việc thẩm định, hiệu chuẩn, bảo dưỡng, sử dụng, vệ sinh cho mỗi loại thiết bị và dụng cụ, các quy trình này phải được để gần máy móc thiết bị. Việc thực hiện phải được lưu hồ sơ nêu rõ ngày tháng và tên người thực hiện những công việc đó.

9.6.7. Phải có quy trình duyệt xuất hoặc loại bỏ đối với nguyên vật liệu và sản phẩm, đặc biệt đối với việc xuất thành phẩm ra thị trường của người được uỷ quyền. Hồ sơ sổ sách về việc phân phối mỗi lô sản phẩm phải được lưu lại theo trật tự để đảm bảo truy tìm được khi cần thiết.

Chương X
KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

10.1. Nguyên tắc

Kiểm tra chất lượng là một phần của GMP liên quan đến lấy mẫu, tiêu chuẩn chất lượng và thử nghiệm đồng thời cũng liên quan đến vấn đề tổ chức,

hồ sơ tài liệu và quy trình xét duyệt xuất xưởng sản phẩm để đảm bảo các phép thử liên quan cần thiết đã được thực hiện. Nguyên vật liệu không được xuất để sử dụng, sản phẩm không được bán hay cung cấp cho đến khi sản phẩm được đánh giá là đạt chất lượng. Kiểm tra chất lượng không chỉ bó hẹp trong các hoạt động của phòng thử nghiệm, mà bao gồm mọi quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm.

Mỗi nhà sản xuất đều phải có bộ phận kiểm tra chất lượng. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải độc lập với bộ phận sản xuất và các bộ phận khác. Các yêu cầu cơ bản của kiểm tra chất lượng bao gồm:

10.1.1. Phải có đủ trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt cho việc lấy mẫu, kiểm tra và thử nghiệm đối với các nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, thành phẩm và cho việc theo dõi điều kiện môi trường theo yêu cầu của GMP;

10.1.2. Việc lấy mẫu các nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian và thành phẩm phải được thực hiện bởi nhân viên được giao nhiệm vụ lấy mẫu và phải tiến hành theo phương pháp đã được bộ phận kiểm tra chất lượng phê duyệt;

10.1.3. Các phương pháp phân tích phải được thẩm định;

10.1.4. Phải lưu hồ sơ ghi chép việc thực hiện tất cả các bước lấy mẫu, kiểm tra và thử nghiệm. Bất cứ sai lệch nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra;

10.1.5. Thành phẩm phải chứa các hoạt chất với thành phần và hàm lượng đúng như giấy phép lưu hành sản phẩm, đạt yêu cầu chất lượng quy định, được đóng trong bao bì phù hợp và dán nhãn đúng;

10.1.6. Phải lưu lại kết quả kiểm tra chất lượng; việc kiểm nghiệm các nguyên liệu, sản phẩm trung gian, và thành phẩm để chứng minh việc thực hiện theo đúng tiêu chuẩn chất lượng.

10.1.7. Không được bán hay cung cấp thuốc trước khi người được ủy quyền chứng nhận lô sản phẩm đạt yêu cầu chất lượng theo đúng giấy phép lưu hành sản phẩm. Việc đánh giá sản phẩm phải bao gồm cả việc rà soát và đánh giá các hồ sơ tài liệu về sản xuất có liên quan và việc đánh giá những sai lệch so với quy trình quy định;

10.1.8. Phải lưu đủ lượng mẫu của nguyên liệu ban đầu và thành phẩm để có mẫu kiểm nghiệm sau này nếu cần thiết; mẫu lưu thành phẩm phải được giữ trong bao bì đóng gói cuối cùng, ngoại trừ trường hợp bao bì đó có kích cỡ quá lớn, trong trường hợp đó có thể sử dụng bao bì đóng gói tương đương với hệ thống bao gói bán trên thị trường.

10.2. Quy định chung

10.2.1. Kiểm tra chất lượng bao gồm các hoạt động liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn, kiểm nghiệm, tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng để đảm bảo các việc thực hiện các phép thử cần thiết và chỉ xuất cho sử dụng các nguyên vật liệu và xuất xưởng các sản phẩm đã được đánh giá là đạt chất lượng.

10.2.2. Bộ phận kiểm tra và kiểm nghiệm thuốc và nguyên liệu làm thuốc phải được trang bị phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở, phải độc lập với các bộ phận khác và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ chuyên môn và kinh nghiệm phù hợp, người này có thể điều hành một hoặc nhiều phòng thí nghiệm.

10.2.3. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có đủ trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt để thực hiện việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

10.2.4. Đối với các cơ sở sản xuất chưa thành lập được bộ phận kiểm nghiệm thuốc hoặc đã thành lập được bộ phận kiểm nghiệm thuốc nhưng chưa kiểm nghiệm được hết các chỉ tiêu chất lượng thì phải gửi mẫu và ký hợp đồng kiểm nghiệm thuốc đến các đơn vị có đủ điều kiện và có chức năng kiểm nghiệm thuốc để thực hiện. Các phiếu kiểm nghiệm phải được lưu trong hồ sơ của từng lô sản phẩm xuất xưởng.

10.2.5. Cơ sở sản xuất thuốc dược liệu phải thực hiện việc kiểm nghiệm từng lô sản phẩm, chỉ khi đạt chất lượng theo tiêu chuẩn đã đăng ký mới được phép xuất xưởng. Việc đánh giá thành phẩm phải tính đến mọi yếu tố có liên quan, kể cả điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, hồ sơ sản xuất (kể cả hồ sơ đóng gói), việc tuân thủ các tiêu chuẩn của thành phẩm, và việc kiểm tra thành phẩm sau cùng.

10.2.6. Bộ phận kiểm tra chất lượng có thể thực hiện các nhiệm vụ khác như: xây dựng, thẩm định và thực hiện các quy trình kiểm tra chất lượng, bảo quản chất chuẩn, đảm bảo việc ghi nhãn chính xác cho bao bì chứa nguyên vật liệu và sản phẩm, đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của hoạt chất và sản phẩm, tham gia điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng sản phẩm, và tham gia giám sát môi trường. Tất cả các hoạt động này đều phải được thực hiện theo chức năng, nhiệm vụ được phân công bằng văn bản.

10.3. Nhân sự

10.3.1. Nhân viên kiểm tra chất lượng của bộ phận kiểm tra chất lượng phải có chuyên môn sâu về các sản phẩm thuốc dược liệu để tiến hành các phép thử định tính, kiểm tra sự giả mạo, sự có mặt của nấm mốc, hoặc côn trùng, sự không đồng nhất của lô dược liệu. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có đủ nhân

viên được đào tạo thích hợp, có chuyên môn và kinh nghiệm để hoàn thành công việc được giao.

10.3.2. Nhân viên bộ phận kiểm tra chất lượng phải được quyền vào khu vực sản xuất để lấy mẫu và điều tra khi cần thiết.

10.4. Cơ sở vật chất và trang thiết bị

10.4.1. Khu vực kiểm nghiệm, kiểm tra chất lượng thuốc phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Phòng kiểm tra chất lượng phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành tại đó và phải có diện tích đủ rộng để tránh sự nhầm lẫn, nhiễm chéo, và đủ để bảo quản mẫu, chất chuẩn, dung môi, thuốc thử và hồ sơ kiểm nghiệm.

10.4.2. Khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh phải cách biệt nhau và phải có riêng thiết bị xử lý không khí và các thiết bị khác.

10.4.3. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải được trang bị máy móc, thiết bị, dụng cụ thích hợp cho việc lấy mẫu, phân tích, hiệu chuẩn và xử lý dữ liệu. Các thiết bị phân tích phải phù hợp với phương pháp kiểm nghiệm và phải đáp ứng được yêu cầu kiểm tra chất lượng của đơn vị.

10.5. Lấy mẫu

10.5.1. Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu (nguyên liệu thô) phải được thực hiện bởi nhân viên có kinh nghiệm chuyên môn do nguyên liệu thô của thuốc dược liệu là tổng hợp của các nguyên liệu tự nhiên và chứa nhiều yếu tố lai tạp. Mỗi lô hàng phải được xác định bởi các tài liệu lưu trữ riêng.

10.5.2. Việc lấy phải được thực hiện theo quy trình đã được phê duyệt và phải mô tả cụ thể về phương pháp lấy mẫu; các thiết bị được sử dụng; số lượng mẫu được lấy; hướng dẫn về việc phân chia mẫu; loại và điều kiện của bao bì đựng mẫu; nhận dạng các thùng nguyên liệu đã lấy mẫu; điều kiện bảo quản mẫu; hướng dẫn làm sạch và bảo quản các thiết bị lấy mẫu.

10.5.3. Việc lấy mẫu phải được thực hiện sao cho tránh được tạp nhiễm hoặc các tác động bất lợi khác ảnh hưởng đến chất lượng. Khi lấy mẫu phải có biện pháp để tránh gây tạp nhiễm hay nhầm lẫn cho nguyên vật liệu được lấy mẫu và cho những nguyên vật liệu khác. Tất cả dụng cụ lấy mẫu có tiếp xúc với nguyên vật liệu phải sạch. Những thùng hàng được lấy mẫu phải được đánh dấu và niêm phong lại cẩn thận sau khi lấy mẫu.

10.5.4. Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn ghi rõ các nội dung: tên mẫu, số lô, ngày lấy mẫu, số của thùng được lấy, số mẫu lấy, chữ ký của người lấy mẫu.

10.5.5. Mẫu lưu phải đại diện cho lô nguyên liệu hoặc thành phẩm được lấy, các mẫu khác cũng có thể được lấy để theo dõi các thời điểm quan trọng của một quá trình. (Như thời điểm bắt đầu hoặc kết thúc).

10.5.6. Mẫu lưu thành phẩm phải được giữ trong bao bì đóng gói cuối cùng và được lưu trữ theo các điều kiện khuyến cáo cho đến một năm sau ngày hết hạn dùng của sản phẩm.

10.6. Hồ sơ, tài liệu

10.6.1. Phòng kiểm nghiệm phải có sổ tay kiểm nghiệm viên, hồ sơ phân tích, các phiếu kiểm nghiệm/phân tích.

10.6.2. Phải xây dựng quy trình cho việc kiểm nghiệm nguyên vật liệu và sản phẩm ở mỗi công đoạn khác nhau trong quá trình sản xuất, trong đó mô tả phương pháp và thiết bị sử dụng. Phải ghi lại cả các phép thử đã tiến hành.

10.6.3. Hồ sơ phân tích phải có đầy đủ những thông tin về mẫu, phương pháp thử, kết quả phân tích. Hồ sơ phân tích phải được lưu vào hồ sơ kiểm nghiệm cùng với các kết quả phân tích và phải có các thông tin tối thiểu như sau:

a) Tên nguyên vật liệu hay sản phẩm và dạng bào chế;

b) Số lô và nhà sản xuất và/hoặc nhà cung cấp;

c) Ngày nhận mẫu, người nhận mẫu; tình trạng mẫu khi nhận và trước khi phân tích;

d) Tham chiếu tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm liên quan;

e) Kết quả kiểm nghiệm, kể cả các nhận xét và tính toán, và tham chiếu tiêu chuẩn (giới hạn);

f) Ngày và số tham chiếu của thử nghiệm;

g) Chữ ký tắt của người thực hiện phép thử;

h) Ngày tháng và chữ ký tắt của người xác minh phép thử và tính toán, nếu thích hợp;

i) Kết luận rõ ràng mẫu kiểm nghiệm đạt hoặc không đạt (hoặc các quyết định khác về tình trạng) và ngày tháng và chữ ký của người được giao trách nhiệm.

10.6.4. Phiếu kiểm nghiệm/phân tích phải có chữ ký của người thử nghiệm và người giám sát và phải được lưu lại. Phiếu kiểm nghiệm/phân tích ít nhất phải có các thông tin sau: tên của nhà sản xuất nguyên liệu/thành phẩm và dạng bào chế; số lô, hạn dùng; tiêu chuẩn và phương pháp sử dụng; kết quả phép thử, bao gồm nhận xét, đánh giá, cách tính và thông tin của chất đối chiếu; ngày thử nghiệm, người thực hiện phép thử, người kiểm tra; kết luận về việc đạt hay không đạt và chữ ký của người quyết định.

10.6.5. Sổ tay kiểm nghiệm viên ghi lại các kết quả, các tính toán, số liệu và nhận xét có liên quan đến việc phân tích một mẫu. Sổ phải được đánh số trang và không được dùng bút chì để ghi chép, không được tẩy xoá, viết đè.

10.6.6. Tất cả các phép thử đối với mỗi nguyên vật liệu và sản phẩm phải tuân thủ theo các quy trình thử nghiệm đã được phê duyệt và phù hợp với hồ sơ

đăng ký. Kết quả phải được lưu và được giám sát viên kiểm tra lại trước khi nguyên vật liệu hay sản phẩm được xuất hay bị loại.

10.6.7. Việc kiểm soát trong quá trình phải được thực hiện theo phương pháp đã phê duyệt và phải được lưu lại hồ sơ.

10.6.8. Phải cập nhật và lưu giữ tất cả các tiêu chuẩn chất lượng cần thiết cho công tác kiểm nghiệm, gồm có: Dược điển Việt Nam và các Dược điển nước ngoài, kể cả phụ lục, bản bổ sung và bản hiệu đính; các tiêu chuẩn chất lượng không có trong Dược điển đối với những thuốc được kiểm nghiệm dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất; các phương pháp kiểm nghiệm không có trong Dược điển do phòng kiểm nghiệm nghiên cứu, ban hành.

10.6.9. Thay vì nhà sản xuất tiến hành kiểm nghiệm, có thể chấp nhận phiếu kiểm nghiệm của nhà cung cấp, với điều kiện nhà sản xuất phải xác định được độ tin cậy của các kiểm nghiệm của nhà cung cấp thông qua việc thẩm định kết quả kiểm nghiệm của nhà cung cấp theo định kỳ phù hợp và thông qua việc kiểm tra cơ sở thực tế để đánh giá năng lực của nhà cung cấp. Phiếu kiểm nghiệm phải là bản gốc (không phải bản chụp) hoặc nếu không thì phải đảm bảo về tính pháp lý của chúng. Phiếu kiểm nghiệm ít nhất phải có các thông tin sau: tên và địa chỉ của nhà cung cấp đã cấp phiếu; chữ ký của cán bộ có thẩm quyền; tên của nguyên liệu được kiểm nghiệm; số lô của nguyên liệu được kiểm nghiệm; tiêu chuẩn và phương pháp sử dụng; kết quả kiểm nghiệm; ngày kiểm nghiệm.

10.7. Theo dõi độ ổn định

10.7.1. Phải đánh giá và theo dõi sự ổn định của bán thành phẩm, sản phẩm trung gian và thành phẩm theo một chương trình thích hợp liên tục để phát hiện bất kỳ vấn đề nào có liên quan đến độ ổn định của thành phẩm với bao bì đang lưu hành trên thị trường.

Độ ổn định phải được xác định trước khi cho lưu hành sản phẩm và sau khi có những thay đổi đáng kể đối với quy trình sản xuất, máy móc thiết bị, nguyên vật liệu bao gói...

10.7.2. Phải xây dựng quy trình và thiết lập hồ sơ theo dõi độ ổn định của các thuốc do mình sản xuất. Phải thiết lập được ngày hết hạn và các tiêu chuẩn về tuổi thọ dựa trên cơ sở các thử nghiệm về độ ổn định liên quan đến điều kiện bảo quản. Các hồ sơ theo dõi độ ổn định của thuốc phải được lưu giữ.

10.7.3. Phải xây dựng và thực hiện một chương trình bằng văn bản cho việc xác định độ ổn định lâu dài, chương trình cần có các yếu tố như:

a) Mô tả đầy đủ về thuốc được nghiên cứu độ ổn định;

b) Bộ tiêu chí thử nghiệm đầy đủ và phương pháp thử nghiệm, có mô tả tất cả phép thử về hoạt lực, độ tinh khiết, các đặc tính vật lý và các dẫn chứng có trong hồ sơ tài liệu cho thấy những thử nghiệm này chứng minh được độ ổn định;

c) Quy định có đủ số lượng lô nghiên cứu;

d) Lịch thử nghiệm cho mỗi thuốc;

e) Quy định điều kiện bảo quản đặc biệt;

g) Quy định việc lưu đủ mẫu; và

h) Tóm tắt tất cả các số liệu thu được, kể cả việc đánh giá và kết luận nghiên cứu.

Chương XI
ĐÁNH GIÁ VÀ THẨM ĐỊNH

11.1. Cơ sở phải thực hiện công việc thẩm định để chứng minh rằng những khía cạnh quan trọng trong các thao tác cụ thể đều được kiểm soát. Việc thẩm định phải được thực hiện và lưu hồ sơ để đảm bảo:

a) Nhà xưởng, khu vực phụ trợ, trang thiết bị và quy trình được thiết kế theo đúng như yêu cầu của GMP (thẩm định thiết kế hay DQ);

b) Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị đã được xây dựng và lắp đặt theo đúng tiêu chuẩn thiết kế của chúng (thẩm định lắp đặt hay IQ);

c) Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị hoạt động theo đúng tiêu chuẩn thiết kế của chúng (thẩm định vận hành hay OQ);

d) Một quy trình cụ thể sẽ liên tục sản xuất ra một sản phẩm đáp ứng các tiêu chuẩn và đặc tính chất lượng định trước của nó (thẩm định quy trình hay PV, còn được gọi là thẩm định hiệu năng hay PQ).

11.2. Bất kỳ sự thay đổi đáng kể đối với nhà xưởng, cơ sở, trang thiết bị hay quy trình, có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm, dù trực tiếp hay gián tiếp, cũng đều phải được thẩm định.

11.3. Những yếu tố chủ yếu trong chương trình thẩm định của cơ sở, việc duy trì tình trạng thẩm định liên tục phải được thể hiện trong sổ tay chất lượng hoặc kế hoạch thẩm định gốc.

11.4. Phải xây dựng kế hoạch thẩm định ban đầu và rà soát hằng năm. Trách nhiệm thực hiện việc thẩm định phải được chỉ rõ. Kết quả thẩm định phải được lưu lại.

Chương XII
SẢN XUẤT VÀ KIỂM NGHIỆM THEO HỢP ĐỒNG

12.1. Nguyên tắc

Trong trường hợp thiếu phương tiện sản xuất và kiểm nghiệm, chủ sở hữu đăng ký sản phẩm có thể thực hiện việc sản xuất, kiểm nghiệm bởi các nhà sản xuất hợp đồng hoặc các phòng thí nghiệm khác. Việc sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng phải được xác định rõ ràng, thống nhất và có kiểm soát nhằm đảm bảo yêu cầu chất lượng của sản phẩm.

12.2. Quy định chung

12.2.1. Phải có một hợp đồng thỏa thuận bằng văn bản giữa hợp đồng Bên hợp đồng và Bên nhận thuê, trong đó thiết lập rõ ràng nhiệm vụ của mỗi bên. Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng được kiểm tra cơ sở của bên nhận hợp hợp đồng.

12.2.2. Tất cả kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, kể các những thay đổi dự kiến về kỹ thuật hoặc các kế hoạch khác, đều phải theo đúng với các yêu cầu đăng ký của sản phẩm và phải thống nhất giữa hai bên.

12.2.3. Trong trường hợp nhận hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, việc duyệt xuất hàng cuối cùng phải do người được ủy quyền thực hiện.

12.3. Bên hợp đồng

12.3.1. Bên hợp đồng phải có trách nhiệm đánh giá năng lực của bên nhận hợp đồng về khả năng thực hiện các công việc theo hợp đồng và đảm bảo các nguyên tắc GMP đã được tuân thủ thông qua hợp đồng.

12.3.2. Bên hợp đồng phải cung cấp cho bên nhận hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết để tiến hành các hoạt động theo hợp đồng một cách chính xác theo đúng giấy phép lưu hành và các quy định của luật pháp. Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng bên nhận hợp đồng nhận thức đầy đủ về mọi vấn đề liên quan đến sản phẩm, công việc có thể gây hại cho nhà xưởng, máy móc thiết bị, nhân viên, các nguyên vật liệu hoặc các sản phẩm khác.

12.3.3. Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng tất cả các sản phẩm và nguyên liệu cung cấp bởi các bên nhận hợp đồng đáp ứng theo các tiêu chuẩn của họ.

12.4. Bên nhận hợp đồng

12.4.1. Chỉ những cơ sở có giấy phép sản xuất mới được thực hiện việc sản xuất theo hợp đồng. Bên nhận hợp đồng có đầy đủ cơ sở, trang thiết bị, kiến thức và kinh nghiệm, và nhân viên có năng lực để thực hiện tốt các công việc theo yêu cầu của Bên thuê.

12.4.2. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo rằng tất cả các sản phẩm, nguyên liệu cung cấp cho mình phù hợp với mục đích sử dụng của chúng.

12.4.3. Bên nhận hợp đồng không được chuyển cho bên thứ ba công việc đã được giao cho mình theo hợp đồng đã ký khi chưa được bên hợp đồng đánh giá và chấp nhận kế hoạch đó. Việc thỏa thuận giữa Bên nhận hợp đồng và bất kỳ bên thứ ba phải đảm bảo các thông tin về sản xuất và kiểm nghiệmcung cấp cho bên thứ ba tương tự như đã thực hiện giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng.

12.4.4. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo không thực hiện các công việc gây ảnh hưởng xấu đến chất lượng của sản phẩm sản xuất và/hoặc kiểm nghiệm cho bên hợp đồng.

12.4.5. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo rằng không được phép xuất xưởng sản phẩm trước khi có xác nhận của người có thẩm quyền về việc sản phẩm phù hợp với tiêu chuẩn đã đăng ký.

12.5. Hợp đồng

12.5.1. Hợp đồng phải được lập giữa Bên hợp đồng và Bên nhận hợp đồng trong đó quy định cụ thể trách nhiệm của mỗi bên liên quan đến việc sản xuất và kiểm nghiệm của sản phẩm. Những khía cạnh kỹ thuật của hợp đồng phải do những người có thẩm quyền với đủ kiến thức phù hợp về công nghệ dược, kiểm nghiệm dược phẩm và về GMP soạn thảo.

12.5.2. Bản hợp đồng phải nêu rõ ngườiđược uỷ quyền thực hiện trách nhiệm trong việc phê duyệt xuất xưởng mỗi lô sản phẩm để đảm bảo rằng mỗi lô hàng đã được sản xuất và được kiểm nghiệm đúng theohồ sơ đăng ký.

12.5.3. Hợp đồng phải ghi rõ ai chịu trách nhiệm thu mua nguyên liệu, kiểm nghiệm và xuất nguyên liệu, thực hiện sản xuất và kiểm tra chất lượng, bao gồm cả kiểm soát trong quá trình sản xuất, và những người có trách nhiệm lấy mẫu và kiểm nghiệm. Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, bản hợp đồng phải nêu rõ việc bên nhận hợp đồng có lấy mẫu tại cơ sở của nhà sản xuất hay không.

12.5.4. Bên hợp đồng lưu đầy đủ các hồ sơ liên quan (kiểm nghiệm, sản xuất, phân phối) và mẫu lưu. Bất cứ vấn đề nào có liên quan tới việc đánh giá chất lượng của một sản phẩm bị khiếu nại hoặc nghi ngờ có sai hỏng phải đề cập đến trong quy trình xử lý sai hỏng/thu hồi của bên hợp đồng và phải được lưu hồ sơ.

12.5.5. Hợp đồng phải mô tả việc xử lý nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm nếu chúng bị loại bỏ bao gồm quy trình xử lý khi việc kiểm nghiệm theo hợp đồng cho thấy sản phẩm kiểm nghiệm không đạt tiêu chuẩn.

Chương XIII
KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM

13.1. Khiếu nại về sản phẩm

Nguyên tắc:

Tất cả các khiếu nại và các thông tin khác liên quan đến sản phẩm có khả năng bị sai hỏng đều phải được xem xét theo các quy trình bằng văn bản và phải có biện pháp khắc phục.

Quy định chung:

13.1.1. Cơ sở phải xây dựng các quy trình bằng văn bản để xử lý tất cả các vấn đề về khiếu nại đối với sản phẩm, bao gồm cả việc thu hồi kịp thời trong trường hợp cần thiết. Việc xử lý, chuyển tiếp, xem xét và đánh giá những khiếu nại về sản phẩm do cơ sở sản xuất phải được thực hiện bởi người chịu trách nhiệm được phân công bằng văn bản với đội ngũ nhân viên phù hợp để hỗ trợ thực hiện.

13.1.2. Bất kỳ khiếu nại nào liên quan đến sản phẩm bị sai hỏng phải được lập thành hồ sơ với đầy đủ các chi tiết và giấy tờ gốc, và phải được điều tra thấu đáo và có sự tham gia của người chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng.

13.1.3. Phải tiến hành kiểm tra các lô khi phát hiện và nghi ngờ ở một lô khác để xác định xem chúng có bị sai hỏng tương tự không, đặc biệt phải kiểm tra các lô có sử dụng sản phẩm tái chế từ lô có sai sót. Trong quá trình xem xét phải đặc biệt lưu ý xác định xem khiếu nại nhận được liên quan đến sản phẩm bị giả mạo không.

13.1.4. Phải ghi chép và lưu giữ đầy đủ hồ sơ xử lý khiếu nại sản phẩm trong khoảng thời gian theo hạn sử dụng của lô thuốc bị khiếu nại. Hồ sơ phải bao gồm tất cả các quyết định và biện pháp thực hiện liên quan đến khiếu nại và tham chiếu tới hồ sơ lô tương ứng.

13.1.5. Phải thường xuyên rà soát hồ sơ về khiếu nại để tìm ra dấu hiệu của những vấn đề đặc biệt hoặc việc lặp lại các sai sót có thể dẫn đến việc thu hồi sản phẩm đã lưu hành.

13.1.6. Trong trường hợp lỗi do sản xuất, sản phẩm mất phẩm chất, bị làm giả hoặc bất kỳ vấn đề chất lượng nghiêm trọng nào, phải thông báo kịp thời cho cơ quan quản lý.

13.1.7. Các phản ánh liên quan đến phản ứng có hại của thuốc từ việc sử dụng các sản phẩm phải được điều tra và ghi chép kỹ lưỡng. Các báo cáo về phản ứng có hại nghiêm trọng phải báo ngay cho cơ quan quản lý.

13.2. Thu hồi sản phẩm

Nguyên tắc:

Phải có hệ thống để thu hồi nhanh chóng và hiệu quả các sản phẩm có nghi ngờ hoặc sản phẩm bị lỗi trên thị trường.

Quy định chung:

13.2.1. Cơ sở phải xây dựng các quy trình bằng văn bản và thường xuyên phải rà soát cập nhật để đảm bảo xử lý việc thu hồi sản phẩmvà phải quy định người có thẩm quyền quyết định thu hồi một sản phẩm. Các hoạt động thu hồi phải được triển khai nhanh chóng đến tất cả các kênh trong hệ thống phân phối.

13.2.2. Việc thu hồi phải được thực hiện bởi người chịu trách nhiệm thực hiện và điều phối việc thu hồi với đội ngũ nhân viên phù hợp để xử lý tất cả các khía cạnh của việc thu hồi với mức độ khẩn cấp. Người chịu trách nhiệm phải được phân công bằng văn bản của người có thẩm quyền vàphải độc lập với đơn vị bán hàng và tiếp thị.

13.2.3. Phải có sẵn để cung cấp cho người chịu trách nhiệm thu hồi các hồ sơ phân phối bao gồm các thông tin về tên của từng sản phẩm và dạng bào chế, số lượng từng mặt hàng, số lô, số và ngày đơn giao hàng, số lượng từng mặt hàng, danh sách khách hàng bán buôn, các khách hàng được cung cấp trực tiếp (với địa chỉ, điện thoại và / hoặc số fax trong và ngoài giờ làm việc, lô và số lượng giao nhận) để phục vụ cho việc tiến hành thu hồi sản phẩm nhanh chóng, chính xác và hiệu quả.

13.2.4. Sản phẩm thu hồi phải được bảo quản riêng biệt tại nơi an toàn để tránh việc đưa sản phẩm thu hồi vào tái lưu thông, sử dụng trong khi chờ đợi quyết định xử lý.

13.2.5. Phải lập và lưu giữ hồ sơ và báo cáo về thu hồi sản phẩm bao gồm cả diễn biến, kết quả của việc thu hồi sản phẩm bao gồm sự đối chiếu giữa số lượng cung cấp và số lượng thu hồi được. Phải tiến hành đánh giá thường xuyên tính hiệu quả của việc thu hồi.

13.3. Sản phẩm bị trả lại

Nguyên tắc:

Tất cả các sản phẩm bị trả lại đều được tiếp nhận bảo quản đúng yêu cầu về bảo quản và được xem xét theo các quy trình bằng văn bản đến khi có quyết định tái sử dụng hay loại bỏ.

Quy định chung:

13.3.1. Cơ sở phải lập hồ sơ theo dõi và xây dựng các quy trình bằng văn bản để tiếp nhận và xử lý các sản phẩm bị trả lại. Hồ sơ các sản phẩm bị trả lại

được lưu trữ bao gồm các nội dung: tên và hàm lượng của sản phẩm, dạng bào chế, số lô, lý do trả về, chất lượng của sản phẩm trả về, ngày trả về.

13.3.2. Các sản phẩm bị trả về phải được nhận diện rõ và bảo quản tại khu vực cách ly để ngăn ngừa việc tái phân phối cho tới khi có quyết định về biện pháp xử lý. Điều kiện bảo quản áp dụng cho thuốc bị loại bỏ hoặc trả về phải được duy trì trong suốt quá trình bảo quản và vận chuyển cho tới khi có quyết định sau cùng.

13.3.3. Việc đánh giá và đưa ra quyết định về xử lý thuốc loại bỏ, thuốc trả về phải được thực hiện bởi một người được phân công bằng văn bản của người có thẩm quyền. Khi tiến hành đánh giá, phải tính đến tính chất của sản phẩm bị trả lại, các điều kiện bảo quản đặc biệt, điều kiện và lai lịch cũng như thời gian kể từ khi xuất bán sản phẩm đó.

13.3.4. Các sản phẩm trả lại chỉ được đưa trở về khu hàng để bán khi: sản phẩm còn nằm trong bao bì gốc chưa mở và trong điều kiện tốt; đảm bảo sản phẩm đã được bảo quản và xử lý trong các điều kiện phù hợp; hạn sử dụng còn lại đảm bảo đúng quy định; sản phẩm đã được kiểm tra và đánh giá bởi người có thẩm quyền.

13.3.5. Khi có bất kỳ nghi ngờ nào về chất lượng của sản phẩm thì không được tái xuất hay tái sử dụng sản phẩm đó.

Chương XIV
TỰ THANH TRA

14.1. Nguyên tắc

Tự thanh tra phải là một phần trong hệ thống bảo đảm chất lượng nhằm phát hiện các tồn tại, khiếm khuyết của hệ thống đảm bảo chất lượngvà đưa ra các biện pháp khắc phục cần thiết. Cơ sở phải tiến hành tự thanh tra để đánh giá tình trạng và mức độ đáp ứng việc tuân thủ của nhà sản xuất theo các nguyên tắc tiêu chuẩn GMP.

14.2. Quy định chung

14.2.1. Phải thành lập Ban tự thanh tra được Lãnh đạo cơ sở phê duyệt gồm những người có năng lực để thực hiện việc tự thanh tra. Thành viên của Ban tự thanh tra có thể là thanh tra độc lập bên ngoài.

14.2.2. Phải xây dựng kế hoạch tự thanh tra. Việc tự thanh tra tùy thuộc vào nhu cầu của từng cơ sở nhưng ít nhất phải thực hiện hằng năm. Việc tự thanh tra phải được tiến hành một cách độc lập và chi tiết.

14.2.3. Ban tự thanh tra phải thực hiện việc thanh tra tất cả các hoạt động để duy trì việc tuân thủ nghiêm ngặt và kiểm soát chặt chẽ tất cả các quy trình, quy định tại cơ sở.

14.2.4. Hồ sơ tự thanh tra phải được lưu đầy đủ. Báo cáo tự thanh tra phải bao gồm các ghi nhận trong quá trình tự thanh tra và đề xuất các biện pháp khắc phục. Phải có chương trình khắc phục các tồn tại được phát hiện và các biện pháp thực hiện. Phải đánh giá kiểm tra những hành động sửa chữa và phải ghi vào hồ sơ.

Phụ lục VI

CÁC NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỔ TRUYỀN

(Kèm theo Thông tư số /2025/TT-BYT ngày tháng năm 2025 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

PHẦN I. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỔ TRUYỀN CÓ DẠNG BÀO CHẾ CAO, ĐƠN, HOÀN, BỘT, RƯỢU THUỐC, CỒN THUỐC....3

Chương I CHẤT LƯỢNG DƯỢC LIỆU VÀ NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU....3

Chương II NHÂN SỰ VÀ ĐÀO TẠO....3

Chương III NHÀ XƯỞNG, THIẾT BỊ....6

Chương IV THIẾT BỊ VÀ HỆ THỐNG PHỤ TRỢ....12

Chương V VỆ SINH VÀ ĐIỀU KIỆN VỆ SINH....14

Chương VI NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ DƯỢC LIỆU....16

Chương VII SẢN XUẤT VÀ KIỂM SOÁT TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT....20

Chương VIII KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG....26

Chương IX HỒ SƠ TÀI LIỆU....29

Chương X KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM TẠI CƠ SỞ....36

Chương XI TỰ THANH TRA....38

PHẦN II. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỔ TRUYỀN CÓ DẠNG BÀO CHẾ HIỆN ĐẠI....39

Chương I HỆ THỐNG CHẤT LƯỢNG....39

Chương II NHÂN SỰ VÀ ĐÀO TẠO....43

Chương III NHÀ XƯỞNG....46

Chương IV THIẾT BỊ VÀ HỆ THỐNG....53

Chương V NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ DƯỢC LIỆU....56

Chương VI VỆ SINH VÀ ĐIỀU KIỆN VỆ SINH....62

Chương VII SẢN XUẤT....64

Chương VIII HỒ SƠ TÀI LIỆU....69

Chương IX KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG....77

Chương X ĐÁNH GIÁ VÀ THẨM ĐỊNH....83

Chương XI SẢN XUẤT VÀ KIỂM NGHIỆM THEO HỢP ĐỒNG 84
Chương XII KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM 86
Chương XIII TỰ THANH TRA.....88

PHẦN I
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỔ TRUYỀN CÓ DẠNG BÀO CHẾ CAO, ĐƠN, HOÀN, BỘT, RƯỢU THUỐC, CỒN THUỐC

Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền có dạng bào chế: Cao, đơn, hoàn, bột, rượu thuốc, cồn thuốc, phải triển khai áp dụng các tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc cổ truyền theo các nguyên tắc sau:

Chương I
CHẤT LƯỢNG DƯỢC LIỆU VÀ NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU

1.1. Tất cả các dược liệu, nguyên liệu ban đầu đưa vào sản xuất phải được kiểm soát chất lượng đạt đủ tiêu chuẩn làm thuốc, chỉ khi đáp ứng các tiêu chí kiểm soát và phù hợp với các quy định có liên quan của pháp luật mới được đưa vào sản xuất.

1.2. Tất cả các dược liệu trong cơ sở phải được cung cấp bởi các cơ sở có đủ điều kiện kinh doanh dược liệu, vị thuốc cổ truyền, có nguồn gốc xuất xứ rõ ràng theo quy định về quản lý chất lượng dược liệu, thuốc cổ truyền của Bộ Y tế.

1.3. Cơ sở phải có sẵn lưu đủ các mẫu dược liệu, nguyên liệu ban đầu để đối chiếu và sử dụng trong các thử nghiệm so sánh: kiểm tra bằng cảm quan, bằng kính hiển vi, và bằng các phương pháp hoá học khác nhau. Phải có hồ sơ lưu lại ghi lại kết quả kiểm soát và kiểm tra, kiểm nghiệm dược liệu, nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

Chương II
NHÂN SỰ VÀ ĐÀO TẠO

2.1. Nguyên tắc

Cơ sở phải có đủ nhân viên có trình độ để thực hiện các công việc thuộc phạm vi trách nhiệm của nhà sản xuất. Phải xác định rõ trách nhiệm cá nhân, trách nhiệm này phải được các cá nhân có liên quan hiểu rõ và được ghi trong bản mô tả công việc của cơ sở.

2.2. Quy định chung

2.2.1. Người phụ trách về chuyên môn và người phụ trách đảm bảo chất lượng thuốc của cơ sở phải có trình độ và chứng chỉ hành nghề phù hợp với loại hình kinh doanh.

2.2.2. Cơ sở phải có đủ nhân viên có trình độ và kinh nghiệm trong sản xuất thuốc cổ truyền phù hợp cho các bộ phận sản xuất và phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở.

2.2.3. Phụ trách các bộ phận sản xuất, kiểm tra, kiểm soát chất lượng, kho bảo quản phải có kiến thức, chuyên môn về thuốc cổ truyền. Phải có ít nhất một người có một trong các văn bằng chuyên môn, chứng chỉ, giấy chứng nhận chuyên môn quy định tại điểm a Khoản 1 Điều 13 Luật dược.

2.2.4. Tất cả các cán bộ có trách nhiệm đều phải có bản mô tả công việc cụ thể và phải được giao quyền thích hợp để thực hiện các trách nhiệm đó. Nhiệm vụ của họ có thể được uỷ quyền cho các cán bộ cấp phó có trình độ đạt yêu cầu. Không được có những khoảng trống cũng như sự chồng chéo không giải thích được về trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng GMP. Nhà sản xuất phải có một sơ đồ tổ chức.

2.2.5. Tất cả nhân viên đều phải nắm bắt được các nguyên tắc GMP có ảnh hưởng tới họ và phải được đào tạo ban đầu cũng như đào tạo liên tục liên quan đến yêu cầu công việc của họ, kể cả về các hướng dẫn vệ sinh. Tất cả nhân viên đều phải được khuyến khích ủng hộ việc xây dựng và duy trì các tiêu chuẩn chất lượng cao.

2.2.1. Phải tiến hành các bước đề phòng người không có nhiệm vụ ra vào khu vực sản xuất, bảo quản và kiểm tra chất lượng. Những nhân viên không làm việc ở những khu vực này không được sử dụng những khu vực như lối qua lại.

2.3. Nhân sự chủ chốt

2.3.1. Các nhân sự chủ chốt bao gồm Trưởng các bộ phận sản xuất, Trưởng bộ phận chất lượng và người được ủy quyền. Trưởng các bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng phải độc lập với nhau. Trong một số trường hợp, các đơn vị này có thể được kết hợp lại thành một bộ phận. Người được ủy quyền có thể chịu trách nhiệm đối với một hoặc nhiều đơn vị chất lượng này.

2.3.2. Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng có một số việc, trách nhiệm phải chia sẻ, phối hợp liên quan đến chất lượng, bao gồm:

a) Theo dõi và kiểm soát điều kiện môi trường sản xuất;

b) Vệ sinh nhà máy;

c) Thẩm định quy trình và hiệu chuẩn các thiết bị phân tích;

d) Đào tạo, bao gồm việc áp dụng và các nguyên tắc của QA;

e) Phê duyệt và theo dõi các nhà cung cấp nguyên liệu;

f) Phê duyệt và theo dõi các nhà sản xuất theo hợp đồng;

g) Thiết lập và theo dõi điều kiện bảo quản các nguyên liệu và thành phẩm;

h) Thực hiện và đánh giá việc kiểm tra trong quá trình;

i) Lưu giữ hồ sơ;

j) Theo dõi sự tuân thủ các yêu cầu của GMP;

k) Thanh tra, điều tra và lấy mẫu để theo dõi các yếu tố có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.

2.3.3. Trưởng bộ phận sản xuất có những trách nhiệm sau:

a) Bảo đảm thuốc cổ truyền được sản xuất và bảo quản theo đúng hồ sơ tài liệu phù hợp để có được chất lượng đạt yêu cầu;

b) Phê duyệt các hướng dẫn liên quan đến thao tác sản xuất, kể cả các kiểm tra trong quá trình sản xuất, và đảm bảo chúng được thực hiện một cách nghiêm ngặt;

c) Bảo đảm hồ sơ sản xuất được đánh giá và ký bởi người được giao nhiệm vụ này;

d) Kiểm tra việc bảo trì cơ sở, nhà xưởng và máy móc thiết bị liên quan đến sản xuất;

e) Bảo đảm việc thẩm định quy trình sản xuất và hiệu chuẩn các thiết bị kiểm soát đã được thực hiện và ghi chép lại trong hồ sơ và có báo cáo;

f) Bảo đảm thực hiện việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên sản xuất và việc đào tạo được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu.

2.3.4. Trưởng bộ phận chất lượng có các trách nhiệm sau đây:

a) Chấp nhận hoặc loại bỏ các nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm so với tiêu chuẩn chất lượng của chúng;

b) Đánh giá hồ sơ lô sản xuất;

c) Bảo đảm tất cả các thử nghiệm cần thiết được thực hiện;

d) Phê duyệt các hướng dẫn lấy mẫu, tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp thử và các quy trình kiểm tra chất lượng khác;

e) Phê duyệt và theo dõi việc thực hiện các thử nghiệm theo hợp đồng;

f) Kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở, nhà xưởng, trang thiết bị;

g) Bảo đảm việc thẩm định phù hợp, bao gồm cả thẩm định các quy trình phân tích, và hiệu chuẩn các thiết bị phân tích được thực hiện;

h) Bảo đảm việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục các nhân viên bộ phận chất lượng được thực hiện và đáp ứng với yêu cầu công việc;

i) Xây dựng, thực hiện và duy trì hệ thống chất lượng;

j) Giám sát việc đánh giá nội bộ hoặc tự thanh tra;

k) Tham gia đánh giá bên ngoài (đánh giá nhà cung cấp);

l) Tham gia các chương trình thẩm định.

Chương III
NHÀ XƯỞNG, THIẾT BỊ

3.1. Quy định chung

3.1.1. Nhà xưởng của cơ sở phải có vị trí, được thiết kế, xây dựng, sửa chữa và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác trong quá trình sản xuất và phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở. Khu vực sản xuất, khu vực hành chính, sinh hoạt được bố trí hợp lý và tách biệt lẫn nhau.

3.1.2. Vị trí nhà xưởng phải thích hợp sao cho tránh bị nhiễm bẩn từ môi trường xung quanh như không khí, đất, nguồn nước ô nhiễm hay từ các hoạt động khác gần đó; phải đảm bảo tránh các tác động của thời tiết, lũ lụt, rạn nứt nền nhà và tránh được sự xâm nhập hay trú ngụ của sâu bọ, động vật gặm nhấm, chim, côn trùng hoặc động vật khác. Nhà xưởng và khu vực xung quanh nhà xưởng phải được duy trì sạch sẽ và ngăn nắp.

3.1.3. Nhà xưởng phải sạch sẽ, khô ráo, đủ ánh sáng, duy trì ở điều kiện nhiệt độ, độ ẩm (nếu cần thiết). Phải trang bị các thiết bị phòng chống cháy nổ, thiết bị theo dõi điều kiện môi trường. Việc theo dõi phải có hồ sơ lưu lại.

3.1.4. Trần, tường, mái nhà xưởng phải được thiết kế, xây dựng chắc chắn, thông thoáng, tránh được các ảnh hưởng của thời tiết như nắng, mưa bão, lũ lụt.

3.1.5. Nhà xưởng phải được thiết kế đảm bảo bố trí đầy đủ các khu vực riêng biệt để có thể tránh được nguy cơ nhầm lẫn, sự nhiễm chéo và các sai sót khác gây ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm. Mặt bằng bố trí nhà xưởng phải đảm bảo:

a) Phù hợp với các hoạt động sản xuất khác thực hiện tại cơ sở đó hay của cơ sở lân cận;

b) Không gian đủ rộng cho phép việc sắp đặt thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, thích hợp với hoạt động, trình tự công việc, đảm bảo việc trao đổi công việc và giám sát có hiệu quả cũng như tránh việc tập trung quá đông hay lộn xộn;

c) Hạn chế sự ra vào của những người không có nhiệm vụ, không sử dụng khu vực sản xuất thành đường đi của nhân viên, chứa nguyên vật liệu hoặc để tồn trữ các vật liệu khác trong quá trình sản xuất.

d) Tránh được nguy cơ nhầm lẫn giữa các sản phẩm, giữa các thành phần, khả năng nhiễm chéo bởi các chất khác và nguy cơ bỏ sót công đoạn sản xuất;

3.1.6. Các hoạt động liên quan khác có thể được bố trí riêng biệt tại các tòa nhà hoặc bố trí cùng tòa nhà với sự ngăn cách phù hợp nhưng phải đảm bảo:

a) Phòng để thực hiện giai đoạn cuối cùng của thay trang phục lao động trước khi đi vào sản xuất phải gắn liền khu vực sản xuất;

b) Không bố trí nhà vệ sinh, phòng nghỉ ngơi và giải lao trong khu vực sản xuất;

c) Phòng kiểm tra chất lượng phải được bố trí riêng biệt với khu vực sản xuất. Việc kiểm soát trong quá trình được phép thực hiện trong khu vực sản xuất nhưng không được ảnh hưởng hoặc gây nguy cơ cho quá trình sản xuất;

d) Bộ phận bảo trì nên tách biệt khỏi khu vực sản xuất, kiểm nghiệm. Trang thiết bị hay dụng cụ bảo trì để trong khu vực sản xuất phải được giữ trong phòng hay tủ có khóa để sử dụng cho việc này.

đ) Trường hợp có xưởng sản xuất hoặc kho lưu trữ bên ngoài cơ sở hoặc không nằm trong thiết kế thì phải được thẩm định theo quy định.

3.2. Khu vực bảo quản

3.2.1. Khu vực bảo quản phải đủ rộng, phù hợp với quy mô sản xuất, phải có các kho bảo quản riêng biệt, bao gồm: nguyên liệu là dược liệu tươi (nếu có); nguyên liệu dược liệu đã sơ chế, nguyên liệu bao gói, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm bị loại bỏ, bị trả về hay sản phẩm bị thu hồi.

3.2.2. Việc thiết kế khu vực bảo quản phải đảm bảo phòng chống được sự xâm nhập của côn trùng, các loài gặm nhấm và các động vật khác, phải có biện pháp ngăn ngừa khả năng lan truyền các động vật, vi sinh vật theo vào cùng dược liệu nhằm tránh quá trình lên men, nấm mốc phát triển và ngăn ngừa sự nhiễm chéo.

3.2.3. Khu vực bảo quản phải duy trì ở nhiệt độ, độ ẩm phù hợp với đối tượng bảo quản hoặc theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Việc bố trí giá, kệ phải đảm bảo không khí có thể lưu thông dễ dàng.

3.2.4. Sự bố trí trong khu vực bảo quản phải đảm bảo phân biệt và cách ly phù hợp đối với dược liệu, nguyên liệu, nguyên liệu bao gói được chấp nhận hay biệt trữ, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm đã được phép xuất xưởng, bị loại bỏ, bị trả về hay sản phẩm bị thu hồi. Sự bố trí trong khu vực bảo quản dược liệu và bảo quản thành phẩm phải đáp ứng các nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt bảo quản thuốc, nguyên liệu làm thuốc tương ứng.

3.2.5. Các dược liệu có độc tính hoặc dược liệu quý hiếm phải được bảo quản trong bao bì dành riêng hoặc các phòng/khu vực riêng biệt và phải có nhãn riêng biệt. Đối với bảo quản dịch chiết, cao chiết hay các loại chế phẩm khác phải tuân theo những điều kiện phù hợp về độ ẩm, nhiệt độ và ánh sáng; những điều kiện này phải được duy trì và được giám sát trong suốt quá trình bảo quản.

3.2.6. Phải bố trí khu vực dành riêng để bảo quản các chất có yêu cầu bảo quản đặc biệt như dung môi, nguyên liệu dễ cháy, nổ, chất độc và các chất tương tự.

3.3. Khu vực sơ chế, xử lý dược liệu

3.3.1. Khu vực sơ chế, xử lý dược liệu phải được thiết kế, bố trí các phòng sản xuất đảm bảo nguyên tắc một chiều đối với việc di chuyển của nhân viên và lưu chuyển của nguyên liệu, sản phẩm, rác thải nhằm mục đích ngăn ngừa lẫn lộn và/hoặc nhiễm chéo.

3.3.2. Phải có các khu vực riêng để xử lý, sơ chế dược liệu. Các khu vực sơ chế dược liệu như: loại bỏ tạp chất; ngâm, ủ; rửa; cắt, thái; sấy khô và xử lý khác. Các khu vực phải có sự ngăn cách vật lý để tránh bụi bẩn. Nơi rửa dược liệu, sân phơi hoặc sấy khô dược liệu theo yêu cầu và quy mô của cơ sở.

3.3.3. Khu vực phơi, sấy, hong dược liệu phải đảm bảo thông thoáng, có biện pháp chống sự xâm nhập của côn trùng và chim, chuột, thú nuôi, phải được trang bị đầy đủ giá, kệ và các thiết bị làm khô khác.

Không được phơi dược liệu trực tiếp trên nền đất không che phủ. Nếu dùng bề mặt bê tông hay xi măng để phơi thì phải đặt dược liệu trên vải nhựa hoặc tấm trải khác thích hợp.

3.3.4. Khu vực sơ chế, xử lý biến dược liệu phải dễ vệ sinh, thông thoáng và dễ thao tác, có hệ thống nước sạch đạt tiêu chuẩn tối thiểu nước sinh hoạt để xử lý dược liệu, nước rửa, tráng cuối cùng tối thiểu phải là nước uống được. Nhà xưởng phải có các biện pháp để phòng tránh sự xâm nhập của côn trùng, cụ thể đối với các công đoạn:

a) Công đoạn xử lý dược liệu thô (loại bỏ tạp chất, đất cát, các bộ phận không dùng đến, rửa dược liệu): nhà xưởng sạch, dễ vệ sinh, tránh sự tích tụ và phát triển của vi sinh vật. Đường ống thoát nước phải được làm kín, có biện pháp tránh trào ngược.

b) Công đoạn làm tinh sạch, thái, cắt, sấy khô và sơ chế dược liệu (hấp hơi, rang, nung, sao, tẩm dược liệu,…): nhà xưởng phải kín, dễ vệ sinh, phải được trang bị các thiết bị để thông gió, hút hơi ẩm, làm mát. Phải có biện pháp xử lý bụi phù hợp ở các công đoạn có sinh bụi như: cắt thái, nghiền dược liệu thô....

c) Công đoạn sản xuất bột dược liệu: Các hoạt động cấp phát, nghiền, trộn và rây bột dược liệu, nguyên liệu thô đã làm sạch để, trực tiếp dùng trong bào chế thuốc cổ truyền phải được thực hiện trong nhà xưởng kín, có hệ thống lọc không khí và xử lý khí thải/bụi.

3.4. Khu vực sản xuất thành phẩm

3.4.1. Nhà xưởng phải được thiết kế, bố trí các phòng sản xuất phù hợp với dây chuyền sản xuất (dạng bào chế, công suất dự kiến) và bảo đảm nguyên tắc một chiều đối với việc di chuyển của nhân viên và lưu chuyển của nguyên liệu, sản phẩm, rác thải nhằm mục đích ngăn ngừa lẫn lộn và/hoặc nhiễm chéo. Dựa trên quy trình sản xuất để bố trí các khu vực sản xuất. Khu vực sản xuất phải phù hợp với quy mô sản xuất, bảo đảm các thao tác sản xuất ở cùng một khu sản xuất không gây cản trở lẫn nhau hoặc không gây cản trở cho khu vực sản xuất lân cận. Việc sản xuất thuốc cổ truyền có chứa dược liệu độc thì phải kiểm soát và giám sát chặt chẽ từ nguyên liệu ban đầu đến khi xuất xưởng

3.4.2. Nhà xưởng phải có hệ thống thiết bị chiếu sáng được thiết kế và lắp đặt đầy đủ đảm bảo các công việc được tiến hành chính xác. Phải đảm bảo gọn gàng, sạch sẽ, được bảo trì, bảo dưỡng ở tình trạng tốt và phải được làm vệ sinh và tẩy trùng theo các quy trình chi tiết bằng văn bản, phải lưu hồ sơ về quá trình vệ sinh đối với từng lô sản xuất.

3.4.3. Nhà xưởng phải đảm bảo gọn gàng, sạch sẽ, được bảo trì, bảo dưỡng ở tình trạng tốt và phải được làm vệ sinh và tẩy trùng theo các quy trình chi tiết bằng văn bản, phải lưu hồ sơ về quá trình vệ sinh đối với từng lô sản xuất.

3.4.4. Các ống dẫn, máng đèn và các dịch vụ khác trong khu vực sản xuất phải được lắp đặt sao cho tránh tạo ra các hốc khó làm vệ sinh và việc bảo dưỡng chúng tốt nhất nên nằm ngoài khu vực pha chế.

3.4.5. Đối với các hoạt động, quá trình sản xuất sinh bụi như: lấy mẫu, cân, trộn và các hoạt động liên quan đến nguyên liệu tự nhiên dạng thô phải được giám sát chặt chẽ và có biện pháp nhằm tránh nhiễm chéo chẳng hạn như sử dụng hệ thống hút bụi…

3.4.6. Các phòng trong khu vực sản xuất phải có đủ diện tích để thuận lợi cho các thao tác của nhân viên, bảo quản trong quá trình sản xuất, đặt máy móc thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, sao cho hạn chế tối đa nguy cơ nhầm lẫn giữa các sản phẩm hoặc các thành phần của sản phẩm, tránh nhiễm chéo, và giảm tối đa nguy cơ bỏ sót hoặc áp dụng sai bất kỳ một bước sản xuất hay kiểm tra nào.

3.4.7. Ở các khu vực nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói trực tiếp, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, bề mặt phía trong (tường, sàn nhà, trần nhà) phải nhẵn và không được có các vết nứt hay mối nối hở, không giữ lại hay sinh ra bụi. Sàn và tường nhà khu vực pha chế phải làm bằng vật liệu không thấm nước và rửa được. Tiếp giáp giữa tường và sàn nhà trong khu vực sản xuất phải dễ dàng làm vệ sinh. Phải tránh tạo thành các khe kẽ khó làm vệ sinh và khử trùng.

3.4.8. Các hoạt động liên quan khác có thể được bố trí riêng biệt tại các tòa nhà hoặc bố trí cùng tòa nhà với sự ngăn cách phù hợp nhưng phải đảm bảo:

a) Phòng thay đồ phải được nối trực tiếp nhưng cách biệt với khu vực sản xuất;

e) Không bố trí nhà vệ sinh, phòng nghỉ ngơi và giải lao trong khu vực sản xuất;

f) Phòng kiểm tra chất lượng bố trí phải riêng biệt với khu vực sản xuất. Việc kiểm soát trong quá trình được phép thực hiện trong khu vực sản xuất nhưng không được ảnh hưởng hoặc gây nguy cơ cho quá trình sản xuất;

g) Bộ phận bảo trì nên ở xa khu vực sản xuất. Trang thiết bị hay dụng cụ bảo trì để trong khu vực sản xuất phải được giữ trong phòng hay tủ có khóa để sử dụng cho việc này.

3.4.9. Nhà xưởng phải kín, có hệ thống cung cấp khí với cấp lọc tương đương ISO 9 (lọc cuối phải đạt từ G4-F8) tùy theo yêu cầu của từng loại sản phẩm và quy trình bào chế. Cụ thể đối với các công đoạn:

a) Công đoạn rửa, cắt dược liệu: nhà xưởng kín (lọc tối thiểu phải là G4), phải có sẵn thiết bị hút bụi tại khu vực dành cho các hoạt động lựa chọn, cắt thái và nghiền thuốc thô.

b) Công đoạn chế biến như hấp hơi, rang và nung thuốc thô cấp lọc phải thích hợp với khả năng sản xuất và phải được trang bị các thiết bị để thông gió, hút hơi ẩm, hút bụi và làm mát và phải kín.

c) Nhà xưởng dùng cho chiết xuất và cô đặc thuốc hoặc thuốc chín phải trang bị các thiết bị phòng tránh nhiễm bẩn, nhiễm vi sinh và nhiễm chéo.

d) Nhà xưởng cho các hoạt động cấp phát, nghiền, trộn và rây các thuốc thô đã làm sạch, cao khô trực tiếp dùng để bào chế thuốc thì phải là khu vực kín, có lọc. Cấp sạch môi trường khu vực xử lý cuối cùng của bán thành phẩm (cao, cốm, bột) sẽ đưa vào công đoạn bào chế sản phẩm tiếp theo phải đảm bảo đáp ứng theo môi trường cấp sạch của công đoạn kế tiếp.

3.5. Khu vực cân và cấp phát

3.5.1. Việc cân dược liệu có thể được thực hiện ở phòng riêng hoặc khu vực riêng được bố trí trong kho dược liệu.

3.5.2. Việc cân nguyên liệu ban đầu khác phải thực hiện ở khu cân riêng biệt được thiết kế cho mục đích cân và có cấp sạch phù hợp. Khu vực cân có thể nằm trong khu vực bảo quản nhưng nên thực hiện trong khu vực sản xuất. Nguyên liệu sau khi cân chia lô, phân mẻ phải bảo quản với các giá kệ, đồ chứa và biện pháp quản lý phù hợp.

3.5.3. Trước khi tiến hành cân, cấp phát phải tiến hành kiểm tra điều kiện môi trường về vệ sinh, nhiệt độ, độ ẩm để đảm bảo khu vực cân, cấp phát được vệ sinh sạch sẽ và việc cân, cấp phát được thực hiện chính xác. Nhân viên thực hiện phải mang trang phục thích hợp.

Phải có những biện pháp để tránh nhiễm chéo, lẫn lộn trong khi cân. Phải xây dựng quy trình kiểm tra quản lý việc cấp phát dược liệu, nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.

3.6. Khu vực kiểm tra, kiểm soát chất lượng

3.6.1. Khu vực kiểm tra, kiểm soát chất lượng thuốc phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Phòng kiểm tra chất lượng phải được thiết kế phù hợp để tránh sự lẫn lộn, nhiễm chéo, và đủ để bảo quản mẫu, chất chuẩn, dung môi, thuốc thử và hồ sơ kiểm soát, kiểm nghiệm.

3.6.2. Khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh (nếu có) phải cách biệt nhau và phải có riêng thiết bị xử lý không khí và các thiết bị khác.

Chương IV
THIẾT BỊ VÀ HỆ THỐNG PHỤ TRỢ

4.1. Thiết bị

4.1.1. Nhà máy sản xuất phải được trang bị đủ các thiết bị cần thiết phù hợp cho việc sản xuất các mặt hàng thuốc được phép sản xuất tại cơ sở.

4.1.2. Các thiết bị sản xuất phải được thiết kế, lựa chọn, chế tạo, bố trí lắp đặt và bảo dưỡng thích hợp đảm bảo thuận lợi, an toàn khi vận hành, dễ làm vệ sinh và bảo dưỡng; đảm bảo tránh được sự nhiễm chéo, tích tụ bụi và bẩn, tránh được các tác động bất lợi ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm, cụ thể:

- Phải phù hợp với mục đích sử dụng (các thùng, dụng cụ và đường ống nên làm bằng thép không rỉ);

- Dễ dàng tháo lắp để vệ sinh và kiểm tra hoặc chứng minh việc vệ sinh được thực hiện thường xuyên theo quy trình;

- Làm giảm tối đa nhiễm bẩn, nguy cơ nhầm lẫn hay bỏ sót các bước trong quá trình sản xuất;

- Lắp đặt có khoảng cách thích hợp với các thiết bị khác để tránh việc lộn xộn, nhiễm chéo và đảm bảo các thao tác trong quá trình sản xuất.

- Thiết bị sản xuất phải không có bất kỳ nguy cơ nào đối với chất lượng sản phẩm. Các bộ phận của thiết bị sản xuất tiếp xúc với sản phẩm không được gây phản ứng, sinh ra hay hấp thu các chất ở mức độ có thể ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm. Hệ thống đường ống cố định (và van) phải được xác định rõ ràng cũng như chỉ rõ dung dịch bên trong.

- Nên sử dụng các thiết bị kín, trường hợp phải dùng các máy móc thiết bị hở, hoặc khi mở máy móc thiết bị, phải thận trọng hạn chế tối đa tạp nhiễm.

- Các thiết bị, vật liệu lọc sử dụng trong quá trình sản xuất phải phù hợp với dung môi chiết, để tránh việc giải phóng hay hấp thụ các chất không mong muốn có thể ảnh hưởng đến sản phẩm.

Thiết bị sấy, rửa và làm vệ sinh phải được lựa chọn và sử dụng sao cho không trở thành nguồn gây tạp nhiễm.

4.1.3. Cân và các thiết bị đo lường sử dụng trong hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng phải có khoảng đo và độ chính xác phù hợp, được hiệu chuẩn theo quy định, kiểm tra và ghi chép định kỳ, thường xuyên, được bảo trì hợp lý. Việc hiệu chuẩn, kiểm tra và bảo trì phải được tiến hành đầy đủ và kết quả phải được ghi chép và lưu giữ.

4.1.4. Phải có các quy trình hướng dẫn việc vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ và đảm bảo các quy trình này được tuân thủ đầy đủ.

4.1.5. Máy móc và trang thiết bị hỏng, không sử dụng phải được chuyển ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không chuyển ra ngoài được, phải đánh dấu hoặc dán nhãn ghi rõ là đã hỏng, đề phòng vô ý sử dụng.

4.2. Hệ thống phụ trợ

4.2.1. Hệ thống xử lý không khí

- Phải có hệ thống xử lý không khí tách riêng cho các khu vực sản xuất, kiểm nghiệm - khu vực kiểm nghiệm vi sinh. Hệ thống xử lý không khí với các cấp lọc phù hợp với yêu cầu của hoạt động (sản xuất, kiểm tra chất lượng, bảo quản) và phù hợp với từng công đoạn và từng loại sản phẩm.

- Hệ thống xử lý không khí phải có đáp ứng công suất và phải được đánh giá thẩm định trước khi đưa vào sử dụng cũng như định kỳ giám sát, theo dõi và phải lưu hồ sơ.

- Phải định kỳ bảo trì, bảo dưỡng hệ thống xử lý không khí, việc bảo trì, bảo dưỡng phải được ghi lại

4.2.2. Hệ thống xử lý nước

a) Tuỳ vào yêu cầu của từng dạng bào chế thuốc, nguồn nước dùng cho mục đích sản xuất phải đạt tiêu chuẩn tối thiểu nước sinh hoạt hoặc phải đáp ứng các tiêu chuẩn nước dùng phù hợp với yêu cầu của từng dạng bào chế thuốc;

b) Hệ thống xử lý nước phải được thiết kế, xây dựng và bảo dưỡng để đảm bảo sản xuất nước đạt chất lượng yêu cầu và theo đúng công suất thiết kế. Nước phải được sản xuất, bảo quản và phân phối sao cho tránh sự phát triển của vi khuẩn.

c) Các nguồn nước, thiết bị xử lý nước phải được theo dõi thường xuyên về ô nhiễm hóa học, vi sinh... Kết quả theo dõi và mọi hoạt động sữa chữa phải được ghi lại. Hệ thống xử lý nước phải được đánh giá, thẩm định trước khi sử dụng, hồ sơ thẩm định, đánh giá phải được lưu lại. Phải định kỳ lấy mẫu, kiểm tra chất lượng nước nguồn, nước phục vụ trong quá trình sản xuất.

d) Hệ thống xử lý nước, các đường ống cung cấp nước phải định kỳ làm vệ sinh, bảo dưỡng theo đúng quy trình đã được phê duyệt. Việc vệ sinh, bảo dưỡng phải được ghi lại.

4.2.3. Hệ thống xử lý nước thải, khí thải và chất thải

a) Cơ sở phải có biện pháp xử lý nước thải, khí thải và xử lý các chất phế thải, phế liệu thích hợp trong quá trình sản xuất, đảm bảo an toàn và vệ sinh và đáp ứng các quy định về vệ sinh môi trường;

b) Khuyến khích cơ sở đầu tư xây dựng hệ thống xử lý chất phế thải, phế liệu phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở, đảm bảo an toàn và vệ sinh.

4.2.4. Hệ thống phòng cháy, chữa cháy

Cơ sở phải trang bị đủ dụng cụ, thiết bị phòng cháy, chữa cháy và có phương án phòng cháy, chữa cháy được cơ quan phòng cháy chữa cháy phê duyệt.

Chương V
VỆ SINH VÀ ĐIỀU KIỆN VỆ SINH

5.1. Quy định chung

5.1.1. Cơ sở phải thực hiện các nguyên tắc đảm bảo vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân trong suốt quá trình sản xuất thuốc, bao gồm việc vệ sinh nhà xưởng, vệ sinh cá nhân, vệ sinh máy, thiết bị và dụng cụ, nguyên liệu bao gói, bao bì.

5.1.2. Cơ sở phải xây dựng và ban hành các tiêu chuẩn cho việc kiểm tra vệ sinh trong sản xuất; Tiêu chuẩn về trang phục làm việc; Cách thức kiểm tra điều kiện sức khoẻ của nhân viên; Cách thức rửa tay và sát trùng.

5.2. Vệ sinh cá nhân

5.2.1. Cơ sở phải có biện pháp đảm bảo các nhân viên tuân thủ các quy định về vệ sinh cá nhân phù hợp với các yêu cầu sản xuất và tính chất của dạng bào chế thuốc.

5.2.2. Nhân viên phải được trang bị các dụng cụ bảo hộ lao động thích hợp như găng tay, mũ và quần áo bảo hộ lao động, khẩu trang, giày, dép phù hợp cho từng công đoạn sản xuất, chế biến. Phải có biện pháp bảo vệ nhân viên tránh tiếp xúc trực tiếp với các chất độc hại, các dược liệu có khả năng gây dị ứng.

5.2.3. Không được phép hút thuốc, ăn uống, để cây tươi, thực phẩm, đồ uống thuốc chữa bệnh và các đồ dùng cá nhân trong khu vực sản xuất, phòng kiểm tra chất lượng và khu vực bảo quản, hoặc trong các khu vực khác có thể gây ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm. Khu vực vệ sinh cá nhân và giải lao phải tách biệt khỏi các khu vực sản xuất hoặc kiểm nghiệm thuốc. Phòng thay và giữ quần áo, khu vực tắm rửa vệ sinh phải có tủ đựng đồ dùng cá nhân và phù hợp với số người sử dụng.

5.2.4. Trang phục bẩn phải được để trong đồ đựng kín đến khi được giặt đúng cách. Phải có biện pháp làm sạch bảo hộ lao động sử dụng cho nhân viên làm việc ở bộ phận sản xuất.

5.2.5. Khách thăm quan hoặc nhân viên chưa qua đào tạo tốt nhất là không nên đưa vào khu vực sản xuất và khu vực kiểm tra chất lượng. Nếu không thể tránh, phải hướng dẫn cụ thể việc vệ sinh cá nhân và quần áo bảo hộ theo quy định và phải giám sát họ chặt chẽ.

5.3. Vệ sinh nhà xưởng

5.3.1. Cơ sở phải xây dựng quy trình và phương pháp vệ sinh nhà xưởng và thiết bị phù hợp với yêu cầu của từng dạng bào chế thuốc.

5.3.2. Các tình trạng liên quan đến nhà máy, thiết bị, con ngườimà có thể ảnh hưởng bất lợi đến sản phẩm đều phải được báo cáo với người quản lý trực tiếp.

5.3.3. Phải có biện pháp xử lý thường xuyên chất thải từ bộ phận sản xuất để đảm bảo vệ sinh cho khu vực này, tối thiểu 01 ngày 01 lần. Chất thải phải được tập trung vào các thùng thích hợp để chuyển đến các điểm thu gom đều đặn và thường xuyên, thùng đựng chất thải phải được đánh dấu rõ ràng. Không được phép tích trữ các nguyên liệu thải loại trong khu sản xuất.

5.3.4. Thuốc cổ truyền diệt chuột, chất diệt côn trùng, chất chống nấm và vật liệu làm vệ sinh phải không được làm nhiễm bẩn các trang thiết bị, nguyên vật liệu, nguyên liệu bao bì, sản phẩm trung gian và thành phẩm.

5.4. Vệ sinh thiết bị

5.4.1. Phải có các quy trình thao tác chuẩn hướng dẫn việc sản xuất, vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ sản xuất, trong đó chỉ rõ: việc phân công trách nhiệm làm vệ sinh; lịch trình xác định việc vệ sinh, bảo dưỡng thiết bị; phương pháp tiến hành; các thiết bị và nguyên vật liệu được sử dụng; hướng dẫn việc bảo quản các thiết bị đã được vệ sinh sạch khỏi bị nhiễm bẩn; kiểm soát tình trạng vệ sinh thiết bị trước khi sử dụng. Các quy trình này phải được tuân thủ đầy đủ.

5.4.2. Các thiết bị và dụng cụ phải được làm sạch cả bên trong và bên ngoài sau khi sử dụng theo các quy trình đã phê duyệt. Thiết bị và dụng cụ sạch phải được bảo quản sạch sẽ và phải kiểm tra độ sạch trước khi sử dụng. Phải có hồ sơ ghi lại việc thực hiện vệ sinh, kiểm tra sau khi vệ sinh và trước khi sử dụng.

5.4.3. Phải bố trí khu vực để làm vệ sinh và lưu trữ các thiết bị, dụng cụ vệ sinh.

5.4.4. Phải xây dựng và phê duyệt các quy trình vệ sinh và khử trùng thiết bị, dụng cụ, các đồ đựng sử dụng trong việc sản xuất. Tối thiểu quy trình phải bao gồm các thông tin: Người chịu trách nhiệm, thời gian, lịch trình, phương phápthực hiện, trang thiết bị và vật liệu sử dụng để làm vệ sinh; Phương pháp tháo dỡ hay lắp lại thiết bị; Việc xác định loại bỏ lô sản xuất trước; Việc bảo vệ các trang thiết bị và dụng cụ sạch tránh nhiễm bẩn trước khi sử dụng.

5.4.5. Nên sử dụng phương pháp làm sạch ướt hoặc làm sạch bằng chân không. Hạn chế phương pháp sử dụng máy nén khí, các vật liệu từ sợi và bàn chải để tránh nguy cơ nhiễm bẩn sản phẩm.

5.4.6. Hồ sơ về việc vệ sinh, và việc kiểm tra trước khi sử dụng phải được duy trì.

Chương VI
NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ DƯỢC LIỆU

6.1. Nguyên liệu ban đầu

6.1.1. Nguyên liệu ban đầu phải được cung cấp bởi các những nhà cung cấp đã được đánh giá và phê duyệt (nhà cung cấp có thể là nhà phân phối hoặc nhà sản xuất). Việc mua nguyên liệu phải có sự tham gia của những nhân viên có kinh nghiệm.

6.1.2. Tất cả các nguyên liệu ban đầu hoặc nguyên liệu thô được sử dụng trong quá trình sản xuất phải có tiêu chuẩn chất lượng và phải được kiểm tra, kiểm nghiệm đạt chất lượng.

6.1.3. Tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu do nhà sản xuất thuốc cổ truyền xây dựng phải phù hợp với tiêu chuẩn của nhà sản xuất nguyên liệu, trong đó các khía cạnh quan trọng trong sản xuất và kiểm tra chất lượng nguyên liệu như yêu cầu về quản lý, dán nhãn, và đóng gói, cũng như quy trình khiếu nại và loại bỏ phải được thống nhất.

6.1.4. Việc xử lý nguyên liệu và sản phẩm, ví dụ như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói và phân phối đều phải thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và được ghi chép lại.

6.1.5. Với mỗi đợt nhận hàng, phải được kiểm tra bao bì, niêm phong của từng thùng hàng và sự tương ứng giữa đơn đặt hàng, phiếu giao hàng và nhãn của nhà cung cấp. Nếu đợt nhận hàng bao gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được tách riêng để lấy mẫu, kiểm nghiệm và xuất cho sử dụng.

6.1.6. Nguyên liệu ban đầu trong các khu vực bảo quản phải được dán nhãn phù hợp. Nhãn ít nhất phải có những thông tin sau: tên sản phẩm và mã nội bộ khi cần áp dụng; số lô do nhà cung cấp quy định, và số kiểm soát hoặc số lô của nhà sản xuất, nếu có, đều phải được ghi vào hồ sơ để đảm bảo truy lại nguồn gốc; tình trạng của nguyên liệu đựng bên trong (ví dụ: đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, bị loại, bị trả lại, bị thu hồi); ngày hết hạn hoặc ngày phải tiến hành kiểm nghiệm lại.

6.1.7. Nếu các thành phần/nguyên liệu được chuyển vào bao bì mới, thì bao bì mới này phải được nhận dạng với nhãn có nội dung: tên hoặc mã số của thành phần/nguyên liệu, mã số tiếp nhận hoặc mã số kiểm soát, khối lượng trong bao bì mới.

6.1.8. Các hoạt động xuất/xuất bổ sung phải được giám sát đầy đủ, từng thành phần/nguyên liệu phải được kiểm tra bởi người thứ hai để đảm bảo thành phần/nguyên liệu đã được cho phép xuất kho để sử dụng bởi bộ phận kiểm tra chất lượng, khối lượng đúng theo lệnh xuất kho và các thùng đựng được xác định đúng.

6.1.9. Phải có biện pháp để phân biệt rõ các thùng nguyên liệu đã được lấy mẫu. Phải có các thông tin sau đây đối với mỗi mẫu được lấy: tên của người lấy mẫu, số lượng mẫu lấy được, đồ đựng mẫu, ngày lấy mẫu.

6.1.10. Nguyên liệu ban đầu phải được biệt trữ cho tới khi được chấp nhận và cho phép sử dụng. Chỉ sử dụng những nguyên liệu ban đầu đã được duyệt xuất của bộ phận quản lý chất lượng và đang trong thời hạn sử dụng. Việc cấp phát nguyên liệu ban đầu phải được thực hiện bởi người được giao nhiệm vụ, theo mộtquy trình bằng văn bản để đảm bảo đúng loại nguyên liệu được cân hoặc đo lường chính xác vào các thùng đựng sạch có dán nhãn đúng.

6.1.11. Mỗi loại vật liệu được cấp phát và khối lượng hoặc thể tích của nó phải được kiểm tra một cách độc lập và phải được ghi lại.

6.1.12. Nguyên liệu cấp phát để sản xuất mỗi lô thành phẩm phải được để với nhau và dán nhãn rõ ràng để dễ nhận biết điều đó.

6.1.13. Phải lập hồ sơ ghi chép việc nhập, xuất kho, tình trạng tồn kho của nguyên liệu, bán thành phẩm và phải xây dựng, thực hiện chương trình quay vòng tồn kho theo nguyên tắc hết hạn trước - xuất trước (FEFO) và nhập trước - xuất trước (FIFO).

6.1.14. Nguyên liệu bị loại bỏ phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và bảo quản riêng trong khu vực hạn chế ra vào. Các nguyên liệu bị loại bỏ phải được bảo quản an toàn và tách biệt khỏi các nguyên liệu được chấp nhận.

6.2. Dược liệu

6.2.1. Dược liệu phải đảm bảo chất lượng và có nguồn gốc rõ ràng theo quy định về chất lượng dược liệu, thuốc cổ truyền của Bộ Y tế. Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền thành phẩm phải lưu hồ sơ đầy đủ thông tin về chất lượng và nguồn gốc của dược liệu theo quy định.

6.2.2. Dược liệu phải được kiểm tra chất lượng, đạt tiêu chuẩn chất lượng và phù hợp với các quy định có liên quan của pháp luật mới được đưa vào sản xuất, pha chế và lưu hành.

6.2.3. Kiểm tra chất lượng dược liệu, nguyên liệu:

- Tất cả các dược liệu đều phải được kiểm soát chặt chẽ về chất lượng ngay từ khi nhập kho. Việc kiểm soát phải được thực hiện theo từng đơn vị bao gói dược liệu, tại các vị trí khác nhau của bao gói bởi người có trình độ và có kinh nghiệm phù hợp về dược liệu, thuốc cổ truyền.

- Phải có sẵn các mẫu dược liệu đối chiếu để sử dụng trong các thử nghiệm so sánh: kiểm tra bằng cảm quan, bằng kính hiển vi, và bằng các phương pháp hoá học khác nhau. Việc lấy mẫu dược liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải được thực hiện theo các quy trình đã được cơ sở phê duyệt và phải do các cá nhân có chuyên môn và kinh nghiệm về dược liệu thực hiện.

- Phải có hồ sơ ghi chép, để chứng minh rằng tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm cần thiết đều đã thực sự được thực hiện theo quy trình, và bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đều đã được ghi đầy đủ vào hồ sơ.

- Phải ghi lại kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các dược liệu, nguyên liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm. Phải lưu giữ đủ lượng mẫu lưu của dược liệu, nguyên liệu, bán thành phẩm và thành phẩm cho từng lô sản xuất.

6.2.4. Sơ chế:

- Dược liệu phải được kiểm tra và phân loại trước khi sơ chế. Công tác kiểm tra bao gồm: Kiểm tra bằng cảm quan để xem có bị lẫn loại dược liệu khác hoặc những bộ phận không sử dụng, loại tạp chất; đánh giá cảm quan (hình dạng, kích cỡ, màu sắc, mùi, vị, mức độ hư hỏng, tỷ lệ vụn nát...).

- Phải có quy trình sơ chế, xử lý dược liệu. Khi xử lý dược liệu phải chú ý sao cho việc xử lý không làm ảnh hưởng đến chất lượng dược liệu.

- Tuỳ theo yêu cầu từng loại dược liệu khác nhau mà áp dụng các phương pháp sơ chế, làm khô thích hợp theo các cách như: làm khô dược liệu bằng cách phơi âm can (hong trong gió ở chỗ trống và râm, tránh nắng); rải lớp mỏng trên khung phơi, trong phòng hay nhà có lưới chắn; phơi nắng trực tiếp nếu thích hợp; sấy trong lò/phòng hoặc máy sấy; sấy bằng lửa gián tiếp; nướng; đông khô; sấy bằng lò vi sóng hoặc thiết bị sấy hồng ngoại. Phải khống chế nhiệt độ và độ ẩm khi có thể được để tránh làm hỏng hoặc biến đổi các thành phần có hoạt tính sinh học.

- Nếu sấy khô trong nhà thì phải xác định thời gian, nhiệt độ sấy, độ ẩm và các điều kiện khác căn cứ theo từng bộ phận dùng (như lá, rễ, thân, vỏ hoa...) và các hợp phần thiên nhiên dễ bay hơi như tinh dầu. Nếu có thể, nên giới hạn nguồn nhiệt

dùng để sấy khô trực tiếp (dùng lửa), và giữ nhiệt độ dưới 60^{o}C. Nếu dùng những nguồn lửa khác thì phải tránh việc các nhiên liệu và khói tiếp xúc với dược liệu.

- Phải xây dựng các biện pháp loại bỏ các dược liệu sau khi chế biến nếu không đạt tiêu chuẩn chất lượng.

6.2.5. Bảo quản dược liệu

- Phải theo dõi và ghi chép đầy đủ điều kiện bảo quản;

- Phải xây dựng và áp dụng hệ thống nhãn theo dõi tình trạng dược liệu, nguyên liệu, bán thành phẩm và thành phẩm trong đó có các loại nhãn khác nhau dành cho biệt trữ, chấp nhận và loại bỏ với các thông tin cần thiết như: tên nguyên liệu, số lô, số kiểm nghiệm, ngày xuất/loại bỏ hoặc ngày thử nghiệm lại/ngày hết hạn.

- Nhãn trên bao gói dược liệu thô phải thể hiện: tên dược liệu, tên latin, bộ phận dùng, nguồn gốc/xuất xứ (địa điểm nơi thu hái, nước xuất khẩu hoặc vùng xuất khẩu), thời điểm thu hái, ngày nhập kho, số kiểm soát và/hoặc số hóa đơn.

- Dược liệu sau khi sơ chế phải được đóng gói trong bao bì kín có dán nhãn với các thông tin chính như: tên cơ sở chế biến dược liệu, tên dược liệu, bộ phận dùng, số đăng ký lưu hành (nếu có); nguồn gốc/xuất xứ; trọng lượng đóng gói; ngày sơ chế, chế biến, đóng gói; điều kiện bảo quản; số lô kiểm soát; hạn sử dụng; tiêu chuẩn chất lượng, độ ẩm (nếu có).

- Phải quy định tần suất đảo kho, hong gió, phơi khô các loại dược liệu được bảo quản trong kho.

- Việc xông để bảo quản dược liệu chỉ được áp dụng khi không còn biện pháp nào khác và phải có quy định thời gian cách ly trước khi xuất sử dụng.

6.3. Nguyên liệu đóng gói

6.3.1. Phải có các tiêu chuẩn của bao bì đóng gói trực tiếp và bao bì in sẵn. Phải có các SOP đối với các hoạt động tiếp nhận, lấy mẫu, thử nghiệm nguyên liệu bao bì.

6.3.2. Việc mua, quản lý, kiểm tra các nguyên liệu bao gói trực tiếp và bao bì in sẵn đều phải thực hiện như đối với nguyên liệu ban đầu.

6.3.3. Các vật liệu đóng gói, phải được bảo quản trong điều kiện an toàn để loại trừ khả năng bị tiếp cận trái phép và được cấp phát dưới sự giám sát chặt chẽ.

6.3.4. Các loại nhãn cắt rời các vật liệu đã in khác phải được bảo quản và vận chuyển trong các thùng riêng đóng kín để tránh nhầm lẫn. Chỉ có người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên liệu bao gói theo một quy trình bằng văn bản đã được duyệt.

6.3.5. Mỗi lần giao hàng hoặc mỗi lô bao bì trực tiếp hoặc bao bì in sẵn phải được quản lý theo lô hoặc mã hóa bằng ký hiệu nhận dạng riêng để truy xuất được các thông tin về lô sản phẩm.

6.3.6. Tất cả sản phẩm và nguyên liệu bao gói khi giao cho bộ phận đóng gói sử dụng phải được kiểm tra về số lượng, nhận dạng, và đạt yêu cầu theo hướng dẫn đóng gói.

6.3.7. Bao bì tiếp xúc trực tiếp hoặc bao bì in sẵn hết hạn hoặc không còn dùng được phải đem huỷ và việc huỷ bỏ này phải được lưu hồ sơ.

Chương VII
SẢN XUẤT VÀ KIỂM SOÁT TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT

7.1. Quy định chung

7.1.1. Cơ sở phải đảm bảo các thao tác sản xuất được thực hiện theo quy trình đã đăng ký trong giấy phép sản xuất và giấy đăng lưu hành thuốc.

7.1.2. Phải bố trí số lượng nhân viên sản xuất phù hợp và phải có biện pháp thích hợp để giám sát tất cả các thao tác sản xuất. Các nhân viên phải mặc trang phục thích hợp để tiến hành các thao tác chế biến. Việc sản xuất phải được thực hiện và giám sát bởi những người có thẩm quyền. Chỉ những người có thẩm quyền mới được ra vào khu vực sản xuất.

7.1.3. Các thao tác trên các sản phẩm khác nhau không được tiến hành đồng thời hoặc liên tiếp trong cùng phòng trừ khi không có nguy cơ nhầm lẫn hoặc nhiễm chéo.

7.1.4. Nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được biệt trữ ngay sau khi nhận được hoặc sản xuất, cho đến khi được phép sử dụng và phân phối. Việc bảo quản nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được thực hiện trong điều kiện phù hợp và sắp xếp theo một cách có trật tự để cho phép việc phân tách lô và đảo kho. Nguyên liệu ban đầu phải được kiểm tra để đảm bảo rằng nguyên liệu được giao nhận đúng và tránh nhầm lẫn.

7.1.5. Việc xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm bao gồm tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói, và phân phối đều phải thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và được ghi chép lại. Các sản phẩm trung gian được mua phải được xử lý khi giao nhận như là các nguyên liệu ban đầu.

7.1.6. Việc sản xuất phải thực hiện theo đúng quy trình hoặc hướng dẫn. Nếu có xảy ra sai lệch, thì sai lệch đó phải được thực hiện theo quy trình đã duyệt.

Sai lệch phải có sự phê duyệt bằng văn bản của người có thẩm quyền. Phải tiến hành kiểm tra về sản lượng và đối chiếu số lượng để đảm bảo không có sự khác biệt so với giới hạn cho phép.

7.1.7. Khi làm việc với nguyên liệu và các sản phẩm khô, phải có biện pháp phòng ngừa đặc biệt để ngăn chặn sự phát sinh và phân tán của bụi. Ở mỗi giai đoạn chế biến, sản phẩm và nguyên liệu phải được bảo vệ khỏi nhiễm vi sinh và các tạp nhiễm khác

7.2. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

7.2.1. Phải có hệ thống biệt trữ và xuất kho đối với bán thành phẩm và thành phẩm, bao gồm cả việc xác định rõ ràng trạng thái của sản phẩm (biệt trữ, xuất xưởng, loại bỏ). Phải xây dựng hệ thống và quy trình cho việc xử lý các nguyên liệu/sản phẩm trung gian/bán thành phẩm/thành phẩm không đạt yêu cầu.

7.2.2. Các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm nhập kho phải được xử lý khi nhận như đối với nguyên liệu ban đầu. Tất cả các lần xuất sản phẩm trung gian và bán thành phẩm kể cả những lần xuất bổ sung theo yêu cầu của sản xuất phải có chứng từ đầy đủ. Không được để các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm tiếp xúc trực tiếp xuống mặt sàn, mặt đất.

7.2.3. Trước khi thực hiện bất kỳ thao tác chế biến nào, phải kiểm tra độ sạch của khu vực làm việc và máy móc thiết bị và đảm bảo không có các nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, sản phẩm dư, nhãn hoặc tài liệu không cần thiết. Phải loại bỏ các nhãn hoặc dấu hiệu phân biệt đã được sử dụng trước đó.

7.2.4. Tất cả nguyên vật liệu, các thùng chứa sản phẩm trung gian và thiết bị chính được sử dụng tại mọi thời điểm trong quá trình sản xuất phải được dán nhãn. Phải có thiết bị chứa dùng cho các thao tác phân loại và lựa chọn thuốc cổ truyền thô đã được làm sạch. Bề mặt của các thùng chứa phải nhẵn, phẳng và dễ vệ sinh. Nếu các thành phần/nguyên liệu được chuyển vào bao bì mới, thì bao bì mới này phải được nhận dạng với nhãn có nội dung: tên hoặc mã số của thành phần/nguyên liệu, mã số tiếp nhận hoặc mã số kiểm soát, khối lượng trong bao bì mới.

7.2.5. Sản lượng cuối cùng của từng lô sản xuất phải được ghi lại và kiểm tra đối chiếu với năng suất lý thuyết. Trong trường hợp có sự thay đổi đáng kể, phải tiến hành điều tra nguyên nhân trước khi xuất xưởng hoặc tiếp tục xử lý.

7.2.6. Các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm chờ đóng gói phải được biệt trữ để chờ kiểm tra chất lượng trước khi tiến hành các công đoạn tiếp theo.

7.3. Quy trình sản xuất

7.3.1. Hệ thống đánh số lô, mẻ

a) Có hệ thống mô tả những chi tiết của việc đánh số lô kể cả việc nhận diện nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao bì, sản phẩn trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm;

b) Việc cấp số lô, mẻ phải được ghi chép ngay và phải bao gồm các thông tin: ngày cấp số, nhận diện sản phẩm và cỡ lô, mẻ.

7.3.2. Sản xuất

a) Phải bố trí số lượng nhân viên sản xuất phù hợp và phải có biện pháp thích hợp để giám sát tất cả các thao tác chế biến. Các nhân viên phải mặc trang phục thích hợp để tiến hành các thao tác chế biến.

b) Môi trường và các điều kiện sản xuất phải đáp ứng theo quy định. Tất cả các thiết bị chế biến đều phải được kiểm tra trước khi sử dụng. Các thiết bị cân, đo lường phải được hiệu chuẩn và có độ chính xác phù hợp với nguyên liệu phải cân, đong.

c) Phải có quy trình sơ chế, xử lý dược liệu. Khi xử lý dược liệu phải chú ý sao cho việc xử lý không làm ảnh hưởng đến chất lượng dược liệu.

Trong suốt thời gian chế biến, tất cả các nguyên liệu, bao bì đựng bán thành phẩm, các máy móc thiết bị chính xác, và nếu được cả các phòng và dây chuyền đóng gói đang được sử dụng đều phải được dán nhãn hoặc nếu không phải có ký hiệu nhận dạng ghi tên sản phẩm hoặc nguyên vật liệu đang được chế biến, nồng độ (nếu thích hợp), và cả số lô. Tất các các nhãn hiệu và dấu hiệu không thích hợp đã có trước khi chế biến phải được loại bỏ hoàn toàn.

7.3.3. Kiểm soát trong quá trình sản xuất

a) Phải tiến hành việc kiểm tra, kiểm soát và ghi lại tất cả các kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm soát môi trường theo đúng quy trình sản xuất và hồ sơ lô.

b) Môi trường và các điều kiện sản xuất phải đáp ứng theo quy định. Tất cả các thiết bị chế biến đều phải được kiểm tra trước khi sử dụng.

c) Các quá trình sản xuất có khả năng sinh bụi như: cân, đóng túi phải có biện pháp khư trú bụi và hạn chế sự phát tán của bụi.

d) Phải thực hiện việc kiểm tra, kiểm soát thường xuyên các thông số của sản phẩm trung gian, bán thành phẩm ở các công đoạn trọng yếu của quá trình sản xuất: độ ẩm của cốm, khối lượng viên, độ kín của vỉ, pH dung dịch… Việc kiểm tra, kiểm soát phải được lưu hồ sơ. Các sản phẩm trung gian/bán thành phẩm sử dụng cho kiểm tra, kiểm soát trong quá trình phải được hủy đúng cách.

đ) Các công đoạn sản xuất thực hiện đối với nguyên liệu thô như sấy khô, nghiền và sàng lọc, loại bỏ các vật liệu lạ bao gồm cả thời gian sấy, nhiệt độ sấy

và các phương pháp được sử dụng để kiểm soát tỷ lệ vụn nát hoặc kích thước hạt phải được mô tả trong hướng dẫn sản xuất.

e) Phải kiểm tra để đảm bảo rằng các ống dẫn và các máy móc thiết bị sử dụng để chuyển sản phẩm từ khu vực này sang khu vực kia được tiếp nối đúng cách.

7.4. Dán nhãn, đóng gói và phân phối

7.4.1. Phải có các biện pháp để bảo đảm việc đóng gói được thực hiện nhanh chóng và giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo hay nhầm lẫn hoặc thay thế đối với các hoạt động dán nhãn và đóng gói. Phải có phân cách cơ học để phòng tránh sự nhầm lẫn của sản phẩm và bao bì đóng gói khi thực hiện việc đóng gói các sản phẩm khác nhau trong khu vực đóng gói. Tên sản phẩm và số lô phải hiển thị ở khu vực đang thực hiện công đoạn đóng gói sản phẩm.

7.4.2. Phải có các tiêu chuẩn của bao bì đóng gói trực tiếp và bao bì in sẵn. Phải có các SOP đối với các hoạt động tiếp nhận, lấy mẫu, thử nghiệm nguyên liệu bao bì.

7.4.3. Phải dọn sạch dây chuyền trước khi thực hiện hoạt động đóng gói để đảm bảo không có bất kỳ sản phẩm, vật liệu, tài liệu sử dụng trước đó không cần thiết cho các hoạt động hiện tại còn sót lại trên dây chuyền.

7.4.4. Các mẫu nhãn và mẫu của bao bì đã được in ấn phải được lưu trong hồ sơ lô. Có các khu vực biệt trữ riêng biệt và an toàn cho các thành phẩm chờ cho phép xuất xưởng.

7.4.5. Hoạt động in (ví dụ đối với số lô, hạn dùng) phải được thực hiện độc lập hoặc trong quá trình đóng gói và phải được kiểm tra và ghi lại. Việc in ấn bằng tay phải được kiểm tra lại đều đặn.

7.4.6. Các sản phẩm và vật liệu đóng gói được sử dụng phải được kiểm tra khi giao hàng cho các bộ phận đóng gói đảm bảo về số lượng và đúng chủng loại.

7.4.7. Các thông tin được in ấn và dập nổi trên bao bì phải dễ dàng nhận thấy và có khả năng chống phai màu hoặc tẩy xóa.

7.4.8. Phải kiểm soát trong quá trình để đảm bảo người đọc mã số điện tử, đếm nhãn hoặc thiết bị tương tự đang hoạt động một cách chính xác. Phải kiểm soát chặt chẽ đối với việc sử dụng nhãn cắt và khi thực hiện việc in ấn bao bì ở ngoài. Việc sử dụng nhãn cuốn sẽ hạn chế sự nhầm lẫn hơn nhãn cắt.

7.4.9. Việc kiểm soát trong quá trình đóng gói tối thiểu phải bao gồm: hình thức của bao bì; bao bì đã sử dụng đúng với sản phẩm; độ chính xác của việc in ấn; hoạt động chuẩn xác của dây chuyền.

7.4.10. Mẫu được lấy ra khỏi dây chuyền đóng gói không nên trả lại. Các mẫu sản phẩm có bất thường chỉ được đưa lại vào dây chuyền sản xuất sau khi được kiểm tra, xem xét và phê duyệt bởi người có thẩm quyền của người có thẩm quyền.

7.4.11. Bất kỳ sự khác biệt đáng kể hoặc bất thường trong quá trình đối chiếu sản phẩm trung gian và nguyên liệu bao bì in ấn và số lượng đơn vị sản xuất phải được điều tra và được giải thích một cách thích đáng trước khi xuất xưởng.

7.4.12. Phải thiết lập quy trình hủy bỏ hoặc trả lại kho đối với các bao bì đã in sẵn hoặc đã mã hóa số lô. Việc tiêu hủy hoặc trả lại phải được ghi lại.

7.5. Thành phẩm

7.5.1. Thành phẩm phải được quản lý cách ly cho đến khi được xuất xưởng theo các điều kiện đã được thiết lập của nhà sản xuất.

7.5.2. Thành phẩm và hồ sơ phải được kiểm tra và đánh giá trước khi xuất xưởng sản phẩm.

7.5.3. Sau khi xuất xưởng, thành phẩm phải được bảo quản ở kho theo đúng điều kiện bảo quản ghi trên nhãn.

7.6. Bảo quản và phân phối

7.6.1. Phải xây dựng các quy trình cho việc bảo quản thành phẩm xuất xưởng. Phải có các hồ sơ cho phép xác định nhanh tất cả các khách hàng đã mua thành phẩm của một lô/mẻ xác định trong đó chỉ rõ thời gian xuất, số lượng, quy cách đóng gói và gửi hàng của từng lô sản phẩm cho khách hàng.

7.6.2. Phải lưu trữ các ghi chép về thời gian bảo quản, nhiệt độ và các điều kiện bảo quản khác trước khi phân phối.

7.7. Sản phẩm loại bỏ, tái chế và trả lại

7.7.1. Các sản phẩm bị loại bỏ phải được dán nhãn và biệt trữ riêng. Chúng phải được trả lại cho nhà cung cấp hoặc, nếu phù hợp, tái chế hoặc tiêu hủy. Việc trả lại nhà cung cấp, tái chế, hoặc tiêu hủy nguyên vật liệu phải được sự chấp thuận bởi người có thẩm quyềnvà được ghi lại.

7.7.2. Việc tái chế phải hạn chế và chỉ được thực hiện nếu chất lượng của thành phẩm không bị ảnh hưởng và sản phẩm tái chế vẫn đạt tiêu chuẩn chất lượng. Việc tái chế phải được thực hiện theo một quy trình xác định sau khi đánh giá các rủi ro liên quan và phải được ghi lại.

7.7.3. Phải xây dựng quy trình kết hợp dư phẩm của lô trước vào các công đoạn sản xuất của lô sau cùng sản phẩm dựa trên việc đánh giá các rủi ro liên quan, bao gồm cả việc ảnh hưởng hạn sử dụng của sản phẩm. Việc phục hồi phải được ghi lại.

7.7.4. Trong trường hợp cần thiết, nên thực hiện thêm phép thử đối với sản phẩm được tái chế hoặc có sử dụng dư phẩm trong sản xuất.

Sản phẩm trả về từ thị trường và đã nằm ngoài sự kiểm soát của nhà sản xuất phải được huỷ bỏ trừ khi hoàn toàn không có nghi ngờ chất lượng. Việc xem xét để bán lại, ghi nhãn lạihoặc tái chế ở lô tiếp theo chỉ được thực hiện sau khi đã được bộ phận Quản lý chất lượng đánh giá theo quy trình đã xây dựng. Việc đánh giá phải bao gồm các điều kiện bảo quản, lịch sử của sản phẩm, khoảng thời gian kể từ khi xuất xưởng. Trong trường hợp nghi ngờ về chất lượng của sản phẩm, không được thực hiện việc tái chế. Các hoạt động liên quan đến việc tái chế sản phẩm phải được ghi lại.

Chương VIII
KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

8.1. Quy định chung

8.1.1. Bộ phận kiểm tra chất lượng thực hiện kiểm tra và quản lý chất lượng bao gồm các hoạt động liên quan đến việc lấy mẫu; lưu mẫu; xây dựng tiêu chuẩn; kiểm tra, kiểm nghiệm chất lượng dược liệu, nguyên liệu sản xuất, sản phẩm trung gian, thành phẩm; kiểm tra thiết bị, dụng cụ, chất thử, chất đối chiếu; xây dựng hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng để bảo đảm thực hiện các phép thử cần thiết; đóng dấu xác nhận đối với sản phẩm không đạt chất lượng và các sản phẩm đạt chất lượng trước xuất xưởng.

8.1.2. Bộ phận kiểm tra chất lượng thực hiện đánh giá, kiểm soát chất lượng của vị thuốc cổ truyền trong quá trình lưu hành trên thị trường và phối hợp cùng các bộ phận có liên quan đánh giá năng lực kiểm soát chất lượng của nhà cung cấp nguyên liệu, bao bì đóng gói.

8.1.3. Bộ phận kiểm tra và kiểm nghiệm thuốc cổ truyền phải được trang bị phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở, phải độc lập với các bộ phận khác và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ chuyên môn và kinh nghiệm phù hợp.

8.1.4. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có đủ trang thiết bị và quy trình được phê duyệt để thực hiện việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

8.1.5. Đối với các cơ sở chưa đạt Thực hành tốt phòng thí nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GLP) hoặc chưa kiểm nghiệm được hết các chỉ tiêu chất lượng thì phải gửi mẫu và ký hợp đồng kiểm nghiệm với cơ sở kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc đạt Thực hành tốt phòng thí nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GLP) để thực hiện việc kiểm nghiệm cho nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thuốc cổ truyền đối tất cả các lô thuốc cổ truyền sản xuất tại cơ sở. Các tài liệu chứng minh việc gửi mẫu, ký hợp đồng kiểm nghiệm; phiếu kiểm nghiệm phải được lưu trong hồ sơ của từng lô vị thuốc cổ truyền xuất xưởng.

8.1.6. Cơ sở phải thực hiện việc kiểm nghiệm từng lô thuốc cổ truyền, chỉ khi đạt chất lượng theo tiêu chuẩn đã đăng ký mới được phép xuất xưởng. Việc đánh giá thành phẩm phải tính đến mọi yếu tố có liên quan, kể cả điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, hồ sơ sản xuất (kể cả hồ sơ đóng gói), việc tuân thủ các tiêu chuẩn của thành phẩm, và việc kiểm tra thành phẩm sau cùng.

Bộ phận kiểm tra chất lượng có thể thực hiện các nhiệm vụ khác như: xây dựng, thẩm định và thực hiện các quy trình kiểm tra chất lượng, bảo quản chất

chuẩn, đảm bảo việc ghi nhãn chính xác cho bao bì chứa nguyên vật liệu và vị thuốc cổ truyền, đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của vị thuốc cổ truyền, tham gia điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng vị thuốc cổ truyền, và tham gia giám sát môi trường. Tất cả các hoạt động này đều phải được thực hiện theo chức năng, nhiệm vụ được phân công bằng văn bản.

8.2. Nhân sự kiểm tra chất lượng

Nhân sự của bộ phận kiểm tra chất lượng phải có chuyên môn sâu về thuốc cổ truyền để tiến hành các phép thử định tính, kiểm tra sự giả mạo, sự có mặt của nấm mốc, hoặc côn trùng, sự không đồng nhất của lô dược liệu. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có đủ nhân viên được đào tạo thích hợp, có chuyên môn và kinh nghiệm để hoàn thành công việc được giao.

8.3. Trang thiết bị

8.3.1. Bộ phận hoặc Phòng kiểm tra chất lượng phải được thiết kế phù hợp, đảm bảo đủ chỗ cho trang thiết bị dụng cụ chuyên môn, hồ sơ tài liệu và không gian làm việc cho nhân viên. Tối thiểu phải có tủ sấy, cân phân tích, thiết bị xác định độ ẩm, thiết bị sắc ký lớp mỏng, thiết bị đo độ rã đối với cơ sở có sản xuất viên hoàn.

8.3.2. Phải được trang bị các máy, thiết bị, dụng cụ thích hợp cho việc lấy mẫu, phân tích, hiệu chuẩn và xử lý dữ liệu. Các thiết bị phân tích phải phù hợp với phương pháp kiểm tra, kiểm soát và phải đáp ứng được yêu cầu kiểm tra chất lượng của đơn vị. Đối với các chỉ tiêu chưa thực hiện được tại cơ sở, cơ sở có thể thông qua các đơn vị dịch vụ để kiểm tra. Kết quả kiểm tra phải được lưu giữ có hệ thống để theo dõi lâu dài.

8.4. Lấy mẫu

8.4.1. Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu (nguyên liệu thô) phải được thực hiện bởi nhân viên có kinh nghiệm chuyên môn về dược liệu, thuốc cổ truyền. Mỗi lô dược liệu, thuốc cổ truyền phải có tài liệu lưu trữ riêng.

8.4.2. Việc lấy phải được thực hiện theo quy trình đã được phê duyệt và phải mô tả cụ thể về phương pháp lấy mẫu; các thiết bị được sử dụng; số lượng mẫu được lấy; hướng dẫn về việc phân chia mẫu; loại và điều kiện của bao bì đựng mẫu; nhận dạng các thùng nguyên liệu đã lấy mẫu; điều kiện bảo quản mẫu; hướng dẫn làm sạch và bảo quản các thiết bị lấy mẫu.

8.4.3. Việc lấy mẫu phải được thực hiện sao cho tránh được tạp nhiễm hoặc các tác động bất lợi khác ảnh hưởng đến chất lượng và theo phương pháp lấy mẫu quy định tại Thông tư số 11/2018/TT – BYT ngày 04/05/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc. Khi lấy mẫu phải có biện

pháp để tránh gây tạp nhiễm hay nhầm lẫn cho nguyên vật liệu được lấy mẫu và cho những nguyên vật liệu khác. Tất cả dụng cụ lấy mẫu có tiếp xúc với nguyên vật liệu phải sạch. Những thùng hàng được lấy mẫu phải được đánh dấu và niêm phong lại cẩn thận sau khi lấy mẫu.

8.4.4. Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn ghi rõ các nội dung: tên mẫu, số lô, ngày lấy mẫu, số của thùng được lấy, số mẫu lấy, chữ ký của người lấy mẫu.

8.4.5. Mẫu lưu phải đại diện cho lô nguyên liệu hoặc thành phẩm được lấy, các mẫu khác cũng có thể được lấy để theo dõi phần quan trọng nhất của một quá trình (như thời điểm bắt đầu hoặc kết thúc của một quá trình).

Mẫu lưu thành phẩm phải được giữ trong bao bì đóng gói cuối cùng và được lưu trữ theo các điều kiện khuyến cáo cho đến một năm sau ngày hết hạn.

8.5. Hồ sơ, tài liệu

8.5.1. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có sổ tay kiểm nghiệm viên, hồ sơ phân tích, các phiếu kiểm nghiệm, phiếu phân tích.

Sổ tay kiểm nghiệm viên ghi lại các kết quả, các tính toán, số liệu và nhận xét có liên quan đến việc phân tích một mẫu. Sổ phải được đánh số trang và không được dùng bút chì để ghi chép, không được tẩy xoá, viết đè.

8.5.2. Hồ sơ phân tích, kiểm nghiệm phải có đầy đủ những thông tin về mẫu, phương pháp thử, kết quả phân tích, kiểm nghiệm và phải được in sẵn với các thông tin tối thiểu như sau: Tên mẫu, nguồn gốc/nơi sản xuất, mã tham khảo nếu có; Số lô, hạn dùng, yêu cầu phân tích (số, ngày tháng và nội dung); Ngày nhận mẫu, người nhận mẫu; Tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm; Tình trạng mẫu khi nhận và trước khi phân tích; Kết quả phân tích, kiểm nghiệm (kể cả các phép tính toán); Hồ sơ phân tích phải được lưu vào hồ sơ kiểm nghiệm cùng với các kết quả phân tích. Phiếu phân tích, Phiếu kiểm nghiệm phải có chữ ký của kiểm nghiệm viên và người giám sát.

8.5.3. Phải cập nhật và lưu giữ tất cả các tiêu chuẩn chất lượng cần thiết cho công tác kiểm nghiệm, gồm có: Dược điển Việt Nam và các Dược điển nước ngoài, kể cả phụ lục, bản bổ sung và bản hiệu đính; Các tiêu chuẩn chất lượng không có trong Dược điển, đối với những thuốc được kiểm nghiệm dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Các phương pháp kiểm nghiệm không có trong Dược điển do phòng kiểm nghiệm nghiên cứu, ban hành.

8.5.4. Theo dõi độ ổn định

Cơ sở phải xây dựng quy trình và lập hồ sơ theo dõi độ ổn định của các thuốc do mình sản xuất. Các hồ sơ theo dõi độ ổn định của vị thuốc cổ truyền phải được lưu giữ.

Chương IX
HỒ SƠ TÀI LIỆU

9.1. Nguyên tắc

Cơ sở phải thiết lập hệ thống hồ sơ tài liệu bao gồm sổ tay chất lượng, các tiêu chuẩn, quy trình và quy định phù hợp cho tất cả các hoạt động tại cơ sở.

9.2. Yêu cầu chung

9.2.1. Hồ sơ tài liệu phải được thiết kế, soạn thảo, rà soát và phân phát một cách thận trọng. Hồ sơ tài liệu phải tuân thủ các phần có liên quan của giấy phép sản xuất và giấy phép lưu hành sản phẩm.

9.2.2. Hồ sơ tài liệu phải được người có thẩm quyền phù hợp phê duyệt, ký và ghi ngày tháng. Không được thay đổi hồ sơ tài liệu khi chưa được phép.

9.2.3. Hồ sơ tài liệu phải có nội dung rõ ràng, có đầy đủ các thông tin cần thiết, nhưng không thừa các dữ liệu, tiêu đề, bản chất và mục đích của tài liệu phải được đề cập. Phải trình bày một cách có trật tự và để dễ kiểm tra. Những tài liệu sao chụp phải rõ ràng và dễ đọc. Tài liệu làm việc được sao chụp từ tài liệu gốc phải không được có sai sót trong quá trình sao chụp.

9.2.4. Phải thường xuyên rà soát và cập nhật hồ sơ tài liệu và bất kỳ sự sửa đổi nào cũng phải có sự ủy quyền chính thức. Khi một tài liệu đã được sửa đổi, phải có cách thức ngăn ngừa việc vô ý sử dụng những phiên bản cũ đã được thay thế. Những tài liệu thay thế phải được lưu lại trong một khoảng thời gian phù hợp.

9.2.5. Những hồ sơ tài liệu đòi hỏi phải nhập số liệu, thì số liệu nhập phải rõ ràng, dễ đọc và không tẩy xoá được. Phải có đủ khoảng trống cho việc nhập số liệu đó.

9.2.6. Bất kỳ sự sửa đổi nào về dữ liệu trong hồ sơ phải được ký và ghi rõ ngày thay đổi; sự thay đổi phải cho phép đọc được các thông tin ban đầu (không ghi đè). Khi phải ghi lại lý do của việcthay đổi.

9.2.7. Các hồ sơ phải được lập hoặc hoàn thành ngay thời điểm hành động được thực hiện và sao cho tất cả các hoạt động liên quan đến việc sản xuất sản phẩm phải đầy đủ để cho phép việc điều tra, truy tìm nguồn gốc các sản phẩm bị lỗi.

9.2.8. Hồ sơ sản xuất và các mẫu lưu của nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được lưu giữ ít nhất 1 năm sau ngày hết hạn, đối với dược liệu phải đánh giá chất lượng và độ ổn định của dược liệu để đưa ra thời hạn lưu phù hợp và không dưới 1 năm.

9.2.9. Hồ sơ sản xuất các bán thành phẩm được sử dụng chung cho nhiều sản phẩm phải chỉ rõ đường dẫn để xem xét hồ sơ gốc khi cần thiết.

9.3. Nhãn

9.3.1. Nhãn dùng cho bao bì, thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng, không mập mờ và phải theo mẫu chung thống nhất của cơ sở và phù hợp với quy định. Bên cạnh chữ viết trên nhãn, có thể sử dụng màu sắc để chỉ tình trạng của nguyên liệu, máy móc, thiết bị (ví dụ đang biệt trữ, đã được chấp nhận, bị loại hoặc sạch).

9.3.2. Tất cả thuốc cổ truyền thành phẩm đều phải được nhận dạng và dán nhãn theo quy định hiện hành về ghi nhãn thuốc cổ truyền.

9.3.3. Đối với chất chuẩn, nhãn và/hoặc tài liệu đi kèm phải chỉ rõ hoạt lực hay nồng độ, ngày sản xuất, ngày hết hạn, ngày mở bao bì lần đầu, điều kiện bảo quản và số kiểm soát nếu có.

9.4. Hồ sơ về tiêu chuẩn chất lượng

9.4.1. Các nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm phải có đầy đủ tiêu chuẩn và phương pháp phân tích, kiểm nghiệm. Các nguyên liệu ban đầu phải có tiêu chuẩn phù hợp với các Dược điển, tiêu chuẩn cơ sở và các quy định về chất lượng, vệ sinh theo quy định của Bộ Y tế. Bất kỳ hồ sơ tài liệu nào liên quan đến hồ sơ lô sản xuất phải được lưu giữ ít nhất 1 năm sau khi sản phẩm hết hạn.

9.4.2. Tiêu chuẩn chất lượng phải được phê duyệt phù hợp và ghi ngày tháng phê duyệt và phải có các thông tin: Tên và mã số nội bộ, mô tả cảm quan, Tài liệu tham khảo, các yêu cầu về định tính, định lượng và giới hạn. Tiêu chuẩn có thể có thêm các thông tin khác như: nhà cung cấp và nhà sản xuất gốc của nguyên vật liệu, mẫu bao bì có in ấn, hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện, điều kiện bảo quản và các thận trọng, thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm nghiệm lại, hạn dùng.

9.4.3. Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói

- Nguyên liệu ban đầu sử dụng cho thuốc cổ truyền phải được sản xuất tuân theo các yêu cầu của GMP và giấy phép lưu hành sản phẩm. Phải có đầy đủ hồ sơ về việc đánh giá nhà cung cấp nguyên liệu ban đầu được thực hiện bởi nhà sản xuất hoặc đại diện của nhà sản xuất. Nhà sản xuất phải đảm bảo rằng nhà cung cấp nguyên liệu ban đầu đáp ứng các tiêu chuẩn yêu cầu.

- Bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc cổ truyền phải đạt tiêu chuẩn theo quy định và phải tương thích với nguyên liệu và/hoặc sản phẩm chứa trong đó. Nguyên liệu phải được kiểm tra về tiêu chuẩn chất lượng, các sai hỏng và tính chính xác của các dấu hiệu nhận dạng.

- Hồ sơ tài liệu mô tả quy trình kiểm nghiệm phải nêu rõ tần suất quy định đối với việc định lượng lại mỗi nguyên liệu ban đầu, tuỳ thuộc vào tuổi thọ của chúng.

9.4.4. Tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

Phải có hồ sơ về tiêu chuẩn đối với thành phẩm và các sản phẩm trung gian (được mua/gửi đi hoặc nếu số liệu thu được từ sản phẩm trung gian được dùng để đánh giá thành phẩm). Các tiêu chuẩn phải tương tự như các tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm.

9.4.5. Tiêu chuẩn thành phẩm

- Tiêu chuẩn thành phẩm phải có các thông tin chính như: Tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có; Tên thành phần/hoạt chất; Công thức hoặc tham chiếu công thức; Mô tả dạng bào chế và đóng gói; Yêu cầu về định tính và định lượng, giới hạn cho phép; Điều kiện bảo quản và các thận trọng nếu có; Hạn sử dụng.

- Tiêu chuẩn thành phẩm phải có các phép thử cho các thành phần hoạt chất có thể định tính và định lượng được trong các phép thử kiểm tra chất lượng thành phẩm. Phải có các phép thử xác định giới hạn cho phép của dư chất các chất được sử dụng để bảo quản, tẩy rửa (nếu có) và các phụ liệu tham gia vào quá trình chế biến dược liệu.

- Ngoài ra, tiêu chuẩn thành phẩm phải có các phép thử cho các chỉ tiêu liên quan khác theo từng yêu cầu của mỗi dạng bào chế, như: Hình thức bên ngoài như màu sắc, mùi vị, kích thước và kết cấu; Độ đồng đều khối lượng, thời gian tan rã, độ cứng (đối với thuốc cổ truyền viên), độ trong, độ nhớt (đối với dung dịch), độ đồng nhất (đối với thuốc cổ truyền mỡ, thuốc cổ truyền kem); Mất khối lượng do sấy khô hay hàm lượng nước; Độ nhiễm khuẩn, v/v.

9.5. Hồ sơ sản xuất

Cơ sở phải xây dựng công thức gốc và quy trình sản xuất được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm và mỗi cỡ lô sản xuất.

9.5.1. Công thức gốc:

Công thức gốc phải có thông tin:Tên sản phẩm, có mã tham khảo của sản phẩm liên quan đến tiêu chuẩn; Mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và cỡ lô; Danh mục các nguyên liệu ban đầu được sử dụng (tên INN nếu có), lượng của mỗi chất, được mô tả bằng tên và ký hiệu tham khảo thống nhất cho loại nguyên liệu đó (phải nêu rõ chất nào sẽ bị mất đi trong quá trình chế biến); Công bố sản lượng thành phẩm dự kiến và giới hạn cho phép, và sản lượng sản phẩm trung gian, nếu có;

9.5.2. Quy trình sản xuất:

- Quy trình sản xuất phải có thông tin: Nêu địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu; Các phương pháp, hoặc tham chiếu phương pháp, được sử dụng để chuẩn bị và vận hành các máy móc thiết bị quan trọng, ví dụ như làm vệ sinh (đặc biệt sau khi thay đổi sản phẩm), lắp đặt, hiệu chuẩn, khử trùng, sử dụng; Hướng dẫn chế biến chi tiết lần lượt từng bước (ví dụ: kiểm tra nguyên liệu, xử lý sơ bộ, trình tự thêm các nguyên vật liệu, thời gian trộn, nhiệt độ); Hướng dẫn đối với các kiểm tra trong quá trình sản xuất và các giới hạn tương ứng; Quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn; các điều phải đặc biệt thận trọng khi sản xuất.

- Phải thiết lập các hướng dẫn sản xuất trong đó liệt kê các thao tác khác nhau được tiến hành trên dược liệu, như sấy khô, thái và nghiền nhỏ, cũng phải nêu nhiệt độ và thời gian cần thiết cho quá trình sấy khô, và phương pháp được sử dụng để kiểm tra các mảnh hoặc kích thước tiểu phân.

- Các hướng dẫn phải ghi rõ các bước trong quá trình trộn và điều chỉnh để đạt hàm lượng các thành phần hoạt chất dược lý và đảm bảo sự đồng nhất của lô sau khi trộn cùng quy định về việc ghi chép các thông số trong quá trình trộn.

- Phải có hướng dẫn về sàng lọc hoặc phương pháp khác dùng để loại bỏ các tạp chất lạ. Phải nêu chi tiết các quy trình nàođược sử dụng để làm giảm nhiễm vi sinh vật, cùng với phương pháp xác định mức độ của các ô nhiễm này. (ví dụ như quy trình xông sinh)

- Đối với việc sản xuất các chế phẩm cao từ dược liệu, các hướng dẫn phải chỉ rõ chất dẫn, hoặc dung môi được sử dụng, thời gian và nhiệt độ phải bảo đảm trong suốt quá trình chiết, và bất cứ phương pháp cô đặc nào.

9.5.3.Hồ sơ lô sản xuất:

- Phải thiết lập hồ sơ cho mỗi lô sản xuất, trong đó chỉ rõ: Tên, nồng độ, hàm lượng của sản phẩm; Ngày sản xuất; Số lô, mẻ; Công thức đầy đủ của lô/mẻ;Các SOP được sử dụng và ghi chép lại từng công đoạn đã tiến hành, tất cả các thiết bị chính được sử dụng, tất cả các mẫu, kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất, kết quả kiểm tra điều kiện môi trường, kiểm tra thiết bị trước khi bắt đầu và trong quá trình sản xuất, đóng gói và lưu mẫu nhãn trên bao bì cuối cùng.

- Phải lưu giữ hồ sơ chế biến lô cho mỗi một lô sản xuất. Hồ sơ phải dựa trên những phần liên quan trong tiêu chuẩn gốc đã được phê duyệt. Phương pháp chuẩn bị hồ sơ phải được thiết kế sao cho tránh được những sai sót. (Nên sao chụp lại hoặc dùng các chương trình máy tính đã được thẩm định. Nên tránh việc chép lại bằng thủ công các tài liệu đã được duyệt).

- Đối với giai đoạn sản xuất thành phẩm, phải có hồ sơ cho tất cả nguyên liệu được sử dụng; tất cả các quy trình thao tác chuẩn; mỗi lô và/hoặc mỗi mẻ chế biến và phân phối; tất cả các thiết bị, bao gồm cả việc vận hành, vệ sinh, bảo dưỡng và thẩm định; và hồ sơ cho công tác vệ sinh, bảo dưỡng và kiểm soát môi trường của khu vực sản xuất.

- Hồ sơ lô phải được giữ tại nơi làm việc trong quá trình pha chế. Phải theo dõi các thông tin sau vào thời điểm tiến hành mỗi thao tác, và sau khi hoàn thành hồ sơ lô phải được người chịu trách nhiệm pha chế ký tên chỉ rõ ngày tháng, tên sản phẩm; số lô đang sản xuất:

+ ngày và giờ bắt đầu, ngày giờ thực hiện các công đoạn trung gian chính, và ngày giờ hoàn thành việc sản xuất;

+ tên người chịu trách nhiệm ở mỗi công đoạn sản xuất;

+ chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở mỗi bước sản xuất chính và người kiểm tra mỗi thao tác;

+ số lô và/hoặc số kiểm soát phân tích và khối lượng thực tế của mỗi nguyên liệu ban đầu (kể cả số lô và khối lượng của nguyên liệu phục hồi hoặc tái chế cho thêm vào);

+ bất kỳ thao tác chế biến liên có quan nào, và những máy móc thiết bị chính được sử dụng;

+ các kiểm tra trong quá trình sản xuất đã thực hiện, chữ ký tắt của người thực hiện, và kết quả;

+ sản lượng từng công đoạn sản xuất và những nhận xét hoặc giải thích về những sai lệch có ý nghĩa so với sản lượng dự kiến;

+ ghi chú về những sự cố đặc biệt, nêu rõ chi tiết, có chữ ký duyệt những sai lệch so với công thức gốc.

- Tất cả các hồ sơ phải ghi rõ thời gian và được ký bởi người chịu trách nhiệm tiến hành công việc, đối với các thao tác quan trọng, phải có cả chữ ký của người giám sát và phải được giữ tại nơi làm việc trong toàn bộ quá trình hoạt động. Hồ sơ phải được lưu giữ và sẵn sàng cho việc thanh tra ít nhất 2 năm sau khi hết hạn dùng của lô thuốc cổ truyền.

9.5.4.Hướng dẫn đóng gói:

Phải xây dựng công thức gốc và quy trình pha chế được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm, cỡ lô và quy cách đóng gói. Hướng dẫn đóng gói phải bao gồm các thông tin:

- Tên của sản phẩm;

- Dạng bào chế, hàm lượng;

- Quy cách đóng gói bao gồm số lượng, khối lượng hoặc thể tích của sản phẩm trong bao bì ngoài cùng;

- Danh mục đầy đủ tất cả các nguyên vật liệu bao gói cần cho một cỡ lô chuẩn, bao gồm số lượng, kích cỡ, dạng, mã tham chiếu đến tiêu chuẩn của nguyên vật liệu bao gói;

- Bản sao của mẫu bao bì in ấn trên đó thể hiện vị trí ghi số lô và hạn dùng;

- các thận trọng trong quá trình thực hiện, kể cả phải kiểm tra kỹ khu vực và thiết bị đóng gói nhằm đảm bảo đã dọn quang dây chuyền trước và sau khi thực hiện hoạt động đóng gói;

- mô tả thao tác đóng gói, bao gồm cả những thao tác phụ trợ quan trọng và máy móc thiết bị sử dụng;

- chi tiết những lần kiểm tra trong quá trình đóng gói, bao gồm hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn cho phép.

9.5.5.Hồ sơ lô đóng gói:

- Hồ sơ lô đóng gói lô cho mỗi lô hoặc một phần của lô đã chế biến phải được lưu giữ, trong đó phải ghi lại cả việc kiểm tra để đảm bảo máy móc thiết bị và nơi đóng gói không còn sản phẩm đóng gói trước đó, tài liệu, hoặc nguyên vật liệu không cần thiết cho thao tác đóng gói hiện tại, và máy móc thiết bị đã sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng.

- Trong quá trình thực hiện việc đóng gói, phải ghi rõ các thông tin sau đây vào thời điểm thực hiện mỗi thao tác, ngày và tên người thực hiện và người chịu trách nhiệm:

+ tên sản phẩm, số lô, lượng bán thành phẩm chờ đóng gói, cũng như số lô và lượng thành phẩm dự kiến, lượng thành phẩm có được trong thực tế, và đối chiếu;

+ ngày và giờ thực hiện thao tác đóng gói;

+ tên người chịu trách nhiệm tiến hành các thao tác đóng gói;

+ chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở các bước chính;

+ các kiểm tra nhận dạng và kiểm tra việc tuân thủ theo hướng dẫn đóng gói, kể cả các kết quả kiểm tra trong quá trình đóng gói;

+ chi tiết các thao tác đóng gói đã thực hiện, máy móc thiết bị và dây chuyền đóng gói đã sử dụng, và nếu cần, các hướng dẫn về việc bảo quản sản phẩm chưa đóng gói, hoặc hồ sơ ghi lại việc trả sản phẩm chưa đóng gói về khu vực bảo quản;

+ lưu lại mẫu bao bì in sẵn, kể cả mẫu được duyệt để đem in, việc kiểm tra thường xuyên (nếu phù hợp) đối với số lô, ngày hết hạn và bất kỳ thông tin in thêm nào;

+ ghi chú về bất kỳ sự cố đặc biệt nào, bao gồm chi tiết những sai lệch so với hướng dẫn đóng gói, có văn bản phê duyệt của người có thẩm quyền;

+ số lượng và số tham khảo hay nhận dạng của tất cả bao bì in sẵn và bán thành phẩm đã xuất ra đóng gói, đã đóng gói, đã huỷ hoặc đã trả về kho, và số lượng sản phẩm có được để có thể đối chiếu đầy đủ.

9.6. Quy trình và hồ sơ ghi chép

9.6.1. Phải có các quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ ghi lại đối với mỗi thao tác đã tiến hành hoặc các kết luận đối với:

- Việc lắp đặt và thẩm định máy móc thiết bị;
- Các thiết bị phân tích và việc hiệu chuẩn thiết bị phân tích;
- Việc bảo dưỡng, làm vệ sinh và khử trùng;
- Những vấn đề cá nhân, bao gồm cả trình độ, đào tạo, trang phục và vệ sinh;
- Việc theo dõi môi trường;
- Việc kiểm soát côn trùng;
- Khiếu nại;
- Thu hồi;
- Những trường hợp bị trả lại.

9.6.2. Phải có quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ về việc tiếp nhận nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói sơ cấp hoặc bao bì có in ấn. Hồ sơ tiếp nhận phải có:

- tên nguyên vật liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;
- tên nội bộ và/hoặc mã nguyên vật liệu nếu có;
- ngày nhận;
- tên nhà cung cấp, và nếu có thể, tên nhà sản xuất;
- số lô hoặc số tham khảo của nhà sản xuất;
- tổng khối lượng, và số thùng hàng đã nhận;
- số lô quy định sau khi nhận;
- bất kỳ nhận xét có liên quan nào khác (ví dụ tình trạng thùng hàng, v.v.)

9.6.3. Phải có các quy trình thao tác chuẩn cho việc dán nhãn, biệt trữ, và bảo quản nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói và các nguyên vật liệu khác, nếu phù hợp.

9.6.4. Phải có quy trình thao tác chuẩn hướng việc lấy mẫu, trong đó chỉ rõ người được uỷ quyền lấy mẫu. Hướng dẫn lấy mẫu phải có:

- phương pháp lẫy mẫu và kế hoạch lấy mẫu;

- dụng cụ lấy mẫu;

- các thận trọng cần chú ý để tránh tạp nhiễm cho nguyên vật liệu hoặc làm mất phẩm chất nguyên vật liệu;

- lượng mẫu cần lấy;

- hướng dẫn việc chia nhỏ mẫu khi cần thiết;

- loại bao bì dùng đựng mẫu và việc dán nhãn;

- bất kỳ thận trọng đặc biệt phải lưu ý, đặc biệt đối với việc lấy mẫu nguyên vật liệu độc hại.

9.6.5. Phải xây dựng quy trình mô tả chi tiết hệ thống đánh số lô (mẻ), mục đích là để đảm bảo mỗi lô sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hay thành phẩm đều được nhận dạng bằng một số đặc trưng riêng. Quy trình này phải đảm bảo:

- việc đánh số lô áp dụng cho công đoạn chế biến và công đoạn đóng gói phải tương ứng với nhau.

- không sử dụng trùng lặp cùng một số lô; điều này áp dụng cho cả việc tái chế;

9.6.6. Phải có quy trình thao tác chuẩn hướng dẫn việc thẩm định, hiệu chuẩn, bảo dưỡng, sử dụng, vệ sinh cho mỗi loại thiết bị và dụng cụ, các quy trình này phải được để gần máy móc thiết bị. Việc thực hiện phải được lưu hồ sơ nêu rõ ngày tháng và tên người thực hiện những công việc đó.

Phải có quy trình duyệt xuất hoặc loại bỏ đối với nguyên vật liệu và sản phẩm, đặc biệt đối với việc xuất thành phẩm ra thị trường của người được uỷ quyền. Hồ sơ sổ sách về việc phân phối mỗi lô sản phẩm phải được lưu lại theo trật tự để tạo điều kiện truy tìm khi cần thiết.

Chương X
KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM TẠI CƠ SỞ

10.1. Khiếu nại về sản phẩm

Cơ sở phải xây dựng các quy trình bằng văn bản để xử lý tất cả các vấn đề về khiếu nại đối với sản phẩm và chỉ định những người chịu trách nhiệm, chuyển tiếp, xem xét và đánh giá những khiếu nại về sản phẩm do cơ sở sản xuất. Việc xử lý khiếu nại sản phẩm phải được ghi chép bằng văn bản và lưu giữ trong khoảng thời gian theo hạn sử dụng của lô thuốc bị khiếu nại.

10.2. Sản phẩm bị trả lại

Cơ sở phải lập hồ sơ theo dõi và xây dựng các quy trình bằng văn bản để tiếp nhận và kiểm tra các sản phẩm bị trả lại. Hồ sơ các sản phẩm bị trả lại được lưu trữ bao gồm các nội dung: tên và hàm lượng của sản phẩm, dạng bào chế, số lô, lý do trả về, chất lượng của sản phẩm trả về, ngày trả về. Các sản phẩm bị trả về phải được nhận diện rõ và bảo quản tại khu vực cách ly.

10.3. Thu hồi sản phẩm

Cơ sở phải xây dựng các quy trình bằng văn bản để xử lý việc thu hồi sản phẩm và quy định người có thẩm quyền quyết định thu hồi một sản phẩm. Phải lập và lưu giữ hồ sơ và báo cáo về thu hồi sản phẩm bao gồm cả kết quả của việc thu hồi sản phẩm và hành động phong toả. Sản phẩm thu hồi phải được bảo quản tại nơi an toàn để tránh việc đưa sản phẩm thu hồi vào tái lưu thông, sử dụng mà chưa tiến hành điều tra, đánh giá.

Chương XI
TỰ THANH TRA

11.1. Nguyên tắc

Tự thanh tra phải là một phần trong hệ thống bảo đảm chất lượng nhằm phát hiện các khiếm khuyết của hệ thống đảm bảo chất lượng và đưa ra các biện pháp khắc phục cần thiết. Cơ sở phải tiến hành tự thanh tra để đánh giá tình trạng và mức độ đáp ứng việc tuân thủ của nhà sản xuất theo các nguyên tắc tiêu chuẩn GMP.

11.2. Quy định chung

11.2.1. Phải thành lập Ban tự thanh tra được Lãnh đạo cơ sở phê duyệt gồm những người có năng lực để thực hiện việc tự thanh tra. Thành viên của Ban tự thanh tra có thể là thanh tra độc lập bên ngoài.

11.2.2. Phải xây dựng kế hoạch tự thanh tra. Việc tự thanh tra tùy thuộc vào nhu cầu của từng cơ sở nhưng ít nhất phải thực hiện hằng năm. Việc tự thanh tra phải được tiến hành một cách độc lập và chi tiết.

11.2.3. Ban tự thanh tra thực hiện việc thanh tra tất cảcác hoạt động để duy trì việc tuân thủ nghiêm ngặt và kiểm soát chặt chẽ tất cả các quy trình, quy định tại cơ sở.

11.2.4. Hồ sơ tự thanh tra phải được lưu hồ sơ đầy đủ. Báo cáo tự thanh tra phải bao gồm các ghi nhận trong quá trình tự thanh tra và đề xuất các biện pháp khắc phục. Phải có chương trình khắc phục các tồn tại được phát hiện và các biện pháp thực hiện. Phải đánh giá kiểm tra những hành động sửa chữa và phải ghi vào hồ sơ.

PHẦN II
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỔ TRUYỀN CÓ DẠNG BÀO CHẾ HIỆN ĐẠI

Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền có dạng bào chế hiện đại thì phải triển áp dụng áp dụng các tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc cổ truyền theo các nguyên tắc sau:

Chương I
HỆ THỐNG CHẤT LƯỢNG

1.1. Nguyên tắc

1.1.1. Cơ sở sản xuất thuốc phải chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm và phải đảm bảo rằng sản phẩm đáp ứng mục đích sử dụng, theo đúng quy định của giấy phép lưu hành và tránh mọi nguy cơ cho người sử dụng khi sử dụng sản phẩm không an toàn, kém chất lượng hoặc kém hiệu quả. Việc đạt được mục tiêu chất lượng này là trách nhiệm của Ban lãnh đạo của doanh nghiệp, đòi hỏi sự tham gia và cam kết của nhân viên ở nhiều phòng ban khác nhau và ở tất cả các cấp trong doanh nghiệp, kể cả các nhà cung cấp và nhà phân phối của doanh nghiệp. Ban lãnh đạo có trách nhiệm cao nhất cho việc đảm bảo có sẵn hệ thống chất lượng dược phẩm hiệu quả, nguồn nhân lực phù hợp, với vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền được quy định, thông báo và áp dụng trong toàn bộ tổ chức.

1.1.2. Quản lý chất lượng là một khái niệm rộng bao trùm tất cả những vấn đề có ảnh hưởng chung hoặc riêng biệt tới chất lượng một sản phẩm. Đó là toàn bộ các kế hoạch được sắp xếp nhằm đảm bảo các sản phẩm có chất lượng đáp ứng với mục đích sử dụng của chúng. Vì thế, quản lý chất lượng kết hợp cả GMP với các yếu tố khác, kể cả các yếu tố nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này, ví dụ như thiết kế và phát triển sản phẩm.

1.1.3. Thực hành tốt sản xuất áp dụng đối với tất cả các giai đoạn của vòng đời sản phẩm (life cycle) từ sản xuất các sản phẩm nghiên cứu, chuyển giao công nghệ, sản xuất thương mại cho đến khi ngừng sản xuất sản phẩm. Hệ thống chất lượng dược phẩm có thể mở rộng đến giai đoạn phát triển sản phẩm và phải tạo thuận lợi cho việc đổi mới, cải tiến liên tục và tăng cường sự liên kết giữa việc phát triển sản phẩm với các hoạt động sản xuất. Tất cả các bộ phận của hệ thống chất lượng dược phẩm phải có đủ nguồn lực, được duy trì liên tục, bao gồm cả việc được đảm bảo có đủ nhân viên có năng lực, nhà xưởng, trang thiết bị và cơ sở vật chất phù hợp.

1.2. Hệ thống chất lượng

1.2.1. Hoạt động quản lý chất lượng phải được xác định là một phần trong chức năng quản lý, đóng vai trò thiết lập và thực hiện chính sách chất lượng, là dự định và định hướng tổng thể của cơ sở đối với vấn đề chất lượng và phải được phê duyệt bởi người lãnh đạo cao nhất của cơ sở. Những yếu tố cơ bản trong quản lý chất lượng gồm có:

a) Một cơ sở hạ tầng hay một hệ thống chất lượng phù hợp, bao gồm cơ cấu tổ chức, các quy trình thao tác, quy trình chế biến và nguồn lực;

b) Các hoạt động có tính hệ thống cần thiết để đảm bảo sản phẩm sẽ đáp ứng các yêu cầu nhất định về chất lượng.

1.2.2. Hệ thống chất lượng phù hợp cho sản xuất thuốc cổ truyền phải đảm bảo:

a) Việc sản xuất sản phẩm đạt được thông qua quá trình thiết kế, thẩm định, lập kế hoạch, thực hiện, duy trì và cải tiến liên tục hệ thống cho phép cung cấp ổn định các sản phẩm đạt chất lượng theo quy định;

b) Kiến thức về sản phẩm và quá trình phải được quản lý xuyên suốt vòng đời sản phẩm;

c) Sản phẩm phải được thiết kế và phát triển theo cách thức nhằm đảm bảo đáp ứng được các yêu cầu của GMP và các nguyên tắc có liên quan khác.

d) Các thao tác sản xuất, kiểm tra chất lượng và các yêu cầu của GMP phải được mô tả rõ ràng dưới dạng văn bản và phải được thông qua để áp dụng;

e) Trách nhiệm quản lý được nêu rõ ràng trong các bản mô tả công việc;

f) Có các kế hoạch cho sản xuất, cung ứng, sử dụng đúng loại nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói, lựa chọn và đánh giá nhà cung cấp để khẳng định rằng mỗi lần cung cấp đều đúng loại nguyên liệu từ nhà cung cấp đã được phê duyệt;

g) Tất cả các bước kiểm tra cần thiết đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và sản phẩm chờ đóng gói, cũng như kiểm tra khác trong quá trình sản xuất, hiệu chuẩn và thẩm định phải được thực hiện;

h) Thành phẩm được sản xuất và kiểm tra đúng theo các quy trình đã xác định;

i) Sản phẩm không được bán hay cung cấp trước khi người được uỷ quyền chứng nhận mỗi lô sản phẩm đã được sản xuất và kiểm nghiệm theo đúng các yêu cầu nêu trong giấy phép lưu hành và các quy định khác có liên quan đến việc sản xuất, kiểm tra chất lượng và xuất xưởng lô dược phẩm;

j) Có các biện pháp để đảm bảo việc quản lý các hoạt động thuê bên ngoài;

k) Có các biện pháp thỏa đáng để đảm bảo sản phẩm được bảo quản, phân phối và sau đó là quản lý/xử lý sao cho chất lượng sản phẩm được duy trì trong suốt tuổi thọ của sản phẩm;

l) Có một quy trình tự thanh tra và/hoặc kiểm tra về chất lượng để thường xuyên đánh giá hiệu quả và tính phù hợp của hệ thống quản lý chất lượng;

m) Sản phẩm và các quá trình phải được theo dõi, kết quả của hoạt động theo dõi phải được được xem xét trong quá trình xuất xưởng lô, trong việc điều tra các sai lệch, cùng với việc xem xét đưa ra các hành động phòng ngừa để tránh các sai lệch có thể xảy ra trong tương lai;

n) Phải đặt ra kế hoạch cho việc đánh giá và phê duyệt trước khi thực hiện các thay đổi đã định trước, lưu ý việc thông báo cho cơ quan quản lý. Sau khi thực hiện bất kỳ sự thay đổi nào, phải đánh giá để đảm bảo rằng mục tiêu chất lượng vẫn được đáp ứng và không có bất kỳ ảnh hưởng tiêu cực nào đến chất lượng sản phẩm.

o) Phải thiết lập và duy trì tình trạng được kiểm soát bằng cách phát triển và sử dụng một hệ thống theo dõi và kiểm soát có hiệu quả đối với hiệu năng của quy trình và chất lượng sản phẩm;

p) Phải tạo điều kiện thuận lợi cho việc cải tiến liên tục thông qua việc áp dụng nâng cao chất lượng phù hợp với quy trình và kiến thức hiểu biết về sản phẩm;

s) Các sai lệch, các sản phẩm nghi ngờ bị lỗi và các vấn đề khác phải được báo cáo, điều tra và ghi vào hồ sơ. Phải áp dụng việc phân tích tìm nguyên nhân trong quá trình điều tra này. Nguyên nhân có khả năng cao nhất phải được xác định và các hành động khắc phục và/hoặc hành động phòng ngừa (CAPAs) phải được thiết lập và thực hiện. Hiệu quả của các hành động khắc phục phòng ngừa phải được theo dõi, đánh giá.

1.2.3. Việc đánh giá hệ thống quản lý phải được thực hiện định kỳ, với sự tham gia của người quản lý, với các hoạt động của hệ thống chất lượng để xác định cách thức cải tiến liên tục sản phẩm, quy trình và chính hệ thống chất lượng. Việc đánh giá phải được thực hiện định kỳ ít nhất hàng năm.

1.2.4. Hệ thống chất lượng phải được xác định và lập thành văn bản. Phải thiết lập sổ tay chất lượng hoặc tài liệu tương đương mô tả hệ thống quản lý chất lượng trong đó có quy định về trách nhiệm quản lý.

1.3. Thực hành tốt sản xuất thuốc cổ truyền

"Thực hành tốt sản xuất thuốc cổ truyền" (GMP) là một phần của đảm bảo chất lượng, giúp đảm bảo rằng sản phẩm được sản xuất một cách đồng nhất và được kiểm soát theo đúng các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử

dụng của chúng cũng như theo đúng các quy định của giấy phép lưu hành. Các nguyên tắc GMP phải đảm bảo việc tránh các nguy cơ nhiễm chéo và nhầm lẫn trong sản xuất.

Việc thực hiện GMP phải đảm bảo các yêu cầu:

1.2.5. Các bước quan trọng trong quá trình sản xuất và sự thay đổi quy trình phải được thẩm định;

1.2.6. Có tất cả các yêu cầu cần thiết cho GMP, bao gồm:

- Nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và được đào tạo;
- Đủ nhà xưởng và không gian;
- Thiết bị và dịch vụ phù hợp;
- Đúng chủng loại nguyên vật liệu, bao bì, nhãn mác;
- Các quy trình và hướng dẫn được phê duyệt;
- Bảo quản và vận chuyển phù hợp;

1.2.7. Các hướng dẫn và quy trình được viết dưới dạng văn bản có cấu trúc rõ ràng, ngôn ngữ dễ hiểu, áp dụng được đối với từng trang thiết bị được cung cấp;

1.2.8. Những người vận hành được đào tạo để thực hiện chính xác quy trình;

1.2.9. Hồ sơ quá trình sản xuất phải ghi chép lại, đảm bảo rằng tất cả các bước quy định của quy trình sản xuất và hướng dẫn đều được thực hiện và số lượng cũng như chất lượng đạt yêu cầu. Bất cứ sai lệch đáng kể nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra;

1.2.10. Hồ sơ sản xuất cũng ghi lại việc sản xuất và phân phối giúp cho việc tra cứu lại toàn bộ lịch sử của một lô sản phẩm, và phải được lưu giữ theo mẫu đảm bảo dễ hiểu và dễ tiếp cận;

1.2.11. Việc phân phối sản phẩm phải hạn chế tối đa bất cứ nguy cơ nào đối với chất lượng;

1.2.12. Phải có sẵn hệ thống để thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào, từ cơ sở bán lẻ hay nhà cung cấp;

1.2.13. Những khiếu nại về các sản phẩm đang lưu hành trên thị trường phải được kiểm tra, phải điều tra nguyên nhân và có biện pháp phù hợp để tránh tái diễn tình trạng sai sót về chất lượng.

Chương II
NHÂN SỰ VÀ ĐÀO TẠO

2.1. Nguyên tắc

Việc thiết lập và duy trì một hệ thống đảm bảo chất lượng đạt yêu cầu và tính chính xác của việc sản xuất, kiểm tra chất lượng thuốc và dược liệu, nguyên liệu làm thuốc khác phụ thuộc vào yếu tố con người Vì vậy, phải có đủ nhân viên có trình độ để thực hiện tất cả các công việc thuộc phạm vi trách nhiệm của nhà sản xuất. Phải xác định rõ trách nhiệm của từng cá nhân, trách nhiệm này phải được cá nhân có liên quan hiểu rõ và được ghi lại trong bản mô tả công việc.

2.2. Quy định chung

2.2.2. Nhà sản xuất phải có đủ nhân viên có trình độ chuyên môn cũng như kinh nghiệm thực tế cần thiết. Trách nhiệm giao cho mỗi cá nhân không nên quá nhiều khiến có thể dẫn đến nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm.

2.2.3. Tất cả các cán bộ có trách nhiệm đều phải có bản mô tả công việc cụ thể và phải được giao quyền thích hợp để thực hiện các trách nhiệm đó. Người đứng đầu có thể ủy quyền các nhiệm vụ cho cấp dưới có trình độ đạt yêu cầu. Không nên có những khoảng trống cũng như sự chồng chéo thiếu lý giải về trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng GMP. Nhà sản xuất phải có sơ đồ tổ chức.

2.2.4. Tất cả nhân viên đều phải nắm rõ các nguyên tắc GMP liên quan đến công việc và phải được đào tạo ban đầu cũng như đào tạo liên tục các nội dung liên quan đến yêu cầu công việc, kể cả về các hướng dẫn vệ sinh. Tất cả nhân viên đều phải được khuyến khích việc xây dựng và duy trì các tiêu chuẩn chất lượng cao.

2.2.5. Phải tiến hành các bước phòng ngừa người không có nhiệm vụ ra vào khu vực sản xuất, bảo quản và kiểm tra chất lượng. Những nhân viên không làm việc ở những khu vực này không được sử dụng những khu vực này như lối đi.

2.3. Nhân sự chủ chốt

2.3.5. Các nhân sự chủ chốt bao gồm Trưởng bộ phận sản xuất, Trưởng bộ phận chất lượng và người được ủy quyền. Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng phải độc lập với nhau. Bộ phận chất lượng điển hình bao gồm các đơn vị có chức năng đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng. Trong một số trường hợp, các đơn vị này có thể được kết hợp lại thành một đơn vị chức năng. Người được ủy quyền có thể chịu trách nhiệm đối với một hoặc nhiều đơn vị chất lượng này. Các nhân sự chủ chốt phải làm việc toàn thời gian. Có thể ủy quyền

một số công việc cho các nhân viên cấp dưới, tuy nhiên người ủy quyền vẫn phải chịu trách nhiệm.

2.3.6. Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng phải chia sẻ, phối hợp một số nhiệm vụ, trách nhiệm liên quan đến chất lượng. Bao gồm:

a) Phê chuẩn các quy trình và các tài liệu khác, bao gồm cả việc sửa đổi chúng;

b) Theo dõi và kiểm soát điều kiện môi trường sản xuất;

c) Vệ sinh nhà máy;

d) Thẩm định quy trình và hiệu chuẩn các thiết bị phân tích;

e) Đào tạo, bao gồm việc áp dụng và các nguyên tắc của QA;

f) Phê duyệt và theo dõi các nhà cung cấp nguyên liệu;

g) Phê duyệt và theo dõi các nhà sản xuất theo hợp đồng;

h) Thiết lập và theo dõi điều kiện bảo quản các nguyên liệu và thành phẩm;

i) Thực hiện và đánh giá việc kiểm tra trong quá trình;

j) Lưu giữ hồ sơ;

k) Theo dõi sự tuân thủ các yêu cầu của GMP;

l) Thanh tra, điều tra và lấy mẫu để theo dõi các yếu tố có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.

2.3.7. Trưởng bộ phận sản xuất có những trách nhiệm sau:

a) đảm bảo sản phẩm được sản xuất và bảo quản theo đúng hồ sơ tài liệu để có được chất lượng đạt yêu cầu;

b) phê duyệt các hướng dẫn liên quan đến thao tác sản xuất, kể cả các kiểm tra trong quá trình sản xuất, và đảm bảo được thực hiện một cách nghiêm ngặt;

c) đảm bảo hồ sơ sản xuất được đánh giá và ký bởi người được giao nhiệm vụ này;

d) kiểm tra việc bảo trì cơ sở, nhà xưởng và máy móc thiết bị liên quan đến sản xuất;

đ) Đảm bảo việc thẩm định quy trình sản xuất, hiệu chuẩn các thiết bị kiểm soát đã được thực hiện, ghi chép lại trong hồ sơ và có báo cáo;

e) Đảm bảo thực hiện việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên sản xuất và việc đào tạo được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu.

2.3.8. Trưởng bộ phận chất lượng có các trách nhiệm sau đây:

a) Chấp nhận hoặc loại bỏ các nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm so với tiêu chuẩn chất lượng của chúng;

b) Đánh giá hồ sơ lô sản xuất;

c) Đảm bảo tất cả các thử nghiệm cần thiết được thực hiện;

d) Phê duyệt các hướng dẫn lấy mẫu, tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp thử và các quy trình kiểm tra chất lượng khác;

e) Phê duyệt và theo dõi việc thực hiện các thử nghiệm theo hợp đồng;

f) Kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở, nhà xưởng, trang thiết bị;

g) Đảm bảo việc thẩm định phù hợp, bao gồm cả thẩm định các quy trình phân tích, và hiệu chuẩn các thiết bị phân tích được thực hiện;

h) Đảm bảo việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục các nhân viên bộ phận chất lượng được thực hiện và đáp ứng với yêu cầu công việc;

i) Xây dựng, thực hiện và duy trì hệ thống chất lượng;

j) Giám sát việc đánh giá nội bộ hoặc tự thanh tra;

k) Tham gia đánh giá bên ngoài (đánh giá nhà cung cấp);

l) Tham gia các chương trình thẩm định.

2.3.9. Người được uỷ quyền chịu trách nhiệm tuân thủ các quy định chuyên môn và quản lý liên quan đến chất lượng thành phẩm và chịu trách nhiệm phê duyệt cho xuất thành phẩm ra thị trường.

2.3.10. Đánh giá thành phẩm phải xem xét đến tất cả các yếu tố liên quan, bao gồm các điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất, hồ sơ sản xuất (kể cả việc đóng gói), sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm, và việc đánh giá đồ bao gói cuối cùng.

2.3.11. Không lô sản phẩm nào được phép xuất xưởng để bán hay cung cấp trước khi có chứng nhận của người có thẩm quyền.

2.3.12. Người có thẩm quyền phê duyệt xuất xưởng lô phải luôn đảm bảo những yêu cầu sau đây được đáp ứng:

a) các yêu cầu trong giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất sản phẩm đều được đáp ứng đối với lô sản phẩm có liên quan;

b) các nguyên tắc và hướng dẫn GMP, được đề cập đến trong các hướng dẫn do WHO ban hành đều được thực hiện;

c) các quy trình sản xuất và kiểm nghiệm quan trọng đều đã được thẩm định;

d) tất cả các biện pháp kiểm tra và kiểm soát đều đã được thực hiện, có tính đến điều kiện sản xuất và hồ sơ sản xuất;

e) bất kỳ thay đổi đã định trước hoặc sai lệch nào trong sản xuất hoặc trong kiểm tra chất lượng đều phải báo cáo theo một hệ thống báo cáo được xác lập trước khi cho xuất bất kỳ sản phẩm nào. Những thay đổi như vậy có thể phải thông báo, và phải được phê duyệt bởi cơ quan quản lý dược;

f) các hoạt động lấy mẫu, thanh tra, kiểm nghiệm hay kiểm tra bổ sung nào đã được thực hiện hoặc triển khai, đối với trường hợp có thay đổi hay có các sai lệch;

g) tất cả hồ sơ sản xuất và kiểm tra chất lượng đều đã được hoàn tất và được thông qua bởi các cán bộ giám sát được đào tạo phù hợp;

h) các biện pháp kiểm tra, tự thanh tra và kiểm tra tại chỗ phù hợp đều được thực hiện bởi các nhân viên có kinh nghiệm và được đào tạo thích hợp;

i) trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng đã chấp nhận lô;

j) tất cả các yếu tố có liên quan đều đã được cân nhắc, kể cả các yếu tố không liên quan trực tiếp đến lô đang được xem xét (ví dụ việc chia nhỏ các lô từ một lượng đầu vào chung, những yếu tố liên quan đến quá trình sản xuất liên tục)

2.3.13. Chức năng phê duyệt cho xuất xưởng một lô thành phẩm hoặc một sản phẩm có thể được giao cho một người được chỉ định có trình độ và kinh nghiệm phù hợp, người này sẽ xuất sản phẩm theo đúng quy trình đã được phê duyệt. Điều này thường được thực hiện bởi bộ phận đảm bảo chất lượng thông qua việc rà soát hồ sơ lô.

Chương III
NHÀ XƯỞNG

3.1. Vị trí và thiết kế

3.1.1. Nhà xưởng sản xuất thuốc cổ truyền phải có quy mô, vị trí, được thiết kế, xây dựng thuận tiện cho việc vận hành, vệ sinh và bảo dưỡng, phù hợp với các thao tác trong quá trình sản xuất và phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở.

3.1.2. Vị trí nhà xưởng phải thích hợp sao cho tránh bị nhiễm bẩn từ môi trường xung quanh như không khí, đất, nguồn nước ô nhiễm hay từ các hoạt động khác gần đó; phải đảm bảo tránh các tác động của thời tiết, lũ lụt, rạn nứt nền nhà và tránh được sự xâm nhập hay trú ngụ của sâu bọ, động vật gặm nhấm, chim, côn trùng hoặc động vật khác. Nhà xưởng và khu vực xung quanh nhà xưởng phải được duy trì sạch sẽ và ngăn nắp.

3.1.3. Nhà xưởng phải được thiết kế đảm bảo bố trí đầy đủ các khu vực riêng biệt để có thể tránh được nguy cơ nhầm lẫn, sự nhiễm chéo và các sai sót khác gây ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm. Mặt bằng bố trí nhà xưởng phải đảm bảo:

a) Phù hợp với các hoạt động sản xuất khác thực hiện tại cơ sở đó hay của cơ sở lân cận;

b) Không gian đủ rộng cho phép việc sắp đặt thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, thích hợp với hoạt động, trình tự công việc, đảm bảo việc trao đổi công việc và giám sát có hiệu quả cũng như tránh việc tập trung quá đông hay lộn xộn;

c) Hạn chế sự ra vào của những người không có nhiệm vụ, không sử dụng khu vực sản xuất thành đường đi của nhân viên, chứa nguyên vật liệu hoặc để tồn trữ các vật liệu khác trong quá trình sản xuất.

d) Tránh được nguy cơ nhầm lẫn giữa các sản phẩm, giữa các thành phần, khả năng nhiễm chéo bởi các chất khác và nguy cơ bỏ sót công đoạn sản xuất;

3.1.4. Các hoạt động liên quan khác có thể được bố trí riêng biệt tại các tòa nhà hoặc bố trí cùng tòa nhà với sự ngăn cách phù hợp nhưng phải đảm bảo:

a) Khu vực thực hiện giai đoạn cuối cùng của thay trang phục lao động trước khi đi vào sản xuất phải gắn liền và có cùng cấp sạch với khu vực sản xuất;

b) Không bố trí nhà vệ sinh, phòng nghỉ ngơi và giải lao trong khu vực sản xuất;

c) Khu vực kiểm tra chất lượng phải được bố trí riêng biệt với khu vực sản xuất. Việc kiểm soát trong quá trình được phép thực hiện trong khu vực sản xuất nhưng không được ảnh hưởng hoặc gây nguy cơ cho quá trình sản xuất;

d) Bộ phận bảo trì nên tách biệt khỏi khu vực sản xuất, kiểm nghiệm. Trang thiết bị hay dụng cụ bảo trì để trong khu vực sản xuất phải được giữ trong phòng hay tủ có khóa để sử dụng cho việc này.

3.2. Kho bảo quản

3.2.1. Kho bảo quản phải đủ rộng, phù hợp với quy mô sản xuất, có đủ ánh sáng, điều kiện thông gió tốt, được trang bị và sắp xếp hợp lý đảm bảo khô ráo, sạch sẽ và duy trì nhiệt độ, độ ẩm phù hợp.

3.2.2. Việc thiết kế khu vực bảo quản phải đảm bảo phòng chống được sự xâm nhập của côn trùng, các loài gặm nhấm và các động vật khác, phải có biện pháp ngăn ngừa khả năng lan truyền các động vật, vi sinh vật theo vào cùng dược liệu nhằm tránh quá trình lên men, nấm mốc phát triển và ngăn ngừa sự nhiễm chéo.

3.2.3. Khu vực bảo quản phải duy trì ở nhiệt độ, độ ẩm phù hợp với đối tượng bảo quản hoặc theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Việc bố trí giá, kệ phải đảm bảo không khí có thể lưu thông dễ dàng.

3.2.4. Sự bố trí trong khu vực bảo quản phải đảm bảo phân biệt và cách ly phù hợp đối với dược liệu, nguyên liệu, nguyên liệu bao gói được chấp nhận hay biệt trữ, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm đã được phép xuất xưởng, bị loại bỏ, bị trả về hay sản phẩm bị thu hồi. Những khu vực có bụi bẩn như các khu sấy khô hoặc xay, phải được cách ly đối với các khu bảo quản.

- Khu vực nhận và xuất hàng phải bố trí riêng biệt và bảo vệ được nguyên vật liệu và sản phẩm trước thời tiết. Khu vực nhận hàng phải được thiết kế và được trang bị cho phép các thùng nguyên liệu được làm sạch nếu cần thiết trước khi bảo quản.

- Khu vực biệt trữ nguyên liệu phải được bố trí tách biệt, có biển hiệu rõ ràng và chỉ những người có thẩm quyền mới được ra vào. Khi sử dụng một hệ thống khác để thay thế biệt trữ cơ học thì hệ thống đó phải đảm bảo an toàn ở mức tương đương.

- Kho dược liệu thô phải được bố trí riêng. Phải có kho riêng biệt trữ dược liệu hư hỏng, loại bỏ, không đạt chất lượng để tránh nhầm lẫn, nhiễm chéo, và phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng.

- Khu vực bảo quản phải đủ rộng, cho phép bảo quản có trật tự các loại nguyên liệu; có sự phân biệt và cách ly phù hợp và cho phép đảo hàng trong kho khi cần thiết.

- Phải có khu vực riêng để lấy mẫu nguyên liệu. Việc lấy mẫu dược liệu có thể được thực hiện tại kho. Nếu thao tác lấy mẫu được thực hiện ở ngay khu vực bảo quản thì phải đảm bảo tránh được tạp nhiễm hay nhiễm chéo, lẫn lộn.

3.2.5. Các dược liệu thô có tính độc hoặc dược liệu quý hiếm phải được bảo quản trong bao bì dành riêng hoặc các phòng/khu vực riêng biệt và phải được đánh dấu rõ ràng.

3.2.6. Các chất có yêu cầu bảo quản đặc biệt như dung môi, nguyên liệu dễ cháy, nổ, chất độc và các chất tương tự phải được bảo quản ở kho riêng.

3.3. Khu vực sơ chế/xử lý và chế biến dược liệu

3.3.1. Phải có các khu vực riêng để xử lý, sơ chế/chế biến dược liệu, các khu vực này phải tách biệt với các khu vực sản xuất các thuốc khác. Các khu vực sơ chế/chế biến dược liệu gồm: khu vực xử lý dược liệu thô (loại bỏ tạp chất, đất cát, các bộ phận không dùng đến, rửa dược liệu); khu vực sân phơi (phải phù hợp dược

liệu theo yêu cầu và quy mô của cơ sở); khu vực làm tinh sạch, thái, cắt, sấy khô và chế biến dược liệu (sao, tẩm, chế...); khu vực chế biến cao, cốm, bột dược liệu.

3.3.2. Khu vực xử lý dược liệu sau thu hoạch, sân phơi, xưởng chế biến và bảo quản phải được bố trí riêng biệt, thuận chiều, cách ly nhà ăn và các nguồn gây ô nhiễm như phòng vệ sinh, bãi rác, chăn nuôi động vật...

3.3.3. Khu vực phơi, sấy, hong dược liệu phải đảm bảo thông thoáng, có biện pháp chống sự xâm nhập của côn trùng và chim, chuột, thú nuôi, phải được trang bị đầy đủ giá, kệ và các thiết bị làm khô khác.

Không được phơi dược liệu trực tiếp trên nền đất không che phủ. Nếu dùng bề mặt bê tông hay xi măng để phơi thì phải đặt dược liệu trên vải nhựa hoặc tấm trải khác thích hợp.

3.3.4. Khu vực sơ chế/chế biến dược liệu phải dễ vệ sinh, thông thoáng và dễ thao tác, có hệ thống nước sạch đạt tiêu chuẩn tối thiểu nước sinh hoạt để xử lý dược liệu, nước rửa, tráng cuối cùng tối thiểu phải là nước uống được. Nhà xưởng phải kín, phải có các biện pháp để phòng tránh sự xâm nhập của côn trùng, có hệ thống cung cấp khí với cấp lọc phù hợp với yêu cầu của từng loại sản phẩm, quy trình và công đoạn chế biến. Cụ thể đối với các công đoạn:

- Công đoạn xử lý dược liệu thô (loại bỏ tạp chất, đất cát, các bộ phận không dùng đến, rửa dược liệu): nhà xưởng sạch, dễ vệ sinh, tránh sự tích tụ và phát triển của vi sinh vật. Đường ống thoát nước phải được làm kín, có biện pháp tránh trào ngược.

- Công đoạn làm tinh sạch, thái, cắt, sấy khô và chế biến dược liệu (hấp hơi, rang, nung, sao, tẩm dược liệu,…): nhà xưởng phải kín, dễ vệ sinh, phải được trang bị các thiết bị để thông gió, hút hơi ẩm, làm mát đáp ứng yêu cầu. Phải có biện pháp xử lý bụi phù hợp đối với các công đoạn có sinh bụi như: cắt thái, nghiền dược liệu thô....

- Công đoạn sản xuất bột dược liệu: Các hoạt động cấp phát, nghiền, trộn và rây bột dược liệu, nguyên liệu thô đã làm sạch để, trực tiếp dùng trong bào chế thuốc phải được thực hiện trong nhà xưởng kín, có hệ thống lọc không khí cấp vào và xử lý khí thải/bụi. Cấp sạch môi trường của khu vực xử lý cuối cùng của bán thành phẩm (cao, cốm, bột) phải đảm bảo đáp ứng theo cấp sạch của công đoạn bào chế tiếp theo:

+ Trường hợp bột dược liệu sẽ được xử lý nhằm giảm vi sinh vật trước khi đưa vào bào chế thuốc cổ truyền thành phẩm (hấp, sấy khử trùng...) thì các thao tác này tối thiểu phải được thực hiện trong môi trường nhà xưởng kín (có khí cấp tối thiểu phải lọc qua màng lọc G4).

+ Trường hợp bột dược liệu không được xử lý giảm mức nhiễm vi sinh vật trước khi đưa vào bào chế thành phẩm, các thao tác xử lý dược liệu đã làm sạch phải được thực hiện trong môi trường sạch (cấp sạch D/ ISO 8), khí cấp phải được lọc qua màng lọc thích hợp (tối thiểu cấp lọc cuối phải là F8 hoặc H10, tùy theo môi trường bên ngoài).

- Công đoạn chiết xuất, xử lý cao:

+ Trường hợp hệ thống chiết/cô cao là hệ thống kín, nhà xưởng phải đảm bảo cao ráo, sạch sẽ, có biện pháp tránh nhiễm bẩn trong quá trình thao tác chiết xuất. Nếu cao được sử dụng trực tiếp cho việc sản xuất thành phẩm thì công đoạn lấy cao ra khỏi hệ thống chiết phải được thực hiện ở môi trường sạch đáp ứng theo cấp sạch của môi trường sản xuất công đoạn kế tiếp để sản xuất thuốc cổ truyền thành phẩm (tối thiểu phải đạt cấp sạch D/ISO 8).

+ Trường hợp hệ thống chiết xuất/ cô cao là hệ thống hở, nhà xưởng phải đảm bảo kín, bề mặt tường, trần, sàn nhẵn, không có khe kẽ, dễ vệ sinh, tránh tích tụ vi sinh và bụi bẩn; không khí cấp vào phải được lọc, hạn chế nhiễm bụi từ bên ngoài; phải có các biện pháp thu gom, xử lý hơi ẩm trong quá trình sản xuất đáp ứng yêu cầu. Công đoạn chiết/cô cao cuối cùng trước khi đưa vào sản xuất thành phẩm phải thực hiện trong môi trường sạch (tối thiểu phải đạt cấp sạch D-ISO 8).

3.4. Khu vực bào chế thành phẩm

3.4.1. Mặt bằng nhà xưởng phải được bố trí sao cho việc sản xuất được thực hiện trong những khu vực tiếp nối nhau, theo một trật tự hợp lý tương ứng với trình tự của các hoạt động sản xuất và tương ứng với mức độ sạch cần thiết.

3.4.2. Điện, ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và việc thông gió phải phù hợp và không ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp tới sản phẩm trong khi sản xuất và bảo quản, hoặc ảnh hưởng đến việc vận hành chính xác của máy móc, thiết bị; phù hợp với các hoạt động trong tòa nhà và với môi trường bên ngoài.

3.4.3. Nhà xưởng phải được thiết kế, xây dựng, bố trí các phòng phù hợp với dây chuyền sản xuất (dạng sản phẩm, công suất dự kiến) và đảm bảo nguyên tắc một chiều đối với việc di chuyển của nguyên liệu, nhân viên, sản phẩm, rác thải nhằm mục đích ngăn ngừa các sản phẩm có thể bị trộn lẫn và/hoặc nhiễm chéo hoặc khi thao tác sản xuất có sinh bụi.

3.4.4. Nhà xưởng phải đảm bảo gọn gàng, sạch sẽ, được bảo trì, bảo dưỡng ở tình trạng tốt và phải được làm vệ sinh và tẩy trùng theo các quy trình chi tiết bằng văn bản, phải lưu hồ sơ về quá trình vệ sinh đối với từng lô sản xuất.

3.4.5. Các ống dẫn, máng đèn và các dịch vụ khác trong khu vực sản xuất phải được lắp đặt sao cho tránh tạo ra các hốc khó làm vệ sinh và việc bảo dưỡng chúng tốt nhất nên nằm ngoài khu vực pha chế.

3.4.6. Đối với các hoạt động, quá trình sản xuất sinh bụi như: lấy mẫu, cân, trộn và các hoạt động liên quan đến nguyên liệu tự nhiên dạng thô phải được giám sát chặt chẽ và có biện pháp nhằm tránh nhiễm chéo chẳng hạn như sử dụng hệ thống hút bụi hoặc nhà xưởng riêng biệt…

3.4.7. Các phòng trong khu vực sản xuất phải đủ diện tích để thuận lợi cho các thao tác của nhân viên, bảo quản trong quá trình sản xuất, đặt máy móc thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, sao cho hạn chế tối đa nguy cơ nhầm lẫn giữa các sản phẩm hoặc các thành phần của sản phẩm, tránh nhiễm chéo, và giảm tối đa nguy cơ bỏ sót hoặc áp dụng sai bất kỳ một bước sản xuất hay kiểm tra nào.

3.4.8. Tại các khu vực nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói trực tiếp, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, bề mặt phía trong (tường, sàn nhà, trần nhà) phải nhẵn và không được có các vết nứt hay mối nối hở, không giữ lại hay sinh ra bụi. Sàn và tường nhà khu vực pha chế phải làm bằng vật liệu không thấm nước và rửa được. Tiếp giáp giữa tường và sàn nhà trong khu vực sản xuất phải dễ dàng làm vệ sinh. Phải tránh tạo thành các khe kẽ khó làm vệ sinh và khử trùng.

3.4.9. Nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng, không gian, độ ồn, độ rung…tại các phòng sản xuất phải kiểm soát phù hợp với quy trình sản xuất, các thao tác vận hành thiết bị, tính chịu nhiệt, ẩm của sản phẩm và điều kiện làm việc của nhân viên. Đối với các sản phẩm bị tác động bởi nhiệt độ, độ ẩm, cơ sở phải duy trì điều kiện môi trường phù hợp, tránh ảnh hưởng đến chất lượng (ẩm mốc, giảm độ kết dính hoặc không duy trì được độ kín túi/vỉ) trong quá trình sản xuất.

3.4.10. Phải bố trí phòng bảo quản khuôn, mẫu, các chi tiết thiết bị có thể tháo rời. Phải có ký hiệu nhận biết hoặc mã hóa để tránh nhầm lẫn.

3.4.11. Các khu vực chứa rác thải, xử lý nước thải, bảo quản hóa chất dễ cháy nổ, nhà xe, phòng thay/gửi đồ, quần áo/tư trang cá nhân, phòng vệ sinh, nhà ăn, phòng nghỉ phải bố trí cách biệt khu vực sản xuất, kiểm nghiệm và bảo quản.

3.4.12. Phải tiến hành đánh giá đầy đủ điều kiện sản xuất trước khi đưa vào vận hành và phải thực hiện theo định kỳ.

3.4.13. Phải thường xuyên thực hiện việc bảo trì, bảo dưỡng nhà xưởng. Việc sửa chữa hay hoạt động bảo trì nhà xưởng phải đảm bảo không gây ảnh hưởng

xấu, trực tiếp hay gián tiếp đến sản phẩm trong quá trình sản xuất và bảo quản hoặc ảnh hưởng đến độ chính xác của thiết bị.

3.4.14. Các cấp sạch môi trường sản xuất thuốc cổ truyền phải được quy định phù hợp với sản phẩm. Nhà xưởng phải có hệ thống cấp khí gắn màng lọc đảm bảo cấp sạch của phòng sản xuất phù hợp với mức độ gây ô nhiễm đến sản phẩm tại nơi diễn ra các thao tác, đặc điểm của từng công đoạn và đặc tính của sản phẩm, mức độ phát sinh bụi và điều kiện làm việc của nhân viên.

+ Các giai đoạn chế biến sản phẩm mà không có biện pháp hạn chế sự nhiễm vi sinh: thao tác chế biến phải được thực hiện trong môi trường có cấp sạch tối thiểu là cấp D (ISO 8) với không khí cấp phải được xử lý qua hệ thống màng lọc với lọc cuối tối thiểu phải đạt H10).

+ Các giai đoạn chế biến sản phẩm có biện pháp hạn chế sự nhiễm vi sinh như thuốc nước uống có hấp sau khi đóng, cồn thuốc dùng ngoài, cao thuốc dùng ngoài: thao tác chế biến phải được thực hiện trong môi trường có cấp sạch tối thiểu là cấp E (ISO 9) với không khí cấp phải được xử lý qua hệ thống màng lọc với lọc cuối tối thiểu phải đạt F9 hoặc tương đương.

Phải thiết lập, thẩm định, đánh giá, theo dõi các thông số của phòng sạch (mức độ nhiễm vi sinh, số lượng tiểu phân, số lần trao đổi không khí, chênh lệch áp suất, nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng, độ ồn…) và duy trì tình trạng phòng sạch theo cấp sạch yêu cầu.

Bảng 1. Giới hạn mức độ ô nhiễm vi sinh vật

Cấp sạch	Lấy mẫu không khí (CFU/m^3)	Đặt đĩa thạch (đường kính 90mm) (CFU/4h)	Đĩa thạch tiếp xúc (đường kính 55mm) (CFU/đĩa)	In găng tay (5 ngón tay) (CFU/găng)
A	< 1	<1	<1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Bảng 2. Phân loại mức độ số lượng tiểu phân trong không khí khu vực sản xuất thuốc.

Cấp sạch	Trạng thái nghỉ	Trạng thái hoạt động

	Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m^3		Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m^3	
	0,5 - 5,0 µm	>5,0 µm	0,5 - 5,0 µm	>5,0 µm
A	3520	20	3520	20
B	35 200	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Không quy định	Không quy định

3.5. Khu vực cân và cấp phát

3.5.1. Việc cân dược liệu có thể được thực hiện ở phòng riêng hoặc khu vực riêng được bố trí trong kho dược liệu.

3.5.2. Việc cân các nguyên liệu ban đầu khác phải thực hiện ở khu cân riêng biệt được thiết kế cho mục đích cân và có cấp sạch phù hợp. Khu vực cân có thể nằm trong khu vực bảo quản nhưng nên thực hiện trong khu vực sản xuất. Nguyên liệu sau khi cân chia lô, phân mẻ phải được bảo quản với các giá kệ, đồ chứa và biện pháp quản lý phù hợp.

3.5.3. Trước khi tiến hành cân, cấp phát phải tiến hành kiểm tra điều kiện môi trường về vệ sinh, nhiệt độ, độ ẩm để đảm bảo khu vực cân, cấp phát đã được vệ sinh sạch sẽ và việc cân, cấp phát phải được thực hiện chính xác. Nhân viên thực hiện phải mang trang phục thích hợp.

3.5.4. Phải có các biện pháp để tránh nhiễm chéo, lẫn lộn trong khi cân. Phải xây dựng quy trình kiểm tra quản lý việc cấp phát dược liệu, nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.

Chương IV
THIẾT BỊ VÀ HỆ THỐNG

4.1. Thiết bị

4.1.1. Nhà máy sản xuất phải được trang bị đủ các thiết bị cần thiết phù hợp cho các hoạt động sản xuất các mặt hàng thuốc được phép sản xuất tại cơ sở.

4.1.2. Thiết bị sản xuất phải được thiết kế, lựa chọn, chế tạo, bố trí lắp đặt và bảo dưỡng thích hợp đảm bảo thuận lợi, an toàn khi vận hành, dễ làm vệ sinh; đảm bảo tránh được sự nhiễm chéo, tích tụ bụi và bẩn, tránh được các tác động bất lợi ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm, cụ thể:

- Phải phù hợp với mục đích sử dụng (các thùng, dụng cụ và đường ống nên làm bằng thép không rỉ);

- Dễ dàng tháo lắp để vệ sinh và kiểm tra hoặc chứng minh việc vệ sinh được thực hiện thường xuyên theo quy trình;

- Làm giảm tối đa nhiễm bẩn, nguy cơ nhầm lẫn hay bỏ sót các bước trong quá trình sản xuất;

- Lắp đặt có khoảng cách thích hợp với các thiết bị khác để tránh việc lộn xộn, nhiễm chéo và đảm bảo các thao tác trong quá trình sản xuất.

- Thiết bị sản xuất phải không có bất kỳ nguy cơ nào đối với chất lượng sản phẩm. Các bộ phận của thiết bị sản xuất tiếp xúc với sản phẩm không được gây phản ứng, sinh ra hay hấp thu các chất ở mức độ có thể ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm. Hệ thống đường ống cố định (và van) phải được xác định rõ ràng cũng như chỉ rõ dung dịch bên trong.

- Nên sử dụng các thiết bị kín, trường hợp phải dùng các máy móc thiết bị hở, hoặc khi mở máy móc thiết bị, phải thận trọng để hạn chế tối đa tạp nhiễm.

- Các thiết bị, vật liệu lọc sử dụng trong quá trình sản xuất phải phù hợp với sản phẩm và dung môi chiết, để tránh việc giải phóng hay hấp thụ các chất không mong muốn có thể ảnh hưởng đến sản phẩm.

- Thiết bị sấy, rửa và làm vệ sinh phải được lựa chọn và sử dụng sao cho không trở thành nguồn gây tạp nhiễm.

4.1.3. Cân và các thiết bị đo lường sử dụng trong hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng phải có khoảng đo và độ chính xác phù hợp, được hiệu chuẩn theo quy định, kiểm tra và ghi chép định kỳ, thường xuyên, được bảo trì hợp lý. Việc hiệu chuẩn, kiểm tra và bảo trì phải được tiến hành đầy đủ và kết quả phải được ghi chép lưu giữ.

4.1.4. Phải có các quy trình hướng dẫn việc vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ và đảm bảo các quy trình này được tuân thủ đầy đủ đối với các dụng cụ sử dụng trong quá trình sản xuất, chế biến, đóng gói hay bảo quản. Các thiết bị phải được kiểm tra mức độ sạch trước khi sử dụng. Các đường ống vận chuyển, vòi nước và các sản phẩm đã xử lý phải được làm sạch và vệ sinh theo các quy trình xác định. Việc bảo dưỡng và sửa chữa thiết bị không được gây ra bất kỳ mối nguy cơ nào đối với chất lượng của sản phẩm.

4.1.5. Máy móc và trang thiết bị hỏng, không sử dụng phải được chuyển ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không chuyển ra ngoài được, phải đánh dấu hoặc dán nhãn ghi rõ là thiết bị hỏng, đề phòng vô ý sử dụng.

4.2. Hệ thống phụ trợ

4.2.1. Hệ thống xử lý không khí

- Phải có hệ thống xử lý không khí tách riêng cho các khu vực sản xuất, bảo quản, kiểm nghiệm, đặc biệt đối với khu vực kiểm nghiệm vi sinh. Hệ thống xử lý không khí với các cấp lọc phù hợp với yêu cầu của hoạt động (sản xuất, kiểm tra chất lượng, bảo quản) và phù hợp với từng công đoạn và từng loại sản phẩm.

- Hệ thống xử lý không khí phải có công suất đáp ứng yêu cầu và phải được đánh giá thẩm định trước khi đưa vào sử dụng cũng như định kỳ giám sát, theo dõi và phải lưu hồ sơ.

- Phải định kỳ bảo trì, bảo dưỡng hệ thống xử lý không khí; việc bảo trì, bảo dưỡng phải được ghi lại.

4.2.2. Hệ thống xử lý nước

Tuỳ vào yêu cầu của từng dạng bào chế thuốc, nguồn nước dùng cho mục đích sản xuất phải đạt tiêu chuẩn, cụ thể: Nước rửa dược liệu tối thiểu phải là nước sinh hoạt, nước tráng cuối cùng phải đạt tiêu chuẩn nước ăn uống. Nước sử dụng để chiết cao, sao tẩm, chưng dược liệu tối thiểu phải là nước ăn uống hoặc nước dùng để chiết dược liệu đáp ứng theo Dược điển Châu Âu. Nước sử dụng trong sản xuất các dạng thành phẩm phải là nước tinh khiết.

- Hệ thống xử lý nước phải được thiết kế, xây dựng và bảo dưỡng để đảm bảo sản xuất nước đạt chất lượng yêu cầu và theo đúng công suất thiết kế. Nước phải được sản xuất, bảo quản và phân phối sao cho tránh sự phát triển của vi khuẩn.

- Khi bảo quản nước sau xử lý trong bình kín, mọi liên hệ về áp suất với bên ngoài phải được bảo vệ bằng các bộ lọc không khí.

- Các nguồn nước, thiết bị xử lý nước phải được theo dõi thường xuyên về ô nhiễm hóa học, vi sinh... Kết quả theo dõi và mọi hoạt động sữa chữa phải được ghi lại.

- Hệ thống xử lý nước phải được đánh giá, thẩm định trước khi sử dụng, hồ sơ thẩm định, đánh giá phải được lưu lại. Phải định kỳ lấy mẫu, kiểm tra chất lượng nước nguồn, nước sử dụng trong quá trình sản xuất.

- Hệ thống xử lý nước, các đường ống cung cấp nước phải định kỳ làm vệ sinh, bảo dưỡng theo đúng quy trình đã được phê duyệt. Việc vệ sinh, bảo dưỡng phải được ghi lại.

4.2.3. Hệ thống xử lý nước thải, khí thải và chất thải

- Cơ sở phải có biện pháp xử lý nước thải, khí thải và các chất phế thải, phế liệu thích hợp trong quá trình sản xuất, đảm bảo an toàn, vệ sinh và theo đúng quy định về vệ sinh môi trường.

- Các đường thoát nước trong khu vực sạch phải đủ lớn, được thiết kế và trang bị để tránh trào ngược. Phải tránh việc thiết kế các đường thoát nước hở, trường hợp không thể tránh thì phải xây nông để dễ làm vệ sinh và tẩy trùng. Các đường thoát nước phải có lưới lọc thích hợp.

4.2.4. Hệ thống phòng cháy, chữa cháy

Cơ sở phải trang bị đủ dụng cụ, thiết bị và có phương án phòng cháy, chữa cháy được cơ quan có thẩm quyền về phòng cháy, chữa cháy phê duyệt; các thiết bị, dụng cụ phòng cháy chữa cháy phải luôn duy trì còn hiệu lực.

Chương V
NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ DƯỢC LIỆU

5.1. Nguyên liệu ban đầu

5.1.1. Nguyên liệu ban đầu phải được cung cấp bởi các nhà cung cấp đã được đánh giá và phê duyệt (nhà cung cấp bao gồm cả nhà phân phối, nhà sản xuất). Việc mua nguyên liệu phải có sự tham gia của những nhân viên có kinh nghiệm.

5.1.2. Tất cả các nguyên liệu ban đầu, kể cả nguyên liệu thô được sử dụng trong quá trình sản xuất phải có tiêu chuẩn chất lượng và phải được kiểm tra, kiểm nghiệm đạt chất lượng.

5.1.3. Tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu do nhà sản xuất thuốc cổ truyền xây dựng phải phù hợp với tiêu chuẩn của nhà sản xuất nguyên liệu, trong đó các yêu cầu quan trọng trong sản xuất và kiểm tra chất lượng nguyên liệu như yêu cầu về quản lý, dán nhãn, đóng gói, cũng như quy trình khiếu nại và loại bỏ phải được thống nhất.

5.1.4. Việc xử lý nguyên liệu và sản phẩm, ví dụ như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói và phân phối đều phải thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và phải được ghi chép lại.

5.1.5. Với mỗi đợt nhận hàng, phải kiểm tra bao bì, niêm phong của từng thùng hàng và sự tương ứng giữa đơn đặt hàng, phiếu giao hàng và nhãn của nhà cung cấp. Nếu đợt nhận hàng bao gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được tách riêng để lấy mẫu, kiểm nghiệm trước khi cấp phát cho sử dụng.

5.1.6. Nguyên liệu ban đầu trong các khu vực bảo quản phải được dán nhãn phù hợp. Nhãn ít nhất phải có những thông tin sau: tên sản phẩm và mã nội bộ khi cần áp dụng; số lô do nhà cung cấp quy định, và số kiểm soát hoặc số lô của nhà sản xuất, nếu có, đều phải được ghi vào hồ sơ để đảm bảo truy xuất nguồn gốc; tình trạng của nguyên liệu đựng bên trong (ví dụ: đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, bị loại, bị trả lại, bị thu hồi); ngày hết hạn hoặc ngày phải tiến hành kiểm nghiệm lại.

5.1.7. Nếu các thành phần/nguyên liệu được chuyển vào bao bì mới, thì bao bì mới này phải được nhận dạng với nhãn có nội dung: tên hoặc mã số của thành phần/nguyên liệu, mã số tiếp nhận hoặc mã số kiểm soát, khối lượng trong bao bì mới.

5.1.8. Các hoạt động xuất/xuất bổ sung phải được giám sát đầy đủ, từng thành phần/nguyên liệu phải được kiểm tra bởi người thứ hai để đảm bảo thành phần/nguyên liệu đã được cho phép xuất kho để sử dụng bởi bộ phận kiểm tra chất lượng, khối lượng đúng theo lệnh xuất kho và các thùng đựng được xác định đúng.

5.1.9. Phải có biện pháp để phân biệt rõ các thùng nguyên liệu đã được lấy mẫu. Phải có các thông tin sau đây đối với mỗi mẫu được lấy: tên của người lấy mẫu, số lượng mẫu lấy được, đồ đựng mẫu, ngày lấy mẫu.

5.1.10. Nguyên liệu ban đầu phải được biệt trữ cho tới khi được chấp nhận và cho phép sử dụng. Chỉ sử dụng những nguyên liệu ban đầu đã được duyệt xuất của bộ phận quản lý chất lượng và còn thời hạn sử dụng. Việc cấp phát nguyên liệu ban đầu phải được thực hiện bởi người được giao nhiệm vụ, theo một quy trình bằng văn bản để đảm bảo đúng loại nguyên liệu, đúng số lượng, khối lượng và được bảo quản trong các đồ đựng sạch có dán nhãn đúng.

5.1.11. Mỗi loại nguyên liệu được cấp phát và khối lượng hoặc thể tích của nó phải được kiểm tra một cách độc lập và phải được ghi lại.

5.1.12. Nguyên liệu cấp phát để sản xuất mỗi lô thành phẩm phải để cùng với nhau và được dán nhãn rõ ràng để dễ nhận biết điều đó.

5.1.13. Phải lập hồ sơ ghi chép việc nhập, xuất kho, tình trạng tồn kho của nguyên liệu, bán thành phẩm; phải xây dựng, thực hiện chương trình quay vòng tồn kho theo nguyên tắc hết hạn trước - xuất trước (FEFO) và nhập trước - xuất trước (FIFO).

5.1.14. Nguyên liệu bị loại bỏ phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và bảo quản riêng trong khu vực hạn chế ra vào. Các nguyên liệu bị loại bỏ phải được bảo quản an toàn và tách biệt khỏi các nguyên liệu được chấp nhận.

5.2. Dược liệu

5.2.1. Dược liệu phải đảm bảo chất lượng và có nguồn gốc rõ ràng. Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền thành phẩm phải lưu hồ sơ đầy đủ thông tin về:

a) Nguồn gốc: lai lịch thực vật, tên khoa học hay tên thực vật của dược liệu (tác giả để tham khảo); bộ phận dùng, đặc điểm cây thuốc cổ truyền; tên nhà cung cấp, nước hay khu vực xuất xứ.

b) Trồng trọt: nơi cung cấp giống cây trồng; vùng trồng, thực hiện quy trình nuôi trồng, yêu cầu chất lượng và quy định giám sát các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng dược liệu qua mỗi giai đoạn.

c) Thu hái: thời điểm thu hái, phương pháp thu hái, quá trình thu hái, chế biến và bảo quản, các công đoạn xử lý và bao bì bảo quản phù hợp nhằm làm giảm lây nhiễm nấm mốc/vi khuẩn hay các lây nhiễm khác.

d) Các tài liệu nghiên cứu, bài báo liên quan đến chất lượng và tác dụng của dược liệu tại vùng trồng- thu hái, thời điểm thu hái, bộ phận dùng nếu có.

đ) Nếu dược liệu được thu mua từ các nguồn trồng/thu hái trong nước, cơ sở phải lưu hợp đồng/hóa đơn mua bán của cơ sở, cá nhân tổ chức việc nuôi trồng/thu hái dược liệu.

e) Đối với dược liệu được cung cấp bởi các cơ sở đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GACP, cơ sở có thể lưu trữ bản sao giấy chứng nhận GACP của cơ sở sản xuất dược liệu thay thế cho các hồ sơ liên quan đến việc trồng trọt, thu hái, hồ sơ chứng minh chất lượng và tác dụng của dược liệu.

g) Đối với dược liệu nhập khẩu, cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền phải lưu trữ các tài liệu chứng minh cơ sở cung ứng có giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, kèm theo các tài liệu chứng minh nguồn gốc, xuất xứ, chất lượng dược liệu, giấy phép nhập khẩu... theo quy định về truy xuất, quản lý nguồn gốc dược liệu và giấy chứng nhận cơ sở nuôi trồng, thu hái đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GACP (nếu có).

5.2.2. Đối với nguyên liệu có nguồn gốc động vật, cơ sở phải lập và lưu trữ hồ sơ về nguồn cung cấp, nguồn gốc, phương pháp chế biến, hạn dùng hoặc ngày thử nghiệm lại theo từng lô. Các nguyên liệu này phải được bảo quản trong các điều kiện được kiểm soát.

5.2.3. Dược liệu phải được kiểm tra chất lượng, đạt tiêu chuẩn chất lượng và phù hợp với các quy định có liên quan của pháp luật mới được đưa vào sản xuất, pha chế và lưu hành.

5.2.4. Tiêu chuẩn chất lượng của dược liệu phải phù hợp với Dược điển hiện hành (Việt Nam, Nhật Bản, Trung Quốc…) và/hoặc các tài liệu chuyên môn chính thống (kết quả nghiên cứu khoa học đã được nghiệm thu cấp Nhà nước hoặc cấp Bộ). Tiêu chuẩn chất lượng của dược liệu bao gồm các thông tin sau:

Mô tả hình thức của dược liệu, kiểm tra bằng mắt thường và/hoặc bằng kính hiển vi; các thử nghiệm định tính để xác định đúng dược liệu; định lượng thành phần có tác dụng điều trị/hoặc chất đánh dấu; xác định hàm lượng các chất chiết được, tinh dầu; xác định dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật và giới hạn chấp nhận; các phép thử về giới hạn tạp chất: tạp chất hữu cơ, tro, mất khối lượng do làm khô, kim loại nặng, xác định độ nhiễm khuẩn.

Cơ sở phải tiến hành đánh giá và định kỳ kiểm tra, xác định giới hạn tồn dư hóa chất bảo vệ thực vật; trong trường hợp cần thiết, phải đánh giá aflatoxin và tồn dư chất phóng xạ.

5.2.5. Kiểm tra chất lượng dược liệu, nguyên liệu:

a) Tất cả các dược liệu đều phải được kiểm soát chặt chẽ về chất lượng ngay từ khi nhập kho. Việc kiểm soát phải được thực hiện theo từng đơn vị bao gói dược liệu, tại các vị trí khác nhau của bao gói bởi người có trình độ và có kinh nghiệm phù hợp về dược liệu, thuốc cổ truyền.

b) Phải có sẵn các mẫu dược liệu đối chiếu để sử dụng trong các thử nghiệm so sánh: kiểm tra bằng cảm quan, bằng kính hiển vi, và bằng các phương pháp hoá học khác nhau. Việc lấy mẫu dược liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải được thực hiện theo các quy trình đã được cơ sở phê duyệt và phải do các cá nhân có chuyên môn và kinh nghiệm về dược liệu thực hiện.

c) Phải có hồ sơ ghi chép, để chứng minh tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm cần thiết đều đã được thực hiện theo quy trình, và bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đều đã được ghi đầy đủ vào hồ sơ.

d) Phải ghi lại kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các dược liệu, nguyên liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm. Phải lưu giữ đủ lượng mẫu lưu của dược liệu, nguyên liệu và thành phẩm cho từng lô sản xuất.

5.2.6. Sơ chế:

- Dược liệu phải được kiểm tra và phân loại trước khi sơ chế. Công tác kiểm tra bao gồm: kiểm tra bằng cảm quan để xác định đúng dược liệu, xem có bị lẫn các dược liệu khác hoặc những bộ phận khác không đúng bộ phận dùng của dược

liệu; đánh giá cảm quan (hình dạng, kích cỡ, màu sắc, mùi, vị, mức độ hư hỏng, tỷ lệ vụn nát...), loại tạp chất.

- Phải có quy trình sơ chế, xử lý dược liệu. Khi xử lý dược liệu phải chú ý để đảm bảo việc xử lý không làm ảnh hưởng đến chất lượng dược liệu.

- Tuỳ theo yêu cầu từng loại dược liệu khác nhau mà áp dụng các phương pháp sơ chế, làm khô thích hợp theo các cách như: làm khô dược liệu bằng cách phơi âm can (hong trong gió ở chỗ mát và râm, tránh nắng trực tiếp); rải lớp mỏng trên khung phơi, trong phòng hay nhà có lưới chắn; phơi nắng trực tiếp nếu thích hợp; sấy trong lò/phòng hoặc máy sấy; rang hay sấy bằng lửa gián tiếp; nướng, đông khô, sấy bằng lò vi sóng hoặc thiết bị sấy hồng ngoại hoặc sấy dưới áp suất giảm. Nên khống chế nhiệt độ và độ ẩm để tránh làm hỏng hoặc biến đổi các thành phần có hoạt tính sinh học.

- Nếu sấy khô trong nhà thì phải xác định thời gian, nhiệt độ sấy, độ ẩm và các điều kiện khác căn cứ theo từng bộ phận cây thuốc (như lá, rễ, thân, vỏ hoa...) và các hợp phần thiên nhiên dễ bay hơi như tinh dầu. Nên giới hạn nguồn nhiệt dùng để sấy khô trực tiếp (dùng lửa), và giữ nhiệt độ dưới 60^{o}C. Nếu dùng những nguồn lửa khác thì phải tránh việc các nhiên liệu và khói tiếp xúc với dược liệu.

- Phải xây dựng các biện pháp loại bỏ các dược liệu sau khi chế biến nếu không đạt tiêu chuẩn chất lượng.

5.2.7. Bảo quản dược liệu

- Phải theo dõi và ghi chép đầy đủ điều kiện bảo quản; phải có các chú ý đặc biệt đối với các khu vực bảo quản dược liệu, dịch chiết xuất, cồn thuốc và các dạng bào chế yêu cầu các điều kiện bảo quản đặc biệt về nhiệt độ, độ ẩm, tránh ánh sáng.

- Phải xây dựng và áp dụng hệ thống nhãn theo dõi tình trạng dược liệu, nguyên liệu, bán thành phẩm và thành phẩm trong đó có các loại nhãn khác nhau dành cho biệt trữ, chấp nhận và loại bỏ với các thông tin cần thiết gồm: tên nguyên liệu, số lô, số kiểm nghiệm, ngày xuất/loại bỏ hoặc ngày thử nghiệm lại/ngày hết hạn.

- Nhãn trên bao gói dược liệu thô phải có các thông tin: tên dược liệu, tên latinh, bộ phận dùng, nguồn gốc/xuất xứ (địa điểm nơi thu hái, nước xuất khẩu hoặc vùng xuất khẩu), thời điểm thu hái, ngày nhập kho, số kiểm soát và/hoặc số hóa đơn.

- Dược liệu sau khi sơ chế phải được đóng gói trong bao bì kín có dán nhãn với các thông tin chính như: tên cơ sở chế biến dược liệu, tên dược liệu, bộ phận dùng, số đăng ký lưu hành (nếu có); nguồn gốc/xuất xứ; trọng lượng đóng gói;

ngày sơ chế, chế biến, đóng gói; điều kiện bảo quản; số lô kiểm soát; hạn sử dụng; tiêu chuẩn chất lượng, độ ẩm (nếu có).

- Phải quy định tần suất đảo kho, hong gió, phơi khô các loại dược liệu được bảo quản trong kho.

- Việc xông thuốc cổ truyền bảo quản dược liệu chỉ được áp dụng khi không còn biện pháp nào khác và phải có quy định thời gian cách ly trước khi xuất sử dụng.

5.3. Nguyên liệu đóng gói

5.3.1. Phải có các tiêu chuẩn của bao bì đóng gói trực tiếp và bao bì in sẵn. Phải có các SOP đối với các hoạt động tiếp nhận, lấy mẫu, thử nghiệm nguyên liệu bao bì.

5.3.2. Việc mua, quản lý, kiểm tra các nguyên liệu bao gói trực tiếp và bao bì in sẵn đều phải thực hiện như đối với nguyên liệu ban đầu.

5.3.3. Các vật liệu đóng gói, phải được bảo quản trong điều kiện an toàn để loại trừ khả năng bị tiếp cận trái phép và được cấp phát dưới sự giám sát chặt chẽ.

5.3.4. Các loại nhãn cắt rời đã in khác phải được bảo quản và vận chuyển trong các thùng riêng đóng kín để tránh nhầm lẫn. Chỉ có người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên liệu bao gói theo một quy trình bằng văn bản đã được duyệt.

5.3.5. Mỗi lần giao hàng hoặc mỗi lô bao bì trực tiếp hoặc bao bì in sẵn phải được quản lý theo lô hoặc mã hóa bằng ký hiệu nhận dạng riêng để truy xuất được các thông tin về lô sản phẩm.

5.3.6. Tất cả sản phẩm và nguyên liệu bao gói khi giao cho bộ phận đóng gói sử dụng phải được kiểm tra về số lượng, nhận dạng, và đạt yêu cầu theo hướng dẫn đóng gói.

5.3.7. Bao bì tiếp xúc trực tiếp hoặc bao bì in sẵn hết hạn hoặc không còn dùng được phải đem huỷ và việc huỷ bỏ này phải được lưu hồ sơ.

5.3.8. Cấp sạch môi trường khu vực xử lý cuối cùng của bao bì có tiếp xúc trực tiếp với thuốc phải cùng là cấp sạch môi trường khu vực chế biến thuốc.

Chương VI
VỆ SINH VÀ ĐIỀU KIỆN VỆ SINH

6.1. Nguyên tắc

Cơ sở phải thực hiện các nguyên tắc đảm bảo vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân trong suốt quá trình sản xuất thuốc, bao gồm việc vệ sinh nhà xưởng, vệ sinh cá nhân, vệ sinh máy, thiết bị và dụng cụ, nguyên liệu bao gói, bao bì.

6.2. Vệ sinh cá nhân

6.2.1. Tất cả nhân viên, trước khi nhận việc phải được khám sức khỏe và trong quá trình làm việc phải được khám sức khỏe định kỳ, bao gồm các kiểm tra phù hợp có liên quan đến công việc được giao.

6.2.2. Chỉ những người có nhiệm vụ mới được vào khu vực sản xuất. Nhân viên làm việc trong bộ phận sản xuất phải được đào tạo, tập huấn về thực hành đảm bảo các điều kiện vệ sinh nhà xưởng, thiết bị, dụng cụ và vệ sinh cá nhân.

6.2.3. Phải có biện pháp đảm bảo các nhân viên tuân thủ các quy định về vệ sinh cá nhân phù hợp với các yêu cầu sản xuất và tính chất của dạng bào chế.

6.2.4. Nhân viên vận hành phải tránh tiếp xúc trực tiếp bằng tay với nguyên liệu đầu vào, sản phẩm trung gian. Nếu không thể tránh được việc tiếp xúc trực tiếp bằng tay thì phải sử dụng găng tay thích hợp.

6.2.5. Nhân viên phải được trang bị đầy đủ trang phục bảo hộ lao động phù hợp, bao gồm cả chụp tóc và giày, dép phù hợp cho từng công đoạn sản xuất, chế biến. Phải có biện pháp bảo vệ nhân viên tránh tiếp xúc trực tiếp với các chất độc hại, các dược liệu có khả năng gây dị ứng.

6.2.6. Trang phục bẩn phải được để trong đồ đựng kín cho đến khi được giặt đúng cách. Bảo hộ lao động sử dụng cho nhân viên làm việc ở bộ phận sản xuất phải được giặt sạch.

6.2.7. Không được phép hút thuốc, ăn, uống hoặc trồng cây cảnh, dự trữ thực phẩm, đồ uống và thuốc lá cũng như thuốc chữa bệnh của cá nhân trong khu vực sản xuất, phòng thử nghiệm, bảo quản hay khu vực khác mà có thể gây ảnh hưởng xấu đến sản phẩm.

6.2.8. Khách thăm quan hoặc nhân viên chưa qua đào tạo tốt nhất là không nên đưa vào khu vực sản xuất và khu vực kiểm tra chất lượng. Nếu không thể tránh, phải hướng dẫn cụ thể việc vệ sinh cá nhân và quần áo bảo hộ theo quy định và phải được giám sát chặt chẽ.

6.3. Vệ sinh nhà xưởng

6.3.1. Cơ sở phải xây dựng quy trình, phương pháp vệ sinh nhà xưởng và thiết bị phù hợp với yêu cầu của từng dạng bào chế. Quy trình vệ sinh phải chi tiết cụ thể phương pháp, dụng cụ, vật liệu sử dụng để làm vệ sinh và phải định kỳ rà soát và được phê duyệt bởi người có thẩm quyền tại cơ sở. Việc vệ sinh phải lưu hồ sơ đầy đủ.

6.3.2. Các dụng cụ sạch sử dụng ở khu vực sản xuất phải không gây ra nguy cơ nhiễm bẩn. Các dụng cụ, thùng đựng tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm phải có bề mặt nhẵn, dễ vệ sinh và khử trùng.

6.3.3. Các tình trạng liên quan đến nhà máy, thiết bị, con người có nguy cơ ảnh hưởng bất lợi đến sản phẩm đều phải được báo cáo với người quản lý trực tiếp.

6.3.4. Phải có biện pháp xử lý thường xuyên chất thải từ bộ phận sản xuất để đảm bảo vệ sinh cho khu vực này. Chất thải phải được tập trung vào các thùng thích hợp để chuyển đến các điểm thu gom đều đặn và thường xuyên, thùng đựng chất thải phải được đánh dấu rõ ràng. Không được phép tích trữ các nguyên liệu thải loại trong khu sản xuất.

6.3.5. Thuốc diệt chuột, chất diệt côn trùng, chất chống nấm và vật liệu làm vệ sinh phải không được làm nhiễm bẩn các trang thiết bị, nguyên vật liệu, nguyên liệu bao bì, sản phẩm trung gian và thành phẩm.

6.4. Vệ sinh thiết bị

6.4.1. Phải có các quy trình hướng dẫn việc sản xuất, vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ sản xuất, trong đó chỉ rõ: việc phân công trách nhiệm làm vệ sinh; lịch trình xác định việc vệ sinh, bảo dưỡng thiết bị; phương pháp tiến hành; các thiết bị và nguyên vật liệu được sử dụng; hướng dẫn việc bảo quản các thiết bị đã được vệ sinh sạch khỏi bị nhiễm bẩn; kiểm soát tình trạng vệ sinh thiết bị trước khi sử dụng. Các quy trình này phải được tuân thủ đầy đủ.

6.4.2. Các thiết bị và dụng cụ phải được làm sạch cả bên trong và bên ngoài sau khi sử dụng theo các quy trình đã phê duyệt. Thiết bị và dụng cụ sạch phải được bảo quản sạch sẽ và phải kiểm tra độ sạch trước khi sử dụng. Phải có hồ sơ ghi lại việc thực hiện vệ sinh, kiểm tra sau khi vệ sinh và trước khi sử dụng.

6.4.3. Phải bố trí khu vực để làm vệ sinh và bảo quản các thiết bị, dụng cụ vệ sinh.

6.4.4. Phải xây dựng và phê duyệt các quy trình vệ sinh và khử trùng thiết bị, dụng cụ, các đồ đựng sử dụng trong việc sản xuất. Tối thiểu quy trình phải bao gồm các thông tin: Người chịu trách nhiệm, thời gian, lịch trình, phương pháp thực hiện, trang thiết bị và vật liệu sử dụng để làm vệ sinh; Phương pháp tháo dỡ

hay lắp lại thiết bị; Việc xác định loại bỏ lô sản xuất trước; Việc bảo vệ các trang thiết bị và dụng cụ sạch tránh nhiễm bẩn trước khi sử dụng.

6.4.5. Nên sử dụng phương pháp làm sạch ướt hoặc làm sạch bằng chân không. Hạn chế phương pháp sử dụng máy nén khí, các vật liệu từ sợi và bàn chải để tránh nguy cơ nhiễm bẩn sản phẩm.

6.4.6. Hồ sơ về việc vệ sinh, và việc kiểm tra trước khi sử dụng phải được lưu lại.

Chương VII
SẢN XUẤT

7.1. Nguyên tắc

7.1.1. Cơ sở phải đảm bảo các thao tác sản xuất được thực hiện theo quy trình đã đăng ký trong giấy phép sản xuất và lưu hành thuốc.

7.1.2. Phải bố trí số lượng nhân viên sản xuất phù hợp và phải có biện pháp thích hợp để giám sát tất cả các thao tác chế biến. Các nhân viên phải mặc bảo hộ thích hợp để tiến hành các thao tác chế biến. Việc sản xuất phải được thực hiện và giám sát bởi những người có thẩm quyền. Chỉ những người có thẩm quyền mới được ra vào khu vực sản xuất.

7.1.3. Các thao tác trên các sản phẩm khác nhau không được tiến hành đồng thời hoặc liên tiếp trong cùng phòng trừ khi không có nguy cơ nhầm lẫn hoặc nhiễm chéo.

7.1.4. Nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được biệt trữ ngay sau khi tiếp nhận hoặc sản xuất, cho đến khi được phép sử dụng và phân phối. Việc bảo quản nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được thực hiện trong điều kiện phù hợp và sắp xếp theo một cách có trật tự để cho phép việc phân tách lô và đảo kho. Nguyên liệu ban đầu phải được kiểm tra để đảm bảo rằng nguyên liệu được giao nhận đúng và tránh nhầm lẫn.

7.1.5. Việc xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm bao gồm tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói, và phân phối đều phải thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và phải được ghi chép lại. Các sản phẩm trung gian được mua phải được xử lý khi giao nhận như là các nguyên liệu ban đầu.

7.1.6. Việc sản xuất phải thực hiện theo đúng quy trình hoặc hướng dẫn. Nếu có xảy ra sai lệch, thì sai lệch đó phải được thực hiện theo quy trình đã duyệt. Sai lệch phải có sự phê duyệt bằng văn bản của người có thẩm quyền. Phải tiến hành

kiểm tra về sản lượng và cân đối số lượng khi cần thiết để đảm bảo không có sự khác biệt so với giới hạn cho phép.

7.1.7. Khi làm việc với nguyên liệu và các sản phẩm khô, phải có biện pháp phòng ngừa đặc biệt để ngăn chặn sự phát sinh và phân tán của bụi. Ở mỗi giai đoạn chế biến, sản phẩm và nguyên liệu phải được bảo vệ khỏi nhiễm vi sinh và các tạp nhiễm khác.

7.2. Đề phòng nhiễm chéo trong sản xuất

7.2.1. Phải có các biện pháp kỹ thuật và tổ chức phù hợp để phòng tránh nguy cơ nhiễm chéo xảy ra do thiếu kiểm soát sự phân tán bụi, khí, tiểu phân, hơi, bụi nước, hoặc vi sinh vật từ các nguyên vật liệu và sản phẩm trong quá trình sản xuất, từ dư chất bám lại trên máy móc thiết bị, từ côn trùng xâm nhập, từ trang phục và cơ thể của nhân viên vận hành…cụ thể:

- sản xuất ở các khu vực khép kín và riêng biệt hoặc sản xuất theo chiến dịch và sau đó vệ sinh theo quy trình đã được thẩm định chặt chẽ;

- sử dụng các chốt gió phù hợp, chênh lệch áp suất, hệ thống cấp và thải không khí;

- hạn chế tối đa nguy cơ tạp nhiễm gây ra do sự tuần hoàn hoặc hồi lưu của không khí không qua xử lý hoặc xử lý chưa đảm bảo;

- giữ quần áo bảo hộ bên trong khu vực nơi sản xuất các sản phẩm có nguy cơ nhiễm chéo;

- sử dụng các quy trình làm vệ sinh và khử trùng đã được thẩm định; trang bị các trang phục bảo hộ phù hợp ở các khu vực chế biến;

- sử dụng một “hệ thống khép kín” trong sản xuất;

- sử dụng nhãn ghi tình trạng sạch trên máy móc.

- quy định cụ thể cho việc lấy mẫu, cân, pha trộn và việc xử lý các dược liệu thô có khả năng sinh bụi.

- tiến hành kiểm tra định kỳ các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của chúng theo các quy trình thao tác chuẩn.

7.2.2. Trước khi bắt đầu chế biến, phải kiểm tra để đảm bảo máy móc, thiết bị và nơi sản xuất không còn những sản phẩm, hồ sơ tài liệu hoặc nguyên vật liệu từ lô trước không sử dụng cho quy trình chế biến hiện tại; máy móc thiết bị phải sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng. Phải ghi chép lại việc kiểm tra này.

7.3. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

7.3.1. Phải có hệ thống biệt trữ và xuất kho đối với bán thành phẩm và thành phẩm, bao gồm cả việc xác định rõ ràng trạng thái của sản phẩm (biệt trữ, xuất xưởng, loại bỏ). Phải xây dựng hệ thống và quy trình cho việc xử lý các nguyên liệu/sản phẩm trung gian/bán thành phẩm/thành phẩm không đạt yêu cầu.

7.3.2. Các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm nhập kho phải được xử lý khi nhận như đối với nguyên liệu ban đầu.Tất cả các lần xuất sản phẩm trung gian và bán thành phẩm kể cả những lần xuất bổ sung theo yêu cầu của sản xuất phải có chứng từ đầy đủ.

7.3.3. Trước khi thực hiện bất kỳ thao tác chế biến nào, phải kiểm tra độ sạch củakhu vực làm việc và máy móc thiết bị và đảm bảo không có các nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, sản phẩm dư, nhãn hoặc tài liệu không cần thiết. Phải loại bỏ các nhãn hoặc dấu hiệu phân biệt đã được sử dụng trước đó.

7.3.4. Tất cả nguyên vật liệu, các thùng chứa sản phẩm trung gian và thiết bị chính được sử dụng tại mọi thời điểm trong quá trình sản xuất phải được dán nhãn. Phải có thiết bị chứa dùng cho các thao tác phân loại và lựa chọn thuốc cổ truyền thô đã được làm sạch. Bề mặt của các thùng chứa phải nhẵn, phẳng và dễ vệ sinh.

7.3.5. Sản lượng cuối cùng của từng lô sản xuất phải được ghi lại và kiểm tra đối chiếu với hiệu suất lý thuyết. Trong trường hợp có sự thay đổi đáng kể, phải tiến hành điều tra nguyên nhân trước khi xuất xưởng hoặc tiếp tục xử lý.

7.3.6. Các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm chờ đóng gói phải được biệt trữ để chờ kiểm tra chất lượng trước khi tiến hành các công đoạn tiếp theo

7.4. Kiểm soát trong quá trình sản xuất

7.4.1. Phải tiến hành việc kiểm tra, kiểm soát và ghi lại tất cả các kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm soát môi trường theo đúng quy trình sản xuất và hồ sơ lô.

7.4.2. Môi trường và các điều kiện sản xuất phải đáp ứng theo quy định. Tất cả các thiết bị chế biến đều phải được kiểm tra trước khi sử dụng.

7.4.3. Các quá trình sản xuất có khả năng sinh bụi như: cân, dập viên, đóng nang, đóng túi phải có biện pháp khư trú bụi và hạn chế sự phát tán của bụi.

7.4.4. Phải thực hiện việc kiểm tra, kiểm soát thường xuyên các thông số của sản phẩm trung gian, bán thành phẩm ở các công đoạn trọng yếu của quá trình sản xuất: độ ẩm của cốm, khối lượng viên, độ rã, độ cứng, độ kín của vỉ, pH dung dịch, độ đồng nhất thuốc cổ truyền kem, mỡ… Việc kiểm tra, kiểm soát phải được

lưu hồ sơ. Các sản phẩm trung gian/bán thành phẩm sử dụng cho kiểm tra, kiểm soát trong quá trình phải được hủy đúng cách.

7.4.5. Các vỏ nang rỗng phải được bảo quản trong những điều kiện tránh bị khô và nứt hoặc tránh được những tác động của độ ẩm.

7.4.6. Mực dùng để in các viên bao và viên nang phải là phẩm màu thực phẩm và được coi như nguyên liệu sản xuất.

7.4.7. Các chất lỏng hoặc kem và thuốc cổ truyền bôi phải được sản xuất theo phương pháp và điều kiện tránh được sự ô nhiễm của vi khuẩn và các loại ô nhiễm khác. Nếu có thể, việc sản xuất, vận chuyển các chất lỏng hoặc kem, thuốc cổ truyền bôi được thực hiện trong hệ thống kín.

7.4.8. Các công đoạn sản xuất thực hiện đối với nguyên liệu thô như sấy khô, nghiền và sàng lọc, loại bỏ các vật liệu lạ bao gồm cả thời gian sấy, nhiệt độ sấy và các phương pháp được sử dụng để kiểm soát tỷ lệ vụn nát hoặc kích thước hạt phải được mô tả trong hướng dẫn sản xuất.

7.4.9. Phải kiểm tra để đảm bảo rằng các ống dẫn và các máy móc thiết bị sử dụng để chuyển sản phẩm từ khu vực này sang khu vực kia được tiếp nối đúng cách.

7.5. Dán nhãn, đóng gói

7.5.1. Phải có các biện pháp để đảm bảo việc đóng gói được thực hiện nhanh chóng và giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo hay nhầm lẫn hoặc thay thế đối với các hoạt động dán nhãn và đóng gói. Phải có phân cách cơ học để phòng tránh sự nhầm lẫn của sản phẩm và bao bì đóng gói khi thực hiện việc đóng gói các sản phẩm khác nhau trong khu vực đóng gói. Tên sản phẩm và số lô phải hiển thị ở khu vực đang thực hiện công đoạn đóng gói sản phẩm.

7.5.2. Phải dọn quang dây chuyền trước khi thực hiện hoạt động đóng gói để đảm bảo không có bất kỳ sản phẩm, vật liệu, tài liệu sử dụng trước đó không cần thiết cho các hoạt động hiện tại còn sót lại trên dây chuyền.

7.5.3. Các mẫu nhãn và mẫu của bao bì đã được in ấn phải được lưu trong hồ sơ lô. Có các khu vực biệt trữ riêng biệt và an toàn cho các thành phẩm chờ cho phép xuất xưởng.

7.5.4. Hoạt động in (ví dụ đối với số lô, hạn dùng) phải được thực hiện độc lập hoặc trong quá trình đóng gói và phải được kiểm tra, ghi lại. Việc in ấn bằng tay phải được kiểm tra chặt chẽ.

7.5.5. Các sản phẩm và vật liệu đóng gói được sử dụng phải được kiểm tra khi giao hàng cho các bộ phận đóng gói đảm bảo về số lượng và đúng chủng loại.

7.5.6. Các thông tin được in ấn và dập nổi trên bao bì phải dễ dàng nhận thấy và có khả năng chống phai màu hoặc tẩy xóa.

7.5.7. Phải kiểm soát trong quá trình để đảm bảo người đọc mã số điện tử, đếm nhãn hoặc thiết bị tương tự đang hoạt động một cách chính xác. Phải kiểm soát chặt chẽ đối với việc sử dụng nhãn cắt và khi thực hiện việc in ấn bao bì ở ngoài. Việc sử dụng nhãn cuốn sẽ hạn chế sự nhầm lẫn hơn nhãn cắt.

7.5.8. Việc kiểm soát trong quá trình đóng gói tối thiểu phải bao gồm: hình thức của bao bì; bao bì đã sử dụng đúng với sản phẩm; độ chính xác của việc in ấn; hoạt động chuẩn xác của dây chuyền.

7.5.9. Mẫu được lấy ra khỏi dây chuyền đóng gói không nên trả lại. Các mẫu sản phẩm có bất thường chỉ được đưa lại vào dây chuyền sản xuất sau khi được kiểm tra, xem xét và phê duyệt bởi người có thẩm quyền của người có thẩm quyền.

7.5.10. Bất kỳ sự khác biệt đáng kể hoặc bất thường trong quá trình đối chiếu sản phẩm trung gian và nguyên liệu bao bì in ấn và số lượng đơn vị sản xuất phải được điều tra và được giải thích một cách thích đáng trước khi xuất xưởng.

7.5.11. Phải thiết lập quy trình hủy bỏ hoặc trả lại kho đối với các bao bì đã in sẵn hoặc đã mã hóa số lô. Việc tiêu hủy hoặc trả lại phải được ghi lại.

7.6. Thành phẩm

7.6.1. Thành phẩm phải được quản lý cách ly cho đến khi được phép xuất xưởng theo các điều kiện đã được thiết lập của nhà sản xuất.

7.6.2. Thành phẩm và hồ sơ phải được kiểm tra và đánh giá trước khi xuất xưởng sản phẩm.

7.6.3. Sau khi xuất xưởng, thành phẩm phải được bảo quản ở kho theo đúng điều kiện bảo quản ghi trên nhãn.

7.7. Bảo quản và phân phối

7.7.1. Phải xây dựng các quy trình cho việc bảo quản thành phẩm xuất xưởng. Phải có các hồ sơ cho phép xác định nhanh tất cả các khách hàng đã mua thành phẩm của một lô/mẻ xác định trong đó chỉ rõ thời gian xuất, số lượng, quy cách đóng gói và gửi hàng của từng lô sản phẩm cho khách hàng.

7.7.2. Phải lưu trữ các ghi chép về thời gian bảo quản, nhiệt độ và các điều kiện bảo quản khác trước khi phân phối.

7.8. Sản phẩm loại bỏ, tái chế và trả lại

7.8.1. Các sản phẩm bị loại bỏ phải được dán nhãn và biệt trữ riêng. Chúng phải được trả lại cho nhà cung cấp hoặc, nếu phù hợp, tái chế hoặc tiêu hủy. Việc trả lại nhà cung cấp, tái chế, hoặc tiêu hủy nguyên vật liệu phải được sự chấp thuận bởi người có thẩm quyềnvà ghi lại. \

7.8.2. Việc tái chế phải hạn chế và chỉ được thực hiện nếu chất lượng của thành phẩm không bị ảnh hưởng và sản phẩm tái chế vẫn đạt tiêu chuẩn chất lượng. Việc tái chế phải được thực hiện theo một quy trình xác định sau khi đánh giá các rủi ro liên quan và phải được ghi lại.

7.8.3. Phải xây dựng quy định kết hợp dư phẩm của lô trước vào các công đoạn sản xuất của lô sau cùng sản phẩm dựa trên việc đánh giá các rủi ro liên quan, bao gồm cả việc ảnh hưởng hạn sử dụng của sản phẩm. Việc sử dụng dư phẩm phải được ghi lại.

7.8.4. Trong trường hợp cần thiết, nên thực hiện thêm phép thử đối với sản phẩm được tái chế hoặc có sử dụng dư phẩm trong sản xuất.

7.8.5. Sản phẩm trả về từ thị trường đã nằm ngoài sự kiểm soát của nhà sản xuất phải được huỷ bỏ trừ khi hoàn toàn không có nghi ngờ chất lượng. Việc xem xét để bán lại, ghi nhãn lạihoặc tái chế ở lô tiếp theo chỉ được thực hiện sau khi đã được bộ phận Quản lý chất lượng đánh giá theo quy trình đã xây dựng. Việc đánh giá phải bao gồm các điều kiện bảo quản, lịch sử của sản phẩm, khoảng thời gian kể từ khi xuất xưởng. Trong trường hợp nghi ngờ về chất lượng của sản phẩm, không được thực hiện việc tái chế. Các hoạt động liên quan đến việc tái chế sản phẩm phải được ghi lại.

Chương VIII
HỒ SƠ TÀI LIỆU

8.1. Nguyên tắc

Cơ sở phải thiết lập hệ thống hồ sơ tài liệu để xác định công thức sản xuất và các hướng dẫn sản xuất, các tiêu chuẩn cho tất cả các nguyên liệu, thành phẩm và quy trình kiểm tra chất lượng; để đảm bảo tất cả nhân viên có liên quan đến sản xuất đều hiểu và thực hiện đúng; đảm bảo người được uỷ quyền có tất cả những thông tin cần thiết khi quyết định cho xuất một lô thuốc cổ truyền ra thị trường; hồ sơ tài liệu phải đảm bảo việc truy tìm nguồn gốc.

8.2. Yêu cầu chung

8.2.1. Hồ sơ tài liệu phải được thiết kế, soạn thảo, rà soát và phân phát một cách thận trọng. Hồ sơ tài liệu phải tuân thủ các phần có liên quan của giấy phép sản xuất và giấy phép lưu hành sản phẩm.

8.2.2. Hồ sơ tài liệu phải được người có thẩm quyền phê duyệt, ký và ghi ngày tháng. Không được thay đổi hồ sơ tài liệu khi chưa được phép.

8.2.3. Hồ sơ tài liệu phải có nội dung rõ ràng, có đầy đủ các thông tin cần thiết, nhưng không thừa các dữ liệu, tiêu đề, bản chất và mục đích của tài liệu phải được đề cập. Phải trình bày một cách có trật tự và để dễ kiểm tra. Những tài liệu sao chụp phải rõ ràng và dễ đọc. Tài liệu làm việc được sao chụp từ tài liệu gốc phải không được có sai khác trong quá trình sao chụp.

8.2.4. Phải thường xuyên rà soát và cập nhật hồ sơ tài liệu và bất kỳ sự sửa đổi nào cũng phải có sự ủy quyền chính thức. Khi một tài liệu đã được sửa đổi, phải có cách thức ngăn ngừa việc vô ý sử dụng những phiên bản cũ đã được thay thế. Những tài liệu thay thế phải được lưu lại trong một khoảng thời gian phù hợp.

8.2.5. Những hồ sơ tài liệu đòi hỏi phải nhập số liệu, thì số liệu nhập phải rõ ràng, dễ đọc và không tẩy xoá được. Phải có đủ chỗ trống để nhập số liệu đó.

8.2.6. Bất kỳ sự sửa đổi nào về dữ liệu trong hồ sơ phải được ký và ghi rõ ngày thay đổi; sự thay đổi phải cho phép đọc được các thông tin ban đầu (không ghi đè). Khi phải ghi lại lý do của việcthay đổi.

8.2.7. Hồ sơ phải được lập hoặc hoàn thành ngay thời điểm hành động được thực hiện và đảm bảo tất cả các hoạt động liên quan đến việc sản xuất sản phẩm phải đầy đủ để cho phép việc điều tra, truy tìm nguồn gốc các sai lệch, các sản phẩm bị lỗi.

8.2.8. Hồ sơ sản xuất và các mẫu lưu của nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được lưu giữ ít nhất 1 năm sau ngày hết hạn, đối với dược liệu phải đánh giá chất lượng và độ ổn định của dược liệu để đưa ra thời hạn lưu phù hợp và không dưới 1 năm.

8.2.9. Hồ sơ sản xuất các bán thành phẩm được sử dụng chung cho nhiều sản phẩm cần chỉ rõ đường dẫn để xem xét hồ sơ gốc khi cần thiết.

8.3. Nhãn

8.3.1. Nhãn dùng cho bao bì, thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng, không mập mờ và phải theo mẫu chung thống nhất của cơ sở và phù hợp với quy định. Bên cạnh chữ viết trên nhãn, có thể sử dụng màu sắc để chỉ tình trạng của nguyên liệu, máy móc, thiết bị (ví dụ đang biệt trữ, đã được chấp nhận, bị loại hoặc sạch).

8.3.2. Tất cả thuốc cổ truyền thành phẩm đều phải được nhận dạng và dán nhãn theo quy định hiện hành về ghi nhãn thuốc cổ truyền.

8.3.3. Đối với chất chuẩn, nhãn và/hoặc tài liệu đi kèm phải chỉ rõ hoạt lực hay nồng độ, ngày sản xuất, ngày hết hạn, ngày mở bao bì lần đầu, điều kiện bảo quản và số kiểm soát nếu có.

8.4. Hồ sơ về tiêu chuẩn chất lượng

8.4.1. Các nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm phải có đầy đủ tiêu chuẩn và phương pháp phân tích, kiểm nghiệm. Các nguyên liệu ban đầu phải có tiêu chuẩn phù hợp với các Dược điển, tiêu chuẩn cơ sở và các quy định về chất lượng, vệ sinh theo quy định của Bộ Y tế. Bất kỳ hồ sơ tài liệu nào liên quan đến hồ sơ lô sản xuất phải được lưu giữ ít nhất 1 năm sau khi sản phẩm hết hạn.

8.4.2. Tiêu chuẩn chất lượng phải được phê duyệt đúng quy định, ghi ngày tháng phê duyệt và phải có các thông tin: tên và mã số nội bộ, mô tả cảm quan, các yêu cầu về định tính, định lượng và giới hạn tương ứng, tài liệu tham khảo. Tiêu chuẩn chất lượng có thể có thêm các thông tin khác như: nhà cung cấp và nhà sản xuất gốc của nguyên vật liệu, mẫu bao bì có in ấn, hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện, điều kiện bảo quản và các thận trọng, thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm nghiệm lại, hạn dùng.

8.4.3. Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói

- Nguyên liệu ban đầu sử dụng cho thuốc cổ truyền phải được sản xuất tuân theo các yêu cầu của giấy phép lưu hành sản phẩm. Phải có đầy đủ hồ sơ về việc đánh giá nhà cung cấp nguyên liệu ban đầu được thực hiện bởi nhà sản xuất hoặc đại diện của nhà sản xuất. Nhà sản xuất phải đảm bảo rằng nhà cung cấp nguyên liệu ban đầu đáp ứng các tiêu chuẩn yêu cầu.

- Nguyên liệu bao gói trực tiếp với thuốc cổ truyền phải đạt tiêu chuẩn theo quy định và phải tương thích với nguyên liệu và/hoặc sản phẩm chứa trong đó. Nguyên liệu phải được kiểm tra về tiêu chuẩn chất lượng, các sai khác và tính chính xác của các dấu hiệu nhận dạng.

- Hồ sơ tài liệu mô tả quy trình kiểm nghiệm phải nêu rõ tần suất quy định đối với việc định lượng lại mỗi nguyên liệu ban đầu, tuỳ thuộc vào tuổi thọ của chúng.

8.4.4. Tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

Phải có hồ sơ về tiêu chuẩn đối với thành phẩm và các sản phẩm trung gian (được mua/gửi đi hoặc nếu số liệu thu được từ sản phẩm trung gian được dùng để đánh giá thành phẩm). Các tiêu chuẩn phải tương tự như các tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm.

8.4.5. Tiêu chuẩn thành phẩm

- Tiêu chuẩn thành phẩm phải có các thông tin chính gồm: tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có; tên thành phần/hoạt chất; công thức hoặc tham chiếu công

thức; mô tả dạng bào chế và đóng gói; yêu cầu về định tính và định lượng, giới hạn cho phép; điều kiện bảo quản và các thận trọng nếu có; hạn sử dụng.

- Tiêu chuẩn thành phẩm phải có các phép thử cho các thành phần hoạt chất có thể định tính và định lượng được trong các phép thử kiểm tra chất lượng thành phẩm. Phải có các phép thử xác định giới hạn cho phép của dư chất các chất được sử dụng để bảo quản, tẩy rửa (nếu có) và các phụ liệu tham gia vào quá trình chế biến dược liệu.

- Ngoài ra, tiêu chuẩn thành phẩm phải có các phép thử cho các chỉ tiêu liên quan khác theo từng yêu cầu của mỗi dạng bào chế, như: hình thức bên ngoài như màu sắc, mùi vị, kích thước và kết cấu; độ đồng đều khối lượng, thời gian tan rã, độ cứng (đối với thuốc cổ truyền viên); độ trong, độ nhớt (đối với dung dịch); độ đồng nhất (đối với thuốc cổ truyền mỡ, thuốc cổ truyền kem); mất khối lượng do sấy khô hay hàm lượng nước; độ nhiễm khuẩn,...

8.5. Hồ sơ sản xuất

Cơ sở phải xây dựng công thức gốc và quy trình pha chế được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm và mỗi cỡ lô sản xuất.

8.5.1. Công thức gốc:

Công thức gốc phải có thông tin: tên sản phẩm, có mã tham khảo của sản phẩm liên quan đến tiêu chuẩn; mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và cỡ lô; danh mục các nguyên liệu ban đầu được sử dụng (tên INN nếu có), lượng của mỗi chất, được mô tả bằng tên và ký hiệu tham khảo thống nhất cho loại nguyên liệu đó (phải nêu rõ chất nào sẽ bị mất đi trong quá trình chế biến); công bố sản lượng thành phẩm dự kiến và giới hạn cho phép, và sản lượng sản phẩm trung gian, nếu có.

8.5.2. Quy trình pha chế:

- Quy trình pha chế phải có thông tin: địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu; các phương pháp, hoặc tham chiếu phương pháp; được sử dụng để chuẩn bị và vận hành các máy móc thiết bị quan trọng; (ví dụ như làm vệ sinh (đặc biệt sau khi thay đổi sản phẩm), lắp đặt, hiệu chuẩn, khử trùng, sử dụng); hướng dẫn chế biến chi tiết lần lượt từng bước (ví dụ: kiểm tra nguyên liệu, xử lý sơ bộ, trình tự thêm các nguyên vật liệu, thời gian trộn, nhiệt độ); hướng dẫn đối với các kiểm tra trong quá trình sản xuất và các giới hạn tương ứng; quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn; các điều phải thận trọng khi sản xuất.

- Phải thiết lập các hướng dẫn pha chế trong đó liệt kê các thao tác để xử lý dược liệu, như sấy khô, thái, nghiền nhỏ, rây,…; phải quy định nhiệt độ và thời

gian cần thiết cho quá trình sấy khô, và phương pháp được sử dụng để kiểm tra các tạp kim loại.

- Các hướng dẫn phải ghi rõ các bước và các thông số vận hành của quá trình trộn, các bước điều chỉnh để đạt hàm lượng các thành phần hoạt chất có tác dụng dược lý và đảm bảo sự đồng nhất của lô sau khi trộn; phải quy định việc ghi chép các thông số trong quá trình trộn.

- Phải có hướng dẫn về sàng lọc hoặc phương pháp khác dùng để loại bỏ các tạp chất lạ. Phải nêu chi tiết quy trình được sử dụng để làm giảm nhiễm vi sinh vật, cùng với phương pháp xác định mức độ của các tạp nhiễm này.

- Đối với việc sản xuất các chế phẩm cao từ dược liệu, các hướng dẫn phải chỉ rõ chất dẫn, hoặc dung môi được sử dụng, thời gian và nhiệt độ phải bảo đảm trong suốt quá trình chiết, và bất cứ phương pháp cô đặc nào.

8.5.3. Hồ sơ lô sản xuất:

- Phải thiết lập hồ sơ cho mỗi lô sản xuất, trong đó chỉ rõ: tên, nồng độ, hàm lượng của sản phẩm; ngày sản xuất; số lô, mẻ; công thức đầy đủ của lô/mẻ; các SOP được sử dụng và ghi chép lại từng công đoạn đã tiến hành, tất cả các thiết bị chính được sử dụng, tất cả các mẫu, kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất, kết quả kiểm tra điều kiện môi trường, kiểm tra thiết bị trước khi bắt đầu và trong quá trình sản xuất, đóng gói và lưu mẫu nhãn trên bao bì cuối cùng.

- Phải lưu giữ hồ sơ chế biến lô cho mỗi một lô sản xuất. Hồ sơ phải dựa trên những phần liên quan trong tiêu chuẩn gốc đã được phê duyệt. Phương pháp chuẩn bị hồ sơ phải được thiết kế đảm bảo tránh sai sót. (nên sao chụp lại hoặc dùng các chương trình máy tính đã được thẩm định, tránh việc chép lại bằng thủ công các tài liệu đã được duyệt).

- Đối với giai đoạn sản xuất thành phẩm, phải có hồ sơ cho tất cả nguyên liệu được sử dụng; tất cả các quy trình thao tác chuẩn; mỗi lô và/hoặc mỗi mẻ chế biến và phân phối; tất cả các thiết bị, bao gồm cả việc vận hành, vệ sinh, bảo dưỡng và thẩm định; vệ sinh, bảo dưỡng và kiểm soát môi trường của khu vực sản xuất.

- Hồ sơ lô phải được giữ tại nơi làm việc trong quá trình pha chế. Phải theo dõi các thông tin sau vào thời điểm tiến hành mỗi thao tác, và sau khi hoàn thành hồ sơ lô phải được người chịu trách nhiệm pha chế ký tên chỉ rõ ngày tháng, tên sản phẩm; số lô đang sản xuất:

+ ngày và giờ bắt đầu, ngày giờ thực hiện các công đoạn trung gian chính, và ngày giờ hoàn thành việc sản xuất;

+ tên người chịu trách nhiệm ở mỗi công đoạn sản xuất;

+ chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở mỗi bước sản xuất chính và người kiểm tra mỗi thao tác;

+ số lô và/hoặc số kiểm soát phân tích và khối lượng thực tế của mỗi nguyên liệu ban đầu (kể cả số lô và khối lượng của nguyên liệu phục hồi hoặc tái chế cho thêm vào);

+ bất kỳ thao tác chế biến liên có quan nào, và các máy móc thiết bị chính được sử dụng;

+ các kiểm tra trong quá trình sản xuất đã thực hiện, chữ ký tắt của người thực hiện, và kết quả;

+ sản lượng từng công đoạn sản xuất và những nhận xét hoặc giải thích về những sai lệch có ý nghĩa so với sản lượng dự kiến;

+ ghi chú về những sự cố đặc biệt, ghi lại chi tiết, có chữ ký duyệt những sai lệch so với công thức gốc.

- Tất cả các hồ sơ phải ghi rõ thời gian và được ký bởi người chịu trách nhiệm tiến hành công việc, đối với các thao tác quan trọng, phải có cả chữ ký của người giám sát và phải được giữ tại nơi làm việc trong toàn bộ quá trình hoạt động. Hồ sơ phải được lưu giữ để sẵn sàng cho việc thanh tra ít nhất 2 năm sau khi hết hạn dùng của lô thuốc.

8.5.4. Hướng dẫn đóng gói:

Phải xây dựng công thức gốc và quy trình pha chế được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm, cỡ lô và quy cách đóng gói. Hướng dẫn đóng gói phải bao gồm các thông tin:

- Tên của sản phẩm;

- Dạng bào chế, hàm lượng;

- Quy cách đóng gói bao gồm số lượng, khối lượng hoặc thể tích của sản phẩm trong bao bì ngoài cùng;

- Danh mục đầy đủ tất cả các nguyên vật liệu bao gói cần sử dụng cho một cỡ lô chuẩn, bao gồm số lượng, kích cỡ, dạng, mã tham chiếu đến tiêu chuẩn của nguyên vật liệu bao gói;

- Bản sao của mẫu bao bì in ấn trên đó thể hiện vị trí ghi số lô và hạn dùng;

- các thận trọng trong quá trình thực hiện, kể cả phải kiểm tra kỹ khu vực và thiết bị đóng gói nhằm đảm bảo đã dọn quang dây chuyền trước và sau khi thực hiện hoạt động đóng gói;

- mô tả thao tác đóng gói, bao gồm cả những thao tác phụ trợ quan trọng và máy móc thiết bị sử dụng;

- chi tiết những lần kiểm tra trong quá trình đóng gói, bao gồm hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn cho phép.

8.5.5. Hồ sơ lô đóng gói:

- Hồ sơ lô đóng gói lô cho mỗi lô hoặc một phần của lô đã chế biến phải được lưu giữ, trong đó phải ghi lại cả việc kiểm tra để đảm bảo máy móc, thiết bị và khu vực đóng gói không còn sản phẩm đóng gói trước đó, tài liệu, hoặc nguyên vật liệu không cần thiết cho thao tác đóng gói hiện tại, máy móc thiết bị đã sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng.

- Trong quá trình thực hiện việc đóng gói, phải ghi rõ các thông tin sau đây vào thời điểm thực hiện mỗi thao tác, ngày và tên người thực hiện và người chịu trách nhiệm:

+Tên sản phẩm, số lô, lượng bán thành phẩm chờ đóng gói, cũng như số lô và lượng thành phẩm dự kiến, lượng thành phẩm có được trong thực tế, và đối chiếu;

+ Ngày và giờ thực hiện thao tác đóng gói;

+ Tên người chịu trách nhiệm tiến hành các thao tác đóng gói;

+ Chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở các bước chính;

+ Các kiểm tra nhận dạng và kiểm tra việc tuân thủ theo hướng dẫn đóng gói, kể cả các kết quả kiểm tra trong quá trình đóng gói;

+ Chi tiết các thao tác đóng gói đã thực hiện, máy móc thiết bị và dây chuyền đóng gói đã sử dụng, và nếu cần, các hướng dẫn về việc bảo quản sản phẩm chưa đóng gói, hoặc hồ sơ ghi lại việc trả sản phẩm chưa đóng gói về khu vực bảo quản;

+ Lưu lại mẫu bao bì in sẵn, kể cả mẫu được duyệt để in, việc kiểm tra thường xuyên (nếu phù hợp) đối với số lô, ngày hết hạn và bất kỳ thông tin in thêm nào;

+ Ghi chú về bất kỳ sự cố đặc biệt nào, bao gồm chi tiết các sai lệch so với hướng dẫn đóng gói, có văn bản phê duyệt của người có thẩm quyền;

+ Số lượng và số tham khảo hay nhận dạng của tất cả bao bì in sẵn và bán thành phẩm đã xuất ra đóng gói, đã đóng gói, đã huỷ hoặc đã trả về kho, và số lượng sản phẩm có được để có thể đối chiếu đầy đủ.

8.6. Quy trình và hồ sơ ghi chép

8.6.1. Phải có các quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ ghi lại đối với mỗi thao tác đã tiến hành hoặc các kết luận đối với:

- Việc lắp đặt và thẩm định máy móc thiết bị;

- Các thiết bị phân tích và việc hiệu chuẩn thiết bị phân tích;

- Việc bảo dưỡng, làm vệ sinh và khử trùng;
- Các vấn đề nhân sự: bao gồm cả trình độ, đào tạo, trang phục và vệ sinh;
- Việc theo dõi môi trường;
- Việc kiểm soát côn trùng;
- Khiếu nại;
- Thu hồi;
- Những trường hợp bị trả lại.

8.6.2. Phải có quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ về việc tiếp nhận nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói sơ cấp hoặc bao bì có in ấn. Hồ sơ tiếp nhận phải có các thông tin:

- Tên nguyên vật liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;
- Tên nội bộ và/hoặc mã nguyên vật liệu nếu có;
- Ngày nhận;
- Tên nhà cung cấp, và nếu có thể, tên nhà sản xuất;
- Số lô hoặc số tham khảo của nhà sản xuất;
- Tổng khối lượng, và số thùng hàng đã nhận;
- Số lô quy định sau khi nhận;
- Bất kỳ nhận xét có liên quan nào khác (ví dụ tình trạng thùng hàng,...)

8.6.3. Phải có các quy trình thao tác chuẩn cho việc dán nhãn, biệt trữ, và bảo quản nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói và các nguyên vật liệu khác, nếu phù hợp.

8.6.4. Phải có quy trình thao tác chuẩn hướng việc lấy mẫu, trong đó chỉ rõ người được uỷ quyền lấy mẫu. Hướng dẫn lấy mẫu phải có các thông tin:

- Phương pháp lẫy mẫu và kế hoạch lấy mẫu;
- Dụng cụ lấy mẫu;
- Các thận trọng phải chú ý để tránh tạp nhiễm cho nguyên vật liệu hoặc làm mất phẩm chất nguyên vật liệu;
- Lượng mẫu cần lấy;
- Hướng dẫn việc chia nhỏ mẫu khi cần thiết;
- Loại bao bì dùng đựng mẫu và việc dán nhãn;
- Các thận trọng phải chú ý, đặc biệt đối với việc lấy mẫu nguyên vật liệu độc hại.

8.6.5. Phải xây dựng quy trình mô tả chi tiết hệ thống đánh số lô (mẻ) để đảm bảo mỗi lô sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hay thành phẩm đều được nhận dạng bằng một mã số đặc trưng riêng. Quy trình này phải đảm bảo:

- Việc đánh số lô áp dụng cho công đoạn chế biến và công đoạn đóng gói phải tương ứng với nhau.

- Không sử dụng trùng lặp cùng một số lô; điều này áp dụng cho cả việc tái chế;

8.6.6. Phải có quy trình hướng dẫn việc thẩm định, hiệu chuẩn, bảo dưỡng, sử dụng, vệ sinh cho mỗi loại thiết bị và dụng cụ, các quy trình này phải được để gần máy móc thiết bị. Việc thực hiện phải được lưu hồ sơ nêu rõ ngày tháng và tên người thực hiện những công việc đó.

8.6.7. Phải có quy trình duyệt xuất hoặc loại bỏ đối với nguyên vật liệu và sản phẩm, đặc biệt đối với việc xuất thành phẩm ra thị trường của người được uỷ quyền. Hồ sơ sổ sách về việc phân phối mỗi lô sản phẩm phải được lưu lại theo trật tự để đảm bảo truy tìm được khi cần thiết.

Chương IX
KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

9.1. Nguyên tắc

Kiểm tra chất lượng là một phần của GMP liên quan đến lấy mẫu, tiêu chuẩn chất lượng và thử nghiệm đồng thời cũng liên quan đến vấn đề tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình xét duyệt xuất xưởng sản phẩm để đảm bảo các phép thử liên quan cần thiết đã được thực hiện. Nguyên vật liệu không được xuất để sử dụng, sản phẩm không được bán hay cung cấp cho đến khi sản phẩm được đánh giá là đạt chất lượng. Kiểm tra chất lượng không chỉ bó hẹp trong các hoạt động của phòng thử nghiệm, mà bao gồm mọi quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm.

Mỗi nhà sản xuất đều phải có bộ phận kiểm tra chất lượng. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải độc lập với bộ phận sản xuất và các bộ phận khác. Các yêu cầu cơ bản của kiểm tra chất lượng bao gồm:

9.1.1.Phải có đủ trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt cho việc lấy mẫu, kiểm tra và thử nghiệm đối với các nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, thành phẩm và cho việc theo dõi điều kiện môi trường theo yêu cầu của GMP;

9.1.2.Việc lấy mẫu các nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian và thành phẩm phải được thực hiện bởi nhân viên được giao

nhiệm vụ lấy mẫu và phải tiến hành theo phương pháp đã được bộ phận kiểm tra chất lượng phê duyệt;

9.1.3. Các phương pháp phân tích phải được thẩm định;

9.1.4. Phải lưu hồ sơ ghi chép việc thực hiện tất cả các bước lấy mẫu, kiểm tra và thử nghiệm. Bất cứ sai lệch nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra;

9.1.5. Thành phẩm phải chứa các hoạt chất với thành phần và hàm lượng đúng như giấy phép lưu hành sản phẩm, đạt yêu cầu chất lượng quy định, được đóng trong bao bì phù hợp và dán nhãn đúng;

9.1.6. Phải lưu lại kết quả kiểm tra chất lượng; việc kiểm nghiệm các nguyên liệu, sản phẩm trung gian, và thành phẩm để chứng minh việc thực hiện theo đúng tiêu chuẩn chất lượng.

9.1.7. Không được bán hay cung cấp thuốc cổ truyền trước khi người được ủy quyền chứng nhận lô sản phẩm đạt yêu cầu chất lượng theo đúng giấy phép lưu hành sản phẩm. Việc đánh giá sản phẩm phải bao gồm cả việc rà soát và đánh giá các hồ sơ tài liệu về sản xuất có liên quan và việc đánh giá những sai lệch so với quy trình quy định;

9.1.8. Phải lưu đủ lượng mẫu của nguyên liệu ban đầu và thành phẩm để có mẫu kiểm nghiệm sau này nếu cần thiết; mẫu lưu thành phẩm phải được giữ trong bao bì đóng gói cuối cùng, ngoại trừ trường hợp bao bì đó có kích cỡ quá lớn, trong trường hợp đó có thể sử dụng bao bì đóng gói tương đương với hệ thống bao gói bán trên thị trường.

9.2. Quy định chung

9.2.1. Kiểm tra chất lượng bao gồm các hoạt động liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn, kiểm nghiệm, tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng để đảm bảo các việc thực hiện các phép thử cần thiết và chỉ xuất cho sử dụng các nguyên vật liệu và xuất xưởng các sản phẩm đã được đánh giá là đạt chất lượng.

9.2.2. Bộ phận kiểm tra và kiểm nghiệm thuốc cổ truyền và nguyên liệu làm thuốc cổ truyền phải được trang bị phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở, phải độc lập với các bộ phận khác và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ chuyên môn và kinh nghiệm phù hợp, người này có thể điều hành một hoặc nhiều phòng thí nghiệm.

9.2.3. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có đủ trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt để thực hiện việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm

nghiệm nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

9.2.4. Đối với các cơ sở sản xuất chưa thành lập được bộ phận kiểm nghiệm thuốc cổ truyền hoặc đã thành lập được bộ phận kiểm nghiệm thuốc cổ truyền nhưng chưa kiểm nghiệm được hết các chỉ tiêu chất lượng thì phải gửi mẫu vàký hợp đồng kiểm nghiệm thuốc cổ truyền đến các đơn vị có đủ điều kiện và có chức năng kiểm nghiệm thuốc cổ truyền để thực hiện. Các phiếu kiểm nghiệm phải được lưu trong hồ sơ của từng lô sản phẩm xuất xưởng.

9.2.5. Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền phải thực hiện việc kiểm nghiệm từng lô sản phẩm, chỉ khi đạt chất lượng theo tiêu chuẩn đã đăng ký mới được phép xuất xưởng.Việc đánh giá thành phẩm phải tính đến mọi yếu tố có liên quan, kể cả điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, hồ sơ sản xuất (kể cả hồ sơ đóng gói), việc tuân thủ các tiêu chuẩn của thành phẩm, và việc kiểm tra thành phẩm sau cùng.

9.2.6. Bộ phận kiểm tra chất lượng có thể thực hiện các nhiệm vụ khác như: xây dựng, thẩm định và thực hiện các quy trình kiểm tra chất lượng, bảo quản chất chuẩn, đảm bảo việc ghi nhãn chính xác cho bao bì chứa nguyên vật liệu và sản phẩm, đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của hoạt chất và sản phẩm, tham gia điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng sản phẩm, và tham gia giám sát môi trường. Tất cả các hoạt động này đều phải được thực hiện theo chức năng, nhiệm vụ được phân công bằng văn bản.

9.3. Nhân sự

9.3.1. Nhân viên kiểm tra chất lượng của bộ phận kiểm tra chất lượng phải có chuyên môn sâu về các sản phẩm thuốc cổ truyền để tiến hành các phép thử định tính, kiểm tra sự giả mạo, sự có mặt của nấm mốc, hoặc côn trùng, sự không đồng nhất của lô dược liệu. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có đủ nhân viên được đào tạo thích hợp, có chuyên môn và kinh nghiệm để hoàn thành công việc được giao.

9.3.2. Nhân viên bộ phận kiểm tra chất lượng phải được quyền vào khu vực sản xuất để lấy mẫu và điều tra khi cần thiết.

9.4. Cơ sở vật chất và trang thiết bị

9.4.1. Khu vực kiểm nghiệm, kiểm tra chất lượng thuốc cổ truyền phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Phòng kiểm tra chất lượng phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành tại đó và phải có diện tích đủ rộng để tránh sự nhầm lẫn, nhiễm chéo, và đủ để bảo quản mẫu, chất chuẩn, dung môi, thuốc cổ truyền thử và hồ sơ kiểm nghiệm.

9.4.2. Khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh phải cách biệt nhau và phải có riêng thiết bị xử lý không khí và các thiết bị khác.

9.4.3. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải được trang bị máy móc, thiết bị, dụng cụ thích hợp cho việc lấy mẫu, phân tích, hiệu chuẩn và xử lý dữ liệu. Các thiết bị phân tích phải phù hợp với phương pháp kiểm nghiệm và phải đáp ứng được yêu cầu kiểm tra chất lượng của đơn vị.

9.5. Lấy mẫu

9.5.1. Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu (nguyên liệu thô) phải được thực hiện bởi nhân viên có kinh nghiệm chuyên môn do nguyên liệu thô của thuốc cổ truyền là tổng hợp của các nguyên liệu tự nhiên và chứa nhiều yếu tố lai tạp. Mỗi lô hàng phải được xác định bởi các tài liệu lưu trữ riêng.

9.5.2. Việc lấy phải được thực hiện theo quy trình đã được phê duyệt và phải mô tả cụ thể về phương pháp lấy mẫu; các thiết bị được sử dụng; số lượng mẫu được lấy; hướng dẫn về việc phân chia mẫu; loại và điều kiện của bao bì đựng mẫu; nhận dạng các thùng nguyên liệu đã lấy mẫu; điều kiện bảo quản mẫu; hướng dẫn làm sạch và bảo quản các thiết bị lấy mẫu.

9.5.3. Việc lấy mẫu phải được thực hiện sao cho tránh được tạp nhiễm hoặc các tác động bất lợi khác ảnh hưởng đến chất lượng. Khi lấy mẫu phải có biện pháp để tránh gây tạp nhiễm hay nhầm lẫn cho nguyên vật liệu được lấy mẫu và cho những nguyên vật liệu khác. Tất cả dụng cụ lấy mẫu có tiếp xúc với nguyên vật liệu phải sạch. Những thùng hàng được lấy mẫu phải được đánh dấu và niêm phong lại cẩn thận sau khi lấy mẫu.

9.5.4. Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn ghi rõ các nội dung: tên mẫu, số lô, ngày lấy mẫu, số của thùng được lấy, số mẫu lấy, chữ ký của người lấy mẫu.

9.5.5. Mẫu lưu phải đại diện cho lô nguyên liệu hoặc thành phẩm được lấy, các mẫu khác cũng có thể được lấy để theo dõi các thời điểm quan trọng của một quá trình. (Như thời điểm bắt đầu hoặc kết thúc).

9.5.6. Mẫu lưu thành phẩm phải được giữ trong bao bì đóng gói cuối cùng và được lưu trữ theo các điều kiện khuyến cáo cho đến một năm sau ngày hết hạn dùng của sản phẩm.

9.6. Hồ sơ, tài liệu

9.6.1. Phòng kiểm nghiệm phải có sổ tay kiểm nghiệm viên, hồ sơ phân tích, các phiếu kiểm nghiệm/phân tích.

9.6.2. Phải xây dựng quy trình cho việc kiểm nghiệm nguyên vật liệu và sản phẩm ở mỗi công đoạn khác nhau trong quá trình sản xuất, trong đó mô tả phương pháp và thiết bị sử dụng. Phải ghi lại cả các phép thử đã tiến hành.

9.6.3. Hồ sơ phân tích phải có đầy đủ những thông tin về mẫu, phương pháp thử, kết quả phân tích. Hồ sơ phân tích phải được lưu vào hồ sơ kiểm nghiệm cùng với các kết quả phân tích và phải có các thông tin tối thiểu như sau:

- Tên nguyên vật liệu hay sản phẩm và dạng bào chế;

- Số lô và nhà sản xuất và/hoặc nhà cung cấp;

- Ngày nhận mẫu, người nhận mẫu; tình trạng mẫu khi nhận và trước khi phân tích;

- Tham chiếu tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm liên quan;

- Kết quả kiểm nghiệm, kể cả các nhận xét và tính toán, và tham chiếu tiêu chuẩn (giới hạn);

- Ngày và số tham chiếu của thử nghiệm;

- Chữ ký tắt của người thực hiện phép thử;

- Ngày tháng và chữ ký tắt của người xác minh phép thử và tính toán, nếu thích hợp;

- Một tuyên bố rõ ràng cho đạt hoặc loại (hoặc các quyết định khác về tình trạng) và ngày tháng và chữ ký của người được giao trách nhiệm.

9.6.4. Phiếu kiểm nghiệm/phân tích phải có chữ ký của người thử nghiệm và người giám sát và phải được lưu lại. Phiếu kiểm nghiệm/phân tích ít nhất phải có các thông tin sau: tên của nhà sản xuất nguyên liệu/thành phẩm và dạng bào chế; số lô, hạn dùng; tiêu chuẩn và phương pháp sử dụng; kết quả phép thử, bao gồm nhận xét, đánh giá, cách tính và thông tin của chất đối chiếu; ngày thử nghiệm, người thực hiện phép thử, người kiểm tra; kết luận về việc đạt hay không đạt và chữ ký của người quyết định.

9.6.5. Sổ tay kiểm nghiệm viên ghi lại các kết quả, các tính toán, số liệu và nhận xét có liên quan đến việc phân tích một mẫu. Sổ phải được đánh số trang và không được dùng bút chì để ghi chép, không được tẩy xoá, viết đè.

9.6.6. Tất cả các phép thử đối với mỗi nguyên vật liệu và sản phẩm phải tuân thủ theo các quy trình thử nghiệm đã được phê duyệt và phù hợp với hồ sơ đăng ký. Kết quả phải được lưu và được giám sát viên kiểm tra lại trước khi nguyên vật liệu hay sản phẩm được xuất hay bị loại.

9.6.7. Việc kiểm soát trong quá trình phải được thực hiện theo phương pháp đã phê duyệt và phải được lưu lại hồ sơ.

9.6.8. Phải cập nhật và lưu giữ tất cả các tiêu chuẩn chất lượng cần thiết cho công tác kiểm nghiệm, gồm có: Dược điển Việt Nam và các Dược điển nước ngoài, kể cả phụ lục, bản bổ sung và bản hiệu đính; các tiêu chuẩn chất lượng không có trong Dược điển; đối với những thuốc cổ truyền được kiểm nghiệm dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất; các phương pháp kiểm nghiệm không có trong Dược điển do phòng kiểm nghiệm nghiên cứu, ban hành.

9.6.9. Thay vì nhà sản xuất tiến hành kiểm nghiệm, có thể chấp nhận phiếu kiểm nghiệm của nhà cung cấp, với điều kiện nhà sản xuất phải xác định được độ tin cậy của các kiểm nghiệm của nhà cung cấp thông qua việc thẩm định kết quả kiểm nghiệm của nhà cung cấp theo định kỳ phù hợp và thông qua việc kiểm tra cơ sở thực tế để đánh giá năng lực của nhà cung cấp. Phiếu kiểm nghiệm phải là bản gốc (không phải bản chụp) hoặc nếu không thì phải đảm bảo về tính pháp lý của chúng. Phiếu kiểm nghiệm ít nhất phải có các thông tin sau: tên và địa chỉ của nhà cung cấp đã cấp phiếu; chữ ký của cán bộ có thẩm quyền; tên của nguyên liệu được kiểm nghiệm; số lô của nguyên liệu được kiểm nghiệm; tiêu chuẩn và phương pháp sử dụng; kết quả kiểm nghiệm; ngày kiểm nghiệm.

9.7. Theo dõi độ ổn định

9.7.1. Phải đánh giá và theo dõi sự ổn định của bán thành phẩm, sản phẩm trung gian và thành phẩm theo một chương trình thích hợp liên tục để phát hiện bất kỳ vấn đề nào có liên quan đến độ ổn định của thành phẩm với bao bì đang lưu hành trên thị trường.

Độ ổn định phải được xác định trước khi cho lưu hành sản phẩm và sau khi có những thay đổi đáng kể đối với quy trình sản xuất, máy móc thiết bị, nguyên vật liệu bao gói...

9.7.2. Phải xây dựng quy trình và thiết lập hồ sơ theo dõi độ ổn định của các thuốc cổ truyền do mình sản xuất. Phải thiết lập được ngày hết hạn và các tiêu chuẩn về tuổi thọ dựa trên cơ sở các thử nghiệm về độ ổn định liên quan đến điều kiện bảo quản. Các hồ sơ theo dõi độ ổn định của thuốc cổ truyền phải được lưu giữ.

9.7.3. Phải xây dựng và thực hiện một chương trình bằng văn bản cho việc xác định độ ổn định lâu dài, chương trình cần có các yếu tố như:

- Mô tả đầy đủ về thuốc cổ truyền được nghiên cứu độ ổn định;

- Bộ tiêu chí thử nghiệm đầy đủ và phương pháp thử nghiệm, có mô tả tất cả phép thử về hoạt lực, độ tinh khiết, các đặc tính vật lý và các dẫn chứng có trong hồ sơ tài liệu cho thấy những thử nghiệm này chứng minh được độ ổn định;

- Quy định có đủ số lượng lô nghiên cứu;

- Lịch thử nghiệm cho mỗi thuốc cổ truyền;
- Quy định điều kiện bảo quản đặc biệt;
- Quy định việc lưu đủ mẫu; và
- Tóm tắt tất cả các số liệu thu được, kể cả việc đánh giá và kết luận nghiên cứu.

Chương X
ĐÁNH GIÁ VÀ THẨM ĐỊNH

10.1. Cơ sở phải thực hiện công việc thẩm định để chứng minh rằng những khía cạnh quan trọng trong các thao tác cụ thể đều được kiểm soát. Việc thẩm định phải được thực hiện và lưu hồ sơ để đảm bảo:

- Nhà xưởng, khu vực phụ trợ, trang thiết bị và quy trình được thiết kế theo đúng như yêu cầu của GMP (thẩm định thiết kế hay DQ);

- Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị đã được xây dựng và lắp đặt theo đúng tiêu chuẩn thiết kế của chúng (thẩm định lắp đặt hay IQ);

- Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị hoạt động theo đúng tiêu chuẩn thiết kế của chúng (thẩm định vận hành hay OQ);

- Một quy trình cụ thể sẽ liên tục sản xuất ra một sản phẩm đáp ứng các tiêu chuẩn và đặc tính chất lượng định trước của nó (thẩm định quy trình hay PV, còn được gọi là thẩm định hiệu năng hay PQ).

10.2. Bất kỳ sự thay đổi đáng kể đối với nhà xưởng, cơ sở, trang thiết bị hay quy trình, có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm, dù trực tiếp hay gián tiếp, cũng đều phải được thẩm định.

10.3. Những yếu tố chủ yếu trong chương trình thẩm định của cơ sở, việc duy trì tình trạng thẩm định liên tục phải được thể hiện trong sổ tay chất lượng hoặc kế hoạch thẩm định gốc.

10.4. Phải xây dựng kế hoạch thẩm định ban đầu và rà soát hằng năm. Trách nhiệm thực hiện việc thẩm định phải được chỉ rõ. Kết quả thẩm định phải được lưu lại.

Chương XI
SẢN XUẤT VÀ KIỂM NGHIỆM THEO HỢP ĐỒNG

11.1. Nguyên tắc

Trong trường hợp thiếu phương tiện sản xuất và kiểm nghiệm, chủ sở hữu đăng ký sản phẩm có thể thực hiện việc sản xuất, kiểm nghiệm bởi các nhà sản xuất hợp đồng hoặc các phòng thí nghiệm khác. Việc sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng phải được xác định rõ ràng, thống nhất và có kiểm soát nhằm đảm bảo yêu cầu chất lượng của sản phẩm.

11.2. Quy định chung

11.2.1. Phải có một hợp đồng thỏa thuận bằng văn bản giữa hợp đồng Bên hợp đồng và Bên nhận thuê, trong đó thiết lập rõ ràng nhiệm vụ của mỗi bên. Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng được kiểm tra cơ sở của bên nhận hợp hợp đồng.

11.2.2. Tất cả kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, kể các những thay đổi dự kiến về kỹ thuật hoặc các kế hoạch khác, đều phải theo đúng với các yêu cầu đăng ký của sản phẩm và phải thống nhất giữa hai bên.

11.2.3. Trong trường hợp nhận hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, việc duyệt xuất hàng cuối cùng phải do người được ủy quyền thực hiện.

11.3. Bên hợp đồng

11.3.1. Bên hợp đồng phải có trách nhiệm đánh giá năng lực của bên nhận hợp đồng về khả năng thực hiện các công việc theo hợp đồng và đảm bảo các nguyên tắc GMP đã được tuân thủ thông qua hợp đồng.

11.3.2. Bên hợp đồng phải cung cấp cho bên nhận hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết để tiến hành các hoạt động theo hợp đồng một cách chính xác theo đúng giấy phép lưu hành và các quy định của luật pháp. Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng bên nhận hợp đồng nhận thức đầy đủ về mọi vấn đề liên quan đến sản phẩm, công việc có thể gây hại cho nhà xưởng, máy móc thiết bị, nhân viên, các nguyên vật liệu hoặc các sản phẩm khác.

11.3.3. Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng tất cả các sản phẩm và nguyên liệu cung cấp bởi các bên nhận hợp đồng đáp ứng theo các tiêu chuẩn của họ.

11.4. Bên nhận hợp đồng

11.4.1. Chỉ những cơ sở có giấy phép sản xuất mới được thực hiện việc sản xuất theo hợp đồng. Bên nhận hợp đồng có đầy đủ cơ sở, trang thiết bị, kiến thức và kinh nghiệm, và nhân viên có năng lực để thực hiện tốt các công việc theo yêu cầu của Bên thuê.

11.4.2. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo rằng tất cả các sản phẩm, nguyên liệu cung cấp cho mình phù hợp với mục đích sử dụng của chúng.

11.4.3. Bên nhận hợp đồng không được chuyển cho bên thứ ba công việc đã được giao cho mình theo hợp đồng đã ký khi chưa được bên hợp đồng đánh giá và chấp nhận kế hoạch đó. Việc thỏa thuận giữa Bên nhận hợp đồng và bất kỳ bên thứ ba phải đảm bảo các thông tin về sản xuất và kiểm nghiệmcung cấp cho bên thứ ba tương tự như đã thực hiện giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng.

11.4.4. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo không thực hiện các công việc gây ảnh hưởng xấu đến chất lượng của sản phẩm sản xuất và/hoặc kiểm nghiệm cho bên hợp đồng.

11.4.5. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo rằng không được phép xuất xưởng sản phẩm trước khi có xác nhận của người có thẩm quyền về việc sản phẩm phù hợp với tiêu chuẩn đã đăng ký.

11.5. Hợp đồng

11.5.1. Hợp đồng phải được lập giữa Bên hợp đồng và Bên nhận hợp đồng trong đó quy định cụ thể trách nhiệm của mỗi bên liên quan đến việc sản xuất và kiểm nghiệm của sản phẩm. Những khía cạnh kỹ thuật của hợp đồng phải do những người có thẩm quyền với đủ kiến thức phù hợp về công nghệ dược, kiểm nghiệm dược phẩm và về GMP soạn thảo.

11.5.2. Bản hợp đồng phải nêu rõ ngườiđược uỷ quyền thực hiện trách nhiệm trong việc phê duyệt xuất xưởng mỗi lô sản phẩm để đảm bảo rằng mỗi lô hàng đã được sản xuất và được kiểm nghiệm đúng theohồ sơ đăng ký.

11.5.3. Hợp đồng phải ghi rõ ai chịu trách nhiệm thu mua nguyên liệu, kiểm nghiệm và xuất nguyên liệu, thực hiện sản xuất và kiểm tra chất lượng, bao gồm cả kiểm soát trong quá trình sản xuất, và những người có trách nhiệm lấy mẫu và kiểm nghiệm. Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, bản hợp đồng phải nêu rõ việc bên nhận hợp đồng có lấy mẫu tại cơ sở của nhà sản xuất hay không.

11.5.4. Bên hợp đồng lưu đầy đủ các hồ sơ liên quan (kiểm nghiệm, sản xuất, phân phối) và mẫu lưu. Bất cứ vấn đề nào có liên quan tới việc đánh giá chất lượng của một sản phẩm bị khiếu nại hoặc nghi ngờ có sai hỏng phải đề cập đến trong quy trình xử lý sai hỏng/thu hồi của bên hợp đồng và phải được lưu hồ sơ.

11.5.5. Hợp đồng phải mô tả việc xử lý nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm nếu chúng bị loại bỏ bao gồm quy trình xử lý khi việc kiểm nghiệm theo hợp đồng cho thấy sản phẩm kiểm nghiệm không đạt tiêu chuẩn.

Chương XII
KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM

12.1. Khiếu nại về sản phẩm

Nguyên tắc:

Tất cả các khiếu nại và các thông tin khác liên quan đến sản phẩm có khả năng bị sai hỏng đều phải được xem xét theo các quy trình bằng văn bản và phải có biện pháp khắc phục.

Quy định chung:

12.1.1. Cơ sở phải xây dựng các quy trình bằng văn bản để xử lý tất cả các vấn đề về khiếu nại đối với sản phẩm, bao gồm cả việc thu hồi kịp thời trong trường hợp cần thiết. Việc xử lý, chuyển tiếp, xem xét và đánh giá những khiếu nại về sản phẩm do cơ sở sản xuất phải được thực hiện bởi người chịu trách nhiệm được phân công bằng văn bản với đội ngũ nhân viên phù hợp để hỗ trợ thực hiện.

Bất kỳ khiếu nại nào liên quan đến sản phẩm bị sai hỏng phải được lập thành hồ sơ với đầy đủ các chi tiết và giấy tờ gốc, và phải được điều tra thấu đáo và có sự tham gia của người chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng.

12.1.2. Phải tiến hành kiểm tra các lô khi phát hiện và nghi ngờ ở một lô khác để xác định xem chúng có bị sai hỏng tương tự không, đặc biệt phải kiểm tra các lô có sử dụng sản phẩm tái chế từ lô có sai sót. Trong quá trình xem xét phải đặc biệt lưu ý xác định xem khiếu nại nhận được liên quan đến sản phẩm bị giả mạo không.

12.1.3. Phải ghi chép và lưu giữ đầy đủ hồ sơ xử lý khiếu nại sản phẩm trong khoảng thời gian theo hạn sử dụng của lô thuốc cổ truyền bị khiếu nại. Hồ sơ phải bao gồm tất cả các quyết định và biện pháp thực hiện liên quan đến khiếu nại và tham chiếu tới hồ sơ lô tương ứng.

12.1.4. Phải thường xuyên rà soát hồ sơ về khiếu nại để tìm ra dấu hiệu của những vấn đề đặc biệt hoặc việc lặp lại các sai sót có thể dẫn đến việc thu hồi sản phẩm đã lưu hành.

12.1.5. Trong trường hợp lỗi do sản xuất, sản phẩm mất phẩm chất, bị làm giả hoặc bất kỳ vấn đề chất lượng nghiêm trọng nào, phải thông báo kịp thời cho cơ quan quản lý.

12.1.6. Các phản ánh liên quan đến phản ứng có hại của thuốc cổ truyền từ việc sử dụng các sản phẩm phải được điều tra và ghi chép kỹ lưỡng. Các báo cáo về phản ứng có hại nghiêm trọng phải báo ngay cho cơ quan quản lý.

12.2. Thu hồi sản phẩm

Nguyên tắc:

Phải có hệ thống để thu hồi nhanh chóng và hiệu quả các sản phẩm có nghi ngờ hoặc sản phẩm bị lỗi trên thị trường.

Quy định chung:

12.2.1. Cơ sở phải xây dựng các quy trình bằng văn bản và thường xuyên phải rà soát cập nhật để đảm bảo xử lý việc thu hồi sản phẩmvà phải quy định người có thẩm quyền quyết định thu hồi một sản phẩm. Các hoạt động thu hồi phải được triển khai nhanh chóng đến tất cả các kênh trong hệ thống phân phối.

12.2.2. Việc thu hồi phải được thực hiện bởi người chịu trách nhiệm thực hiện và điều phối việc thu hồi với đội ngũ nhân viên phù hợp để xử lý tất cả các khía cạnh của việc thu hồi với mức độ khẩn cấp. Người chịu trách nhiệm phải được phân công bằng văn bản của người có thẩm quyền vàphải độc lập với đơn vị bán hàng và tiếp thị.

12.2.3. Phải có sẵn để cung cấp cho người chịu trách nhiệm thu hồi các hồ sơ phân phối bao gồm các thông tin về tên của từng sản phẩm và dạng bào chế, số lượng từng mặt hàng, số lô, số và ngày đơn giao hàng, số lượng từng mặt hàng, danh sách khách hàng bán buôn, các khách hàng được cung cấp trực tiếp (với địa chỉ, điện thoại và / hoặc số fax trong và ngoài giờ làm việc, lô và số lượng giao nhận) để phục vụ cho việc tiến hành thu hồi sản phẩm nhanh chóng, chính xác và hiệu quả.

12.2.4. Sản phẩm thu hồi phải được bảo quản riêng biệt tại nơi an toàn để tránh việc đưa sản phẩm thu hồi vào tái lưu thông, sử dụng trong khi chờ đợi quyết định xử lý.

12.2.5. Phải lập và lưu giữ hồ sơ và báo cáo về thu hồi sản phẩm bao gồm cả diễn biến, kết quả của việc thu hồi sản phẩm bao gồm sự đối chiếu giữa số lượng cung cấp và số lượng thu hồi được. Phải tiến hành đánh giá thường xuyên tính hiệu quả của việc thu hồi.

12.3. Sản phẩm bị trả lại

Nguyên tắc:

Tất cả các sản phẩm bị trả lại đều được tiếp nhận bảo quản đúng yêu cầu về bảo quản và được xem xét theo các quy trình bằng văn bản đến khi có quyết định tái sử dụng hay loại bỏ.

Quy định chung:

12.3.1. Cơ sở phải lập hồ sơ theo dõi và xây dựng các quy trình bằng văn bản để tiếp nhận và xử lý các sản phẩm bị trả lại. Hồ sơ các sản phẩm bị trả lại được lưu trữ bao gồm các nội dung: tên và hàm lượng của sản phẩm, dạng bào chế, số lô, lý do trả về, chất lượng của sản phẩm trả về, ngày trả về.

12.3.2. Các sản phẩm bị trả về phải được nhận diện rõ và bảo quản tại khu vực cách ly để ngăn ngừa việc tái phân phối cho tới khi có quyết định về biện pháp xử lý. Điều kiện bảo quản áp dụng cho thuốc cổ truyền bị loại bỏ hoặc trả về phải được duy trì trong suốt quá trình bảo quản và vận chuyển cho tới khi có quyết định sau cùng.

12.3.3. Việc đánh giá và đưa ra quyết định về xử lý thuốc cổ truyền loại bỏ, thuốc cổ truyền trả về phải được thực hiện bởi một người được phân công bằng văn bản của người có thẩm quyền. Khi tiến hành đánh giá, phải tính đến tính chất của sản phẩm bị trả lại, các điều kiện bảo quản đặc biệt, điều kiện và lai lịch cũng như thời gian kể từ khi xuất bán sản phẩm đó.

12.3.4. Các sản phẩm trả lại chỉ được đưa trở về khu hàng để bán khi: sản phẩm còn nằm trong bao bì gốc chưa mở và trong điều kiện tốt; đảm bảo sản phẩm đã được bảo quản và xử lý trong các điều kiện phù hợp; hạn sử dụng còn lại đảm bảo đúng quy định; sản phẩm đã được kiểm tra và đánh giá bởi người có thẩm quyền.

12.3.5. Khi có bất kỳ nghi ngờ nào về chất lượng của sản phẩm thì không được tái xuất hay tái sử dụng sản phẩm đó.

Chương XIII
TỰ THANH TRA

13.1. Nguyên tắc

Tự thanh tra phải là một phần trong hệ thống bảo đảm chất lượng nhằm phát hiện các tồn tại, khiếm khuyết của hệ thống đảm bảo chất lượng và đưa ra các biện pháp khắc phục cần thiết. Cơ sở phải tiến hành tự thanh tra để đánh giá tình trạng và mức độ đáp ứng việc tuân thủ của nhà sản xuất theo các nguyên tắc tiêu chuẩn GMP.

13.2. Quy định chung

13.2.1. Phải thành lập Ban tự thanh tra được Lãnh đạo cơ sở phê duyệt gồm những người có năng lực để thực hiện việc tự thanh tra. Thành viên của Ban tự thanh tra có thể là thanh tra độc lập bên ngoài.

13.2.2. Phải xây dựng kế hoạch tự thanh tra. Việc tự thanh tra tùy thuộc vào nhu cầu của từng cơ sở nhưng ít nhất phải thực hiện hằng năm. Việc tự thanh tra phải được tiến hành một cách độc lập và chi tiết.

13.2.3. Ban tự thanh tra phải thực hiện việc thanh tra tất cảcác hoạt động để duy trì việc tuân thủ nghiêm ngặt và kiểm soát chặt chẽ tất cả các quy trình, quy định tại cơ sở.

13.2.4. Hồ sơ tự thanh tra phải được lưu đầy đủ. Báo cáo tự thanh tra phải bao gồm các ghi nhận trong quá trình tự thanh tra và đề xuất các biện pháp khắc phục. Phải có chương trình khắc phục các tồn tại được phát hiện và các biện pháp thực hiện. Phải đánh giá kiểm tra những hành động sửa chữa và phải ghi vào hồ sơ.

Phụ lục VII

NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT VỊ THUỐC CỔ TRUYỀN

(Kèm theo Thông tư số /2025/TT-BYT ngày tháng năm 2025 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Chương I CHẤT LƯỢNG DƯỢC LIỆU VÀ NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU.....2

Chương II NHÂN SỰ VÀ ĐÀO TẠO.....2

Chương III CƠ SỞ VẬT CHẤT.....3

Chương IV TRANG THIẾT BỊ SẢN XUẤT.....5

Chương V VỆ SINH VÀ ĐIỀU KIỆN VỆ SINH.....6

Chương VI HỒ SƠ TÀI LIỆU.....7

Chương VII SẢN XUẤT VÀ KIỂM SOÁT TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT.....9

Chương VIII KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG.....11

Chương IX KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM TẠI CƠ SỞ.....14

Chương X HOẠT ĐỘNG TỰ THANH TRA TẠI CƠ SỞ.....15

Chương I
CHẤT LƯỢNG DƯỢC LIỆU VÀ NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU

1.1. Tất cả các dược liệu, nguyên liệu ban đầu đưa vào sản xuất phải được kiểm soát chất lượng đạt đủ tiêu chuẩn làm thuốc, chỉ khi đáp ứng các tiêu chí kiểm soát và phù hợp với các quy định có liên quan của pháp luật mới được đưa vào sản xuất.

1.2. Tất cả các dược liệu trong cơ sở phải được cung cấp bởi các cơ sở có đủ điều kiện kinh doanh dược liệu, vị thuốc cổ truyền, có nguồn gốc xuất xứ rõ ràng theo quy định về quản lý chất lượng dược liệu, thuốc cổ truyền của Bộ Y tế.

1.3. Cơ sở phải có sẵn lưu đủ các mẫu dược liệu, nguyên liệu ban đầu để đối chiếu và sử dụng trong các thử nghiệm so sánh: kiểm tra bằng cảm quan, bằng kính hiển vi, và bằng các phương pháp hoá học khác nhau. Phải có hồ sơ lưu lại ghi lại kết quả kiểm soát và kiểm tra, kiểm nghiệm dược liệu, nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

Chương II
NHÂN SỰ VÀ ĐÀO TẠO

2.1. Nhân sự

2.1.1. Cơ sở phải có đủ nhân viên có trình độ để thực hiện các công việc thuộc phạm vi trách nhiệm của nhà sản xuất. Phải xác định rõ trách nhiệm cá nhân, trách nhiệm này phải được các cá nhân có liên quan hiểu rõ và được ghi trong bản mô tả công việc của cơ sở.

2.1.2. Người phụ trách về chuyên môn và người phụ trách đảm bảo chất lượng vị thuốc cổ truyền của cơ sở phải có trình độ và chứng chỉ hành nghề phù hợp với loại hình kinh doanh.

2.1.3. Cơ sở phải có đủ nhân viên có trình độ và kinh nghiệm trong sản xuất vị thuốc cổ truyền phù hợp cho các bộ phận sản xuất và phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở.

2.1.4. Phụ trách các bộ phận sản xuất, kiểm tra, kiểm soát chất lượng, kho bảo quản phải có kiến thức, chuyên môn về thuốc cổ truyền.

2.1.5. Người trực tiếp tham gia sản xuất vị thuốc cổ truyền phải có trình độ từ dược tá trở lên và được thường xuyên tập huấn, cập nhật kiến thức chuyên môn về sản xuất vị thuốc cổ truyền.

2.2. Đào tạo

2.2.1. Nhân viên làm việc ở bộ phận sản xuất, kiểm tra, kiểm soát chất lượng và bảo quản vị thuốc cổ truyền (kể cả nhân viên làm kỹ thuật, bảo dưỡng và làm vệ sinh) và những nhân viên khác phải được đào tạo về chuyên môn, kỹ thuật và việc tuân thủ các quy trình thao tác chuẩn đối với các hoạt động liên quan. Hồ sơ đào tạo phải được lưu lại.

2.2.2. Nhân sự chủ chốt (trưởng bộ phận sản xuất, kiểm tra, kiểm soát chất lượng, bảo quản thuốc) phải có chứng chỉ đào tạo về GMP cho vị thuốc cổ truyền và kinh nghiệm thực tế trong sản xuất vị thuốc cổ truyền.

Chương III
CƠ SỞ VẬT CHẤT

3.1. Quy định chung

3.1.1. Nhà xưởng của cơ sở phải có vị trí, được thiết kế, xây dựng, sửa chữa và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác trong quá trình sản xuất và phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở. Khu vực sản xuất, khu vực hành chính, sinh hoạt được bố trí hợp lý và tách biệt lẫn nhau.

3.1.2. Nhà xưởng phải bảo đảm phòng chống được sự xâm nhập của côn trùng, các loài gặm nhấm và các động vật khác, phải có biện pháp ngăn ngừa khả năng lan truyền các vi sinh vật theo vào cùng dược liệu và ngăn ngừa sự nhiễm chéo.

3.1.3. Nhà xưởng phải sạch sẽ, khô ráo, đủ ánh sáng, duy trì ở điều kiện nhiệt độ, độ ẩm phù hợp. Việc theo dõi phải được lưu lại.

3.1.4. Trần, tường, mái nhà xưởng kho phải được thiết kế, xây dựng chắc chắn, thông thoáng, tránh được các ảnh hưởng của thời tiết như nắng, mưa, bão lụt.

3.1.5. Trường hợp có xưởng sản xuất hoặc kho lưu trữ bên ngoài cơ sở hoặc không nằm trong thiết kế thì phải được thẩm định theo quy định.

3.2. Khu vực bảo quản

3.2.1. Khu vực bảo quản phải đủ rộng, phù hợp với quy mô sản xuất, phải có các kho bảo quản riêng biệt, bao gồm: nguyên liệu là dược liệu tươi (nếu có); nguyên liệu dược liệu đã sơ chế, nguyên liệu bao gói, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm bị loại bỏ, bị trả về hay sản phẩm bị thu hồi. Dược liệu có chứa tinh dầu phải bảo quản khu vực riêng biệt, nhiệt độ phù hợp.

3.2.2. Khu vực bảo quản dược liệu, vị thuốc cổ truyền phải đáp ứng điều kiện vệ sinh, nhiệt độ, đổ ẩm và các trang thiết bị theo nguyên tắc "Thực hành tốt bảo quản dược liệu, vị thuốc cổ truyền".

3.3. Khu vực sản xuất

3.3.1. Nhà xưởng phải được thiết kế, bố trí các phòng sản xuất đảm bảo nguyên tắc một chiều đối với việc di chuyển của nhân viên và lưu chuyển của nguyên liệu, sản phẩm, rác thải nhằm mục đích ngăn ngừa lẫn lộn và/hoặc nhiễm chéo. Dựa trên quy trình sản xuất để bố trí các khu vực sản xuất. Khu vực sản xuất phải phù hợp với quy mô sản xuất, bảo đảm các thao tác sản xuất ở cùng một khu sản xuất không gây cản trở lẫn nhau hoặc không gây cản trở cho khu vực sản xuất lân cận. Việc sản xuất vị thuốc cổ truyền có chứa dược liệu độc thì phải kiểm soát và giám sát chặt chẽ từ nguyên liệu ban đầu đến khi xuất xưởng.

3.3.2. Nhà xưởng phải có hệ thống thiết bị chiếu sáng được thiết kế và lắp đặt đầy đủ bảo đảm các công việc được tiến hành chính xác. Phải bảo đảm gọn gàng, sạch sẽ, được bảo trì, bảo dưỡng ở tình trạng tốt và phải được làm vệ sinh và tẩy trùng theo các quy trình chi tiết bằng văn bản, phải lưu hồ sơ về quá trình vệ sinh đối với từng lô sản xuất.

3.3.3. Phải có các khu vực riêng để xử lý, sơ chế dược liệu. Khu vực sơ chế dược liệu bao gồm các khu vực: loại bỏ tạp chất; ngâm, ủ; rửa; cắt; thái; sấy khô và xử lý khác. Các khu vực phải có sự ngăn cách vật lý để tránh bụi bẩn, lẫn tạp. Nơi rửa dược liệu, sân phơi hoặc sấy khô dược liệu theo yêu cầu và quy mô của cơ sở.

3.3.4. Khu vực phơi, sấy, hong dược liệu phải đảm bảo thông thoáng, có biện pháp chống sự xâm nhập của côn trùng và chim, chuột, thú nuôi, phải được trang bị đầy đủ giá, kệ và các thiết bị làm khô khác.

Không được phơi dược liệu trực tiếp trên nền đất không che phủ. Nếu dùng bề mặt bê tông hay xi măng để phơi thì phải đặt dược liệu trên tấm trải thích hợp bảo đảm vệ sinh và không gây độc hại;

3.3.5. Khu vực phức chế dược liệu, bao gồm các khu vực: tẩm, ủ; sao; nấu. Các khu vực phải tách biệt nhau để tránh bụi bẩn, lẫn tạp. Khu vực sao; nấu phải có hệ thống xử lý không khí, tránh ô nhiễm, ảnh hưởng khói bụi. Thiết bị sao, nấu phải đặt vị trí phù hợp để tránh nguy hiểm khi thao tác sản xuất.

3.3.5. Khu vực biệt trữ bán thành phẩm phẩm được bố trí sắp xếp riêng biệt để tránh sự nhầm lẫn.

3.3.6. Khu vực sản xuất phải dễ vệ sinh, thông thoáng, bảo đảm an toàn vệ sinh và thao tác thuận lợi, không phát sinh nấm mốc. Trường hợp thực hiện một

thao tác của nhiều loại dược liệu khác nhau trong cùng một không gian thì phải có biện pháp cách ly để phòng chống lẫn tạp.

3.3.7. Khu vực sản xuất có hệ thống nước sạch chảy liên tục đạt tiêu chuẩn tối thiểu nước sinh hoạt để xử lý dược liệu đảm bảo tiêu chuẩn vệ sinh. Nước đã sử dụng rửa dược liệu không được tái sử dụng để rửa dược liệu khác.

3.4. Khu vực kiểm tra, kiểm soát chất lượng

a) Cơ sở phải đầu tư xây dựng bộ phận kiểm tra, kiểm soát chất lượng vị thuốc cổ truyền phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở.

b) Khu vực kiểm tra, kiểm soát chất lượng phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Phòng kiểm tra chất lượng phải được thiết kế phù hợp để tránh sự lẫn lộn, nhiễm chéo, và phải có khu vực bảo quản mẫu, chất chuẩn, dung môi, thuốc thử và hồ sơ kiểm soát, kiểm nghiệm.

c) Khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh (nếu có) phải cách biệt nhau và phải có riêng thiết bị xử lý không khí và các thiết bị khác.

3.5. Hệ thống phụ trợ

3.5.1. Hệ thống xử lý nước thải, khí thải và chất thải

a) Cơ sở phải có biện pháp xử lý nước thải, khí thải và xử lý các chất phế thải, phế liệu thích hợp trong quá trình sản xuất, đảm bảo an toàn và vệ sinh và đáp ứng các quy định về vệ sinh môi trường;

b) Khuyến khích cơ sở đầu tư xây dựng hệ thống xử lý, chất phế thải, phế liệu phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở, đảm bảo an toàn và vệ sinh.

c) Đối với việc sản xuất vị thuốc cổ truyền có chứa dược liệu có độc tính thì phải có biện pháp đặc thù về xử lý nước thải, khí thải, chất thải và bao bì đóng gói để bảo đảm an toàn cho người lao động và môi trường xung quanh.

3.5.2. Hệ thống xử lý không khí:

a) Phải có hệ thống xử lý không khí trong các khu vực sản xuất để tránh khói, bụi phát tán, ô nhiễm môi trường.

b) Đối với những quy trình dễ sinh bụi như: loại tạp chất, thái phiến, xay bột... phải lắp các thiết bị hút bụi, xả gió để tránh bụi phát tán, chống ô nhiễm.

c) Phải định kỳ bảo trì, bảo dưỡng hệ thống xử lý không khí, việc bảo trì, bảo dưỡng phải được ghi lại.

3.5.3. Hệ thống phòng cháy, chữa cháy

Cơ sở phải trang bị đủ dụng cụ, thiết bị phòng cháy, chữa cháy và có phương án phòng cháy, chữa cháy được cơ quan phòng cháy chữa cháy phê duyệt; Các thiết bị, dụng cụ phòng cháy chữa cháy phải luôn duy trì còn hiệu lực.

Chương IV
TRANG THIẾT BỊ SẢN XUẤT

4.1. Cơ sở phải được trang bị đủ các thiết bị phù hợp với quy trình, phương pháp chế biến, sản xuất của từng loại dược liệu, vị thuốc cổ truyền. Các thiết bị này phải đáp ứng yêu cầu về thông số kỹ thuật và nhu cầu sản xuất của cơ sở.

4.2. Các thiết bị sản xuất phải được thiết kế, lựa chọn, chế tạo, bố trí lắp đặt và bảo dưỡng thích hợp bảo đảm thuận lợi, an toàn khi vận hành, dễ làm vệ sinh và bảo dưỡng; đảm bảo tránh được sự nhiễm chéo, tích tụ bụi và bẩn, tránh được các tác động bất lợi ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.

4.3. Cân và các thiết bị đo lường sử dụng trong hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng phải có khoảng đo và độ chính xác phù hợp, được hiệu chuẩn theo quy định, kiểm tra và ghi chép định kỳ, thường xuyên, được bảo trì hợp lý. Việc hiệu chuẩn, kiểm tra và bảo trì phải được tiến hành đầy đủ và kết quả phải được ghi chép và lưu giữ.

4.4. Phải có các quy trình hướng dẫn việc vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ và bảo đảm các quy trình này được tuân thủ đầy đủ.

4.5. Máy và trang thiết bị hỏng, không sử dụng phải được chuyển ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không chuyển ra ngoài được, phải đánh dấu hoặc dán nhãn ghi rõ là đã hỏng, đề phòng vô ý sử dụng.

Chương V
VỆ SINH VÀ ĐIỀU KIỆN VỆ SINH

5.1. Quy định chung

5.1.1. Cơ sở phải thực hiện các nguyên tắc bảo đảm vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân trong suốt quá trình sản xuất, bao gồm việc vệ sinh nhà xưởng, vệ sinh cá nhân, vệ sinh máy, thiết bị và dụng cụ, nguyên liệu bao gói, bao bì.

5.1.2. Cơ sở phải xây dựng và ban hành các tiêu chuẩn cho việc kiểm tra vệ sinh trong sản xuất; Tiêu chuẩn về trang phục làm việc; Cách thức kiểm tra điều kiện sức khoẻ của nhân viên; Cách thức rửa tay và sát trùng.

5.2. Vệ sinh cá nhân

5.2.1. Cơ sở phải có biện pháp bảo đảm các nhân viên tuân thủ các quy định về vệ sinh cá nhân phù hợp với các yêu cầu sản xuất.

5.2.2. Nhân viên phải được trang bị các dụng cụ bảo hộ lao động thích hợp như găng tay, mũ và quần áo bảo hộ lao động, khẩu trang, giày, dép phù

hợp cho từng công đoạn sản xuất. Nhân viên vào khu vực sản xuất phải sử dụng đồ bảo hộ lao động, rửa tay và có biện pháp bảo vệ nhân viên tránh tiếp xúc trực tiếp với các chất độc hại, các dược liệu có khả năng gây dị ứng.

5.2.3. Không được phép hút thuốc, ăn uống, để cây tươi, thực phẩm, đồ uống thuốc chữa bệnh và các đồ dùng cá nhân trong khu vực sản xuất, phòng kiểm tra chất lượng và khu vực bảo quản, hoặc trong các khu vực khác có thể gây ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm. Khu vực vệ sinh cá nhân và giải lao phải tách biệt khỏi các khu vực sản xuất hoặc kiểm nghiệm. Phòng thay và giữ quần áo, khu vực tắm rửa vệ sinh phải phù hợp với số người sử dụng.

5.2.4. Những người đang có bệnh lây nhiễm, bệnh ngoài da, vết thương hở thì không được trực tiếp tham gia sản xuất hoặc tiếp xúc trực tiếp với dược liệu, vị thuốc cổ truyền.

5.3. Vệ sinh nhà xưởng

5.3.1. Cơ sở phải xây dựng quy trình và phương pháp vệ sinh nhà xưởng và thiết bị.

5.3.2. Phải có biện pháp xử lý thường xuyên chất thải từ bộ phận sản xuất để bảo đảm vệ sinh cho khu vực này, thiết bị đựng chất thải phải được đánh dấu rõ ràng, phải đổ và vệ sinh thường xuyên, tối thiểu 01 ngày 01 lần.

5.4. Vệ sinh thiết bị

5.4.1. Phải có các quy trình thao tác chuẩn hướng dẫn việc vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ sản xuất, trong đó chỉ rõ: việc phân công trách nhiệm người làm vệ sinh; lịch trình xác định việc vệ sinh, bảo dưỡng thiết bị; phương pháp tiến hành; các thiết bị và nguyên vật liệu được sử dụng; hướng dẫn việc bảo quản các thiết bị đã được vệ sinh sạch khỏi bị bụi, bẩn; kiểm soát tình trạng vệ sinh thiết bị trước khi sử dụng. Các quy trình này phải được tuân thủ đầy đủ.

5.4.2. Các thiết bị và dụng cụ phải được làm sạch cả bên trong và bên ngoài sau khi sử dụng theo các quy trình đã phê duyệt. Phải có hồ sơ ghi lại việc thực hiện vệ sinh, kiểm tra sau khi vệ sinh và trước khi sử dụng. Phải có nhãn nhận diện tình trạng thiết bị đã sạch, được phép sử dụng.

5.4.3. Phải bố trí khu vực để làm vệ sinh và lưu trữ các thiết bị, dụng cụ vệ sinh.

5.4.4. Hồ sơ về việc vệ sinh và việc kiểm tra trước khi sử dụng phải được duy trì.

Chương VI
HỒ SƠ TÀI LIỆU

6.1. Hệ thống hồ sơ tài liệu

Cơ sở phải thiết lập hệ thống hồ sơ tài liệu bao gồm sổ tay chất lượng, các tiêu chuẩn, quy trình và quy định phù hợp cho tất cả các hoạt động tại cơ sở. Các mẫu hồ sơ, tài liệu phải thường xuyên cập nhật mới theo quy định. Việc xây dựng, chỉnh sửa, thay đổi và bãi bỏ các hồ sơ, tài liệu phải thực hiện theo chế độ và quy trình quản lý riêng.

6.2. Nhãn

6.2.1. Nhãn dùng cho bao bì, máy, thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng và phải theo mẫu chung thống nhất của cơ sở, đáp ứng theo quy định về ghi nhãn thuốc và nguyên liệu làm thuốc.

6.2.2. Tất cả dược liệu, vị thuốc cổ truyền đều phải được nhận dạng và dán nhãn theo quy định về ghi nhãn thuốc và nguyên liệu làm thuốc của Bộ Y tế. Cơ sở phải thiết kế hệ thống nhãn để nhận dạng đối với các loại dược liệu khác nhau, như: dược liệu chờ kiểm nhập, dược liệu đạt chất lượng, vị thuốc cổ truyền đạt chất lượng… Đối với nhãn nhận diện dược liệu, vị thuốc cổ truyền đạt chất lượng thì phải thông qua báo kiểm nghiệm của bộ phận kiểm tra chất lượng trước khi sử dụng.

6.2.3. Việc lưu giữ, cấp phát nhãn phải được bảo quản ở khu vực riêng, do nhân viên chuyên trách theo dõi và quản lý. Hồ sơ, tài liệu theo dõi, quản lý cấp, phát nhãn phải được lưu trữ theo quy định.

6.3. Hồ sơ về tiêu chuẩn chất lượng

6.3.1. Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu và bao bì đóng gói:

a) Tiêu chuẩn đối với dược liệu là nguyên liệu ban đầu phải đạt tiêu chuẩn theo quy định về quản lý chất lượng dược liệu của Bộ Y tế;

b) Bao bì tiếp xúc trực tiếp với vị thuốc cổ truyền phải đạt tiêu chuẩn theo các quy định hiện hành của Bộ Y tế.

6.3.2. Tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

Phải có hồ sơ về tiêu chuẩn và hồ sơ thử nghiệm đối với các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.

6.3.3. Tiêu chuẩn thành phẩm

Phải đạt tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký lưu hành với Bộ Y tế. Cơ sở phải có hồ sơ theo dõi các đợt kiểm nghiệm, kiểm tra chất lượng của vị thuốc cổ truyền.

6.4. Hồ sơ lô sản xuất

6.4.1. Hồ sơ cho mỗi lô sản xuất trong đó phải bao gồm đầy đủ các nội dung: Kế hoạch và Quyết định sản xuất; tên, khối lượng của sản phẩm; ngày chế biến; số lô, mẻ; công thức đầy đủ của lô/mẻ; mã số thiết bị sản xuất; các quy trình thao tác chuẩn của từng công đoạn chế biến đã tiến hành (SOPs); các quy trình thao thác chuẩn về vận hành và vệ sinh nhà xưởng, thiết bị chính được sử dụng; tất cả các mẫu, kết quả kiểm tra trong quá trình chế biến, kết quả kiểm tra điều kiện môi trường, kiểm tra thiết bị trước khi bắt đầu và trong quá trình chế biến, đóng gói và lưu mẫu nhãn trên bao bì cuối cùng; ghi chép về tình trạng các trang thiết bị, máy móc và nguyên liệu trước khi sản xuất; ghi chép về những vấn đề đặc thù, bất thường và những sai lệch trong quy trình sản xuất sau khi bộ phận kiểm soát chất lượng thông qua và phê duyệt.

6.4.2. Đối với công đoạn sản xuất, chế biến phải có hồ sơ cho tất cả nguyên liệu, phụ liệu được sử dụng; các quy trình thao tác chuẩn (SOPs); mỗi lô và/hoặc mỗi mẻ chế biến và phân phối; các thiết bị, bao gồm cả việc vận hành, vệ sinh, bảo dưỡng và thẩm định; hồ sơ cho công tác vệ sinh, bảo dưỡng và kiểm soát môi trường của khu vực chế biến.

6.4.3. Tất cả hồ sơ phải được ghi rõ thời gian và được người chịu trách nhiệm tiến hành công việc ký và phải được lưu trữ tại nơi làm việc cho đến khi hết hạn sử dụng của sản phẩm.

Chương VII
SẢN XUẤT VÀ KIỂM SOÁT TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT

7.1. Nguyên tắc

Cơ sở phải bảo đảm các thao tác sản xuất được thực hiện theo quy trình đã đăng ký trong giấy đăng ký lưu hành vị thuốc cổ truyền.

7.2. Nguyên liệu

7.2.1. Nguyên liệu ban đầu

a) Tất cả các nguyên liệu ban đầu hoặc nguyên liệu thô được sử dụng trong quá trình sản xuất phải có tiêu chuẩn chất lượng và phải được kiểm tra, kiểm soát chất lượng. Nguyên liệu ban đầu phải được biệt trữ cho tới khi được chấp nhận và cho phép sử dụng. Cơ sở phải lập hồ sơ ghi chép việc nhập, xuất kho, tình trạng tồn kho của nguyên liệu, bán thành phẩm;

b) Việc xử lý nguyên liệu và sản phẩm, ví dụ như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói, và phân phối đều phải

thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và được ghi chép lại.

7.2.2. Nguyên liệu đóng gói

a) Việc mua, quản lý, kiểm tra các nguyên liệu bao gói trực tiếp và bao bì in sẵn đều phải thực hiện như đối với nguyên liệu ban đầu.

b) Các vật liệu đóng gói, bao bì in phải được bảo quản tại một khu vực hạn chế tiếp cận và được cấp phát dưới sự giám sát nghiêm ngặt.

7.2.3. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

a) Các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm chờ đóng gói phải được biệt trữ để chờ kiểm tra chất lượng trước khi tiến hành các công đoạn tiếp theo. Không được để các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm tiếp xúc trực tiếp xuống mặt sàn, mặt đất.

b) Nếu các thành phần/nguyên liệu được chuyển vào bao bì mới, thì bao bì mới này phải được nhận dạng với nhãn có nội dung: tên hoặc mã số của thành phần/nguyên liệu, mã số tiếp nhận hoặc mã số kiểm soát, khối lượng trong bao bì mới.

c) Có quy định về việc dán nhãn chỉ rõ các thùng, bao bì nguyên liệu được lấy mẫu. Phải có các thông tin sau đây đối với mỗi mẫu được lấy: tên của người lấy mẫu, số lượng mẫu lấy được, số lượng đồ đựng mẫu, ngày lấy mẫu.

7.3. Quy trình sản xuất

7.3.1. Hệ thống đánh số lô, mẻ

a) Có hệ thống mô tả những chi tiết của việc đánh số lô kể cả việc nhận diện nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao bì, sản phẩn trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm;

b) Việc cấp số lô, mẻ phải được ghi chép ngay và phải bao gồm các thông tin: ngày cấp số, nhận diện sản phẩm và cỡ lô, mẻ.

7.3.2. Sản xuất

a) Phải bố trí số lượng nhân viên sản xuất phù hợp và phải có biện pháp thích hợp để giám sát tất cả các thao tác chế biến. Các nhân viên phải mặc trang phục thích hợp để tiến hành các thao tác chế biến;

b) Môi trường và các điều kiện sản xuất phải đáp ứng theo quy định. Tất cả các thiết bị chế biến đều phải được kiểm tra trước khi sử dụng. Các thiết bị cân, đo lường phải được hiệu chuẩn và có độ chính xác phù hợp với nguyên liệu được cân, đong;

c) Phải có quy trình sơ chế, xử lý dược liệu và sản xuất vị thuốc cổ truyền đáp ứng các quy định của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn phương pháp chế biến

các vị thuốc cổ truyền. Khi xử lý dược liệu phải chú ý sao cho việc xử lý không làm ảnh hưởng đến chất lượng dược liệu;

d) Trong suốt thời gian chế biến, sản xuất, tất cả các nguyên liệu, bao bì đựng bán thành phẩm và các máy móc thiết bị chính xác đều phải được dán nhãn hoặc phải có ký hiệu nhận dạng ghi tên sản phẩm hoặc nguyên vật liệu đang được chế biến, và cả số lô. Tất các nhãn nhận diện và dấu hiệu không thích hợp đã có trước khi chế biến phải được loại bỏ hoàn toàn.

7.3.3. Sản phẩm trung gian và thành phẩm

Phải có hệ thống biệt trữ và xuất kho đối với bán thành phẩm và thành phẩm, bao gồm cả việc xác định rõ ràng trạng thái của sản phẩm (biệt trữ, xuất xưởng, loại bỏ). Phải xây dựng hệ thống và quy trình cho việc xử lý các sản phẩm không đạt và sản phẩm bị trả về.

7.3.4. Kiểm soát trong quá trình sản xuất

a) Phải tiến hành việc kiểm tra, kiểm soát và ghi lại tất cả các kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm soát môi trường theo đúng quy trình sản xuất và hồ sơ lô;

b) Đối với việc sản xuất vị thuốc cổ truyền có chứa dược liệu có độc tính hoặc dược liệu có yêu cầu đặc thù thì trong quá trình thao tác phải có biện pháp phòng tránh lẫn tạp, nhiễm chéo.

7.4. Dán nhãn, đóng gói và phân phối

7.4.1. Phải có các tiêu chuẩn của bao bì đóng gói trực tiếp và bao bì in sẵn. Phải có các SOP đối với các hoạt động tiếp nhận, lấy mẫu, thử nghiệm nguyên liệu bao bì.

7.4.2. Các hoạt động dán nhãn và đóng gói phải được phân cách cơ học để phòng tránh sự lẫn lộn của sản phẩm và bao bì đóng gói. Các mẫu nhãn và mẫu của bao bì đã được in ấn phải được lưu trong hồ sơ lô. Có các khu vực biệt trữ riêng biệt và an toàn cho các thành phẩm chờ cho phép xuất xưởng.

7.4.3. Bảo quản và phân phối

a) Phải xây dựng các quy trình cho việc bảo quản thành phẩm xuất xưởng tại khu vực gửi hàng. Phải có các hồ sơ cho phép xác định nhanh tất cả các khách hàng đã mua thành phẩm của một lô/mẻ xác định trong đó chỉ rõ thời gian xuất, số lượng, quy cách đóng gói và gửi hàng của từng lô sản phẩm cho khách hàng;

b) Phải lưu trữ các ghi chép về thời gian bảo quản, nhiệt độ và các điều kiện bảo quản khác trước khi phân phối.

Chương VIII
KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

8.1. Quy định chung

8.1.1. Bộ phận kiểm tra chất lượng thực hiện việc kiểm tra và quản lý chất lượng dược liệu, các nguyên liệu khác và vị thuốc cổ truyền, bao gồm các hoạt động liên quan đến việc lấy mẫu, lưu mẫu, xây dựng tiêu chuẩn cơ sở, kiểm tra, kiểm nghiệm chất lượng dược liệu, nguyên liệu sản xuất, sản phẩm trung gian, thành phẩm vị thuốc cổ truyền, kiểm tra thiết bị, dụng cụ, chất thử, chất đối chiếu, xây dựng hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng để đảm bảo các phép thử liên quan cần thiết đã được thực hiện, dược liệu và nguyên vật liệu không được xuất để sử dụng, hay sản phẩm vị thuốc cổ truyền không được bán hay cung cấp cho đến khi sản phẩm được đánh giá là đạt chất lượng.

8.1.2. Bộ phận kiểm tra chất lượng thực hiện đánh giá, kiểm soát chất lượng của vị thuốc cổ truyền trong quá trình lưu hành trên thị trường và phối hợp cùng các bộ phận có liên quan đánh giá năng lực kiểm soát chất lượng của nhà cung cấp nguyên liệu, bao bì đóng gói.

8.1.3. Bộ phận kiểm tra và kiểm nghiệm vị thuốc cổ truyền phải được trang bị phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở, phải độc lập với các bộ phận khác và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ chuyên môn và kinh nghiệm phù hợp.

8.1.4. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có đủ trang thiết bị và quy trình được phê duyệt để thực hiện việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

8.1.5. Đối với các cơ sở chưa đạt Thực hành tốt phòng thí nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GLP) hoặc chưa kiểm nghiệm được hết các chỉ tiêu chất lượng thì phải gửi mẫu và ký hợp đồng kiểm nghiệm với cơ sở kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc đạt Thực hành tốt phòng thí nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GLP) để thực hiện việc kiểm nghiệm cho nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và vị thuốc cổ truyền đối tất cả các lô vị thuốc cổ truyền sản xuất tại cơ sở. Các tài liệu chứng minh việc gửi mẫu, ký hợp đồng kiểm nghiệm; phiếu kiểm nghiệm phải được lưu trong hồ sơ của từng lô vị thuốc cổ truyền xuất xưởng.

8.1.6. Cơ sở phải thực hiện việc kiểm nghiệm từng lô vị thuốc cổ truyền, chỉ khi đạt chất lượng theo tiêu chuẩn đã đăng ký mới được phép xuất xưởng. Việc đánh giá thành phẩm phải tính đến mọi yếu tố có liên quan, kể cả điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, hồ sơ sản xuất (kể cả hồ sơ đóng gói),

việc tuân thủ các tiêu chuẩn của thành phẩm, và việc kiểm tra thành phẩm sau cùng.

Bộ phận kiểm tra chất lượng có thể thực hiện các nhiệm vụ khác như: xây dựng, thẩm định và thực hiện các quy trình kiểm tra chất lượng, bảo quản chất chuẩn, đảm bảo việc ghi nhãn chính xác cho bao bì chứa nguyên vật liệu và vị thuốc cổ truyền, đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của vị thuốc cổ truyền, tham gia điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng vị thuốc cổ truyền, và tham gia giám sát môi trường. Tất cả các hoạt động này đều phải được thực hiện theo chức năng, nhiệm vụ được phân công bằng văn bản.

8.2. Nhân sự kiểm tra chất lượng

Nhân sự của bộ phận kiểm tra chất lượng phải có chuyên môn sâu về vị thuốc cổ truyền để tiến hành kiểm tra bằng cảm quan, các phép thử định tính, định lượng, kiểm tra sự có mặt của nấm mốc, hoặc côn trùng, sự không đồng nhất của lô dược liệu. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có đủ nhân viên được đào tạo thích hợp, có chuyên môn và kinh nghiệm để hoàn thành công việc được giao.

8.3. Trang thiết bị

8.3.1. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải được thiết kế phù hợp, bảo đảm đủ chỗ cho trang thiết bị, dụng cụ chuyên môn, hồ sơ tài liệu và không gian làm việc cho nhân viên. Tối thiểu phải có tủ sấy, cân phân tích, thiết bị xác định độ ẩm, thiết bị sắc ký lớp mỏng.

8.3.2. Phải được trang bị các máy, thiết bị, dụng cụ thích hợp cho việc lấy mẫu, phân tích, hiệu chuẩn và xử lý dữ liệu. Các thiết bị phân tích phải phù hợp với phương pháp kiểm tra, kiểm soát và phải đáp ứng được yêu cầu kiểm tra chất lượng của đơn vị. Đối với các chỉ tiêu chưa thực hiện được tại cơ sở, cơ sở có thể thông qua các đơn vị dịch vụ để kiểm tra. Kết quả kiểm tra phải được lưu giữ có hệ thống để theo dõi lâu dài.

8.4. Lấy mẫu

8.4.1. Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu (nguyên liệu thô) phải được thực hiện bởi nhân viên có kinh nghiệm chuyên môn về dược liệu, thuốc cổ truyền. Mỗi lô dược liệu, vị thuốc cổ truyền phải có tài liệu lưu trữ riêng.

8.4.2. Việc lấy phải được thực hiện theo quy trình đã được phê duyệt và phải mô tả cụ thể về phương pháp lấy mẫu; các thiết bị được sử dụng; số lượng mẫu được lấy; hướng dẫn về việc phân chia mẫu; loại và điều kiện của bao bì đựng mẫu; nhận dạng các thùng nguyên liệu đã lấy mẫu; điều kiện bảo quản mẫu; hướng dẫn làm sạch và bảo quản các thiết bị lấy mẫu.

8.4.3. Việc lấy mẫu phải được thực hiện sao cho tránh được tạp nhiễm hoặc các tác động bất lợi khác ảnh hưởng đến chất lượng và theo phương pháp lấy mẫu quy định tại Thông tư số 11/2018/TT – BYT ngày 04/05/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc. Khi lấy mẫu phải có biện pháp để tránh gây tạp nhiễm hay nhầm lẫn cho nguyên vật liệu được lấy mẫu và cho những nguyên vật liệu khác. Tất cả dụng cụ lấy mẫu có tiếp xúc với nguyên vật liệu phải sạch. Những thùng hàng được lấy mẫu phải được đánh dấu và niêm phong lại cẩn thận sau khi lấy mẫu.

8.4.4. Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn ghi rõ các nội dung: tên mẫu, số lô, ngày lấy mẫu, số của thùng được lấy, số mẫu lấy, chữ ký của người lấy mẫu.

8.4.5. Mẫu lưu phải đại diện cho lô nguyên liệu hoặc thành phẩm được lấy, các mẫu khác cũng có thể được lấy để theo dõi phần quan trọng nhất của một quá trình (như thời điểm bắt đầu hoặc kết thúc của một quá trình).

Mẫu lưu thành phẩm phải được giữ trong bao bì đóng gói cuối cùng và được lưu trữ theo các điều kiện khuyến cáo cho đến một năm sau ngày hết hạn.

8.5. Hồ sơ, tài liệu

8.5.1. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có sổ tay kiểm nghiệm viên, hồ sơ phân tích, các phiếu kiểm nghiệm, phiếu phân tích.

Sổ tay kiểm nghiệm viên ghi lại các kết quả, các tính toán, số liệu và nhận xét có liên quan đến việc phân tích một mẫu. Sổ phải được đánh số trang và không được dùng bút chì để ghi chép, không được tẩy xoá, viết đè.

8.5.2. Hồ sơ phân tích, kiểm nghiệm phải có đầy đủ những thông tin về mẫu, phương pháp thử, kết quả phân tích, kiểm nghiệm và phải được in sẵn với các thông tin tối thiểu như sau: Tên mẫu, nguồn gốc/nơi sản xuất, mã tham khảo nếu có; Số lô, hạn dùng, yêu cầu phân tích (số, ngày tháng và nội dung); Ngày nhận mẫu, người nhận mẫu; Tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm; Tình trạng mẫu khi nhận và trước khi phân tích; Kết quả phân tích, kiểm nghiệm (kể cả các phép tính toán); Hồ sơ phân tích phải được lưu vào hồ sơ kiểm nghiệm cùng với các kết quả phân tích. Phiếu phân tích, Phiếu kiểm nghiệm phải có chữ ký của kiểm nghiệm viên và người giám sát.

8.5.3. Phải cập nhật và lưu giữ tất cả các tiêu chuẩn chất lượng cần thiết cho công tác kiểm nghiệm, gồm có: Dược điển Việt Nam và các Dược điển nước ngoài, kể cả phụ lục, bản bổ sung và bản hiệu đính; Các tiêu chuẩn chất lượng không có trong Dược điển, đối với những thuốc được kiểm nghiệm dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Các phương pháp kiểm nghiệm không có trong Dược điển do phòng kiểm nghiệm nghiên cứu, ban hành.

8.5.4. Theo dõi độ ổn định

Cơ sở phải xây dựng quy trình và lập hồ sơ theo dõi độ ổn định của các thuốc do mình sản xuất. Các hồ sơ theo dõi độ ổn định của vị thuốc cổ truyền phải được lưu giữ.

Chương IX
KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM TẠI CƠ SỞ

9.1. Khiếu nại về sản phẩm

Cơ sở phải xây dựng các quy trình bằng văn bản để xử lý tất cả các vấn đề về khiếu nại đối với sản phẩm và chỉ định những người chịu trách nhiệm, chuyển tiếp, xem xét và đánh giá những khiếu nại về sản phẩm do cơ sở sản xuất. Việc xử lý khiếu nại sản phẩm phải được ghi chép bằng văn bản và lưu giữ trong khoảng thời gian theo hạn sử dụng của lô vị thuốc cổ truyền bị khiếu nại.

9.2. Sản phẩm bị trả lại

Cơ sở phải lập hồ sơ theo dõi và xây dựng các quy trình bằng văn bản để tiếp nhận và kiểm tra các sản phẩm bị trả lại. Hồ sơ các sản phẩm bị trả lại được lưu trữ bao gồm các nội dung: tên của sản phẩm, số lô, lý do trả về, chất lượng của sản phẩm trả về, ngày trả về. Các sản phẩm bị trả về phải được nhận diện rõ và bảo quản tại khu vực cách ly.

9.3. Thu hồi sản phẩm

Cơ sở phải xây dựng các quy trình bằng văn bản để xử lý việc thu hồi sản phẩm và quy định người có thẩm quyền quyết định thu hồi một sản phẩm. Phải lập và lưu giữ hồ sơ và báo cáo về thu hồi sản phẩm bao gồm cả kết quả của việc thu hồi sản phẩm và hành động phong toả. Sản phẩm thu hồi phải được bảo quản tại nơi an toàn để tránh việc đưa sản phẩm thu hồi vào tái lưu thông, sử dụng mà chưa tiến hành điều tra, đánh giá.

Chương X
HOẠT ĐỘNG TỰ THANH TRA TẠI CƠ SỞ

10.1. Tự thanh tra phải là một phần trong hệ thống bảo đảm chất lượng nhằm phát hiện các khiếm khuyết của hệ thống đảm bảo chất lượng và đưa ra các biện pháp khắc phục. Cơ sở phải tiến hành tự thanh tra để đánh giá tình trạng và mức độ đáp ứng việc tuân thủ của nhà sản xuất theo các nguyên tắc tiêu chuẩn GMP.

10.2. Phải thành lập Ban tự thanh tra được Lãnh đạo cơ sở phê duyệt gồm những người có năng lực để thực hiện việc tự thanh tra. Thành viên của Ban tự thanh tra có thể là thanh tra độc lập bên ngoài.

10.3. Phải xây dựng kế hoạch tự thanh tra. Việc tự thanh tra tùy thuộc vào nhu cầu của từng cơ sở nhưng ít nhất phải thực hiện hằng năm. Việc tự thanh tra phải được tiến hành một cách độc lập và chi tiết.

10.4. Ban tự thanh tra thực hiện việc thanh tra tất cảcác hoạt động để duy trì việc tuân thủ nghiêm ngặt và kiểm soát chặt chẽ tất cả các quy trình, quy định tại cơ sở.

10.5. Hồ sơ tự thanh tra phải được lưu hồ sơ đầy đủ. Báo cáo tự thanh tra phải bao gồm các ghi nhận trong quá trình tự thanh tra và đề xuất các biện pháp khắc phục. Phải có chương trình khắc phục các tồn tại được phát hiện và các biện pháp thực hiện. Phải đánh giá kiểm tra những hành động sửa chữa và phải ghi vào hồ sơ.

Phụ lục VIII

HƯỚNG DẪN CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI VỀ HỒ SƠ TỔNG THỂ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

(Kèm theo Thông tư số /2025/TT-BYT ngày tháng năm 2025 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

I. TỔNG QUAN

1.1. Hồ sơ tổng thể của cơ sở sản xuất (Site master file - SMF) là tài liệu do cơ sở sản xuất dược phẩm soạn thảo, phải bao gồm các thông tin cụ thể về chính sách quản lý chất lượng và các hoạt động về quản lý chất lượng, các hoạt động sản xuất và/ hoặc hoạt động kiểm tra chất lượng dược phẩm được thực hiện tại cơ sở đó, cũng như các hoạt động có liên quan được thực hiện tại các tòa nhà lân cận và gần đó. Nếu chỉ có một phần các hoạt động liên quan đến dược phẩm được thực hiện tại cơ sở, thì SMF chỉ cần mô tả những hoạt động đó chẳng hạn như phân tích, đóng gói….

1.2. Khi nộp hồ sơ cho cơ quan quản lý dược, SMF phải cung cấp thông tin chi tiết, rõ ràng về các hoạt động triển khai áp dụng thực hành tốt sản xuất (GMP) của nhà sản xuất để phục vụ cho nhiệm vụ giám sát nói chung cũng như quá trình lên kế hoạch và triển khai đánh giá tuân thủ GMP một cách hiệu quả.

1.3. Một tài liệu SMF phải bao gồm đầy đủ thông tin, nhưng tốt nhất, không nên vượt quá 25–30 trang kể cả phần phụ lục kèm theo. Các thông tin về cơ sở được thể hiện dưới dạng các sơ đồ, các bản vẽ và sơ đồ bố cục thay thế cho việc mô tả bằng lời văn. SMF, bao gồm cả các phụ lục phải được thiết kế để có thể đọc được rõ ràng khi in trên khổ giấy A4.

1.4. Hồ sơ tổng thể là một phần của hệ thống hồ sơ tài liệu thuộc hệ thống quản lý chất lượng của cơ sở sản xuất và phải được cập nhật thường xuyên. Các thông tin về số phiên bản, ngày hiệu lực và ngày rà soát kế tiếp phải được thể hiện rõ ràng trong tài liệu. Phải định kỳ rà soát, cập nhật SMF để đảm bảo thông tin cập nhật và mang tính đại diện cho các hoạt động hiện hành tại cơ sở. Mỗi phụ lục có thể có ngày hiệu lực riêng để quá trình cập nhật được thực hiện một cách độc lập.

II. MỤC ĐÍCH

Mục đích của tài liệu này nhằm hướng dẫn các nhà sản xuất dược phẩm trong quá trình soạn thảo hồ sơ tổng thể về cơ sở sản xuất để đảm bảo cung cấp một cách tổng quan, đầy đủ, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình lên kế hoạch

và thực hiện thanh tra GMP của cơ quan quản lý dược tại cơ sở đó.

III. PHẠM VI

Những hướng dẫn dưới đây được áp dụng cho quá trình chuẩn bị nội dung cho hồ sơ tổng thể của cơ sở sản xuất - SMF.

Những hướng dẫn dưới đây được áp dụng cho tất cả các hoạt động trong quá trình sản xuất như sản xuất, đóng gói, dán nhãn, kiểm nghiệm, dán nhãn lại và đóng gói lại đối với tất cả các loại hình sản phẩm dược phẩm.

IV. NỘI DUNG CỦA HỒ SƠ TỔNG THỂ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT (SMF)

1. Thông tin chung về cơ sở sản xuất

1.1. Thông tin chung về cơ sở sản xuất.

- Tên và địa chỉ chính thứccủa cơ sở

- Tên và địa chỉ chi tiết của nhà máy, tòa nhà nơi sản xuất thuốc.

- Thông tin liên lạc của cơ sở, bao gồm cả điện thoại trực 24/24 của người có trách nhiệm trong trường hợp thuốc có sai sót hoặc thu hồi

- Các thông tin khác (mã vùng, thành phố....) nếu có.

1.2. Các hoạt động sản xuất được cấp phép của cơ sở tại địa chỉ trên

1.2.1 Các hoạt động sản xuất thuốc được thực hiện tại cơ sở sản xuất.

- Bản sao giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược/giấy phép sản xuất dược phẩm do cơ quan có thẩm quyền cấp (Phụ lục 1). Hoặc thông tin đường dẫn tới trang thông tin điện tử của cơ quan quản lý dược ...

- Mô tả tóm tắt hoạt động sản xuất, nhập khẩu, xuất khẩu, phân phối và các hoạt động khác đã được cho phép bởi các cơ quan quản lý có thẩm quyền, bao gồm cả cơ quan quản lý nước ngoài, với thông tin về dạng bào chế/sản phẩm/hoạt động được đánh giá.

- Các loại sản phẩm được sản xuất tại cơ sở sản xuất (liệt kê tại Phụ lục 2) mà chưa được ghi rõ trong Phụ lục 1.

- Danh mục các đợt kiểm tra GMP đã được tiến hành tại cơ sở sản xuất trong thời gian 5 năm vừa qua, bao gồm thông tin về ngày tháng, tên của cơ quan có thẩm quyền thực hiện việc kiểm tra. Bản sao của Giấy chứng nhận GMP hiện hành (Phụ lục 3) nếu có.

1.2.2. Các hoạt động sản xuất khác được thực hiện tại cơ sở sản xuất.

- Mô tả các hoạt động sản xuất các sản phẩm không phải là thuốc tại cơ sở sản xuất, nếu có.

2. Quản lý chất lượng

2.1. Hệ thống quản lý chất lượng của nhà sản xuất

- Mô tả tóm tắt hệ thống quản lý chất lượng của cơ sở và các tiêu chuẩn áp dụng.

- Trách nhiệm liên quan đến việc duy trì hệ thống chất lượng, bao gồm cả trách nhiệm của banquản lý cấp cao; và

- Thông tin về các hoạt động đã được đánh giá chứng nhận, bao gồm ngày tháng và nội dung chứng nhận, tên của cơ sở cấp chứng nhận.

2.2. Quy trình xuất xưởng sản phẩm

- Mô tả chi tiết yêu cầu phẩm chất (trình độ và kinh nghiệm) của người được giao trách nhiệm đối với quy trình chứng nhận và xuất xưởng lô;

- Mô tả tổng quan về quy trình chứng nhận và xuất xưởng lô;

- Vai trò của người được giao trách nhiệm trong việc biệt trữ và xuất xưởng lô thành phẩm, và trong việc đánh giá tuân thủ theo giấy phép lưu hành;

- Thỏa thuận giữa những người có trách nhiệm trong trường hợp việc chứng nhận và xuất xưởng lô được giao cho một số người; và

- Chính sách về việc triển khai áp dụng sử dụng công nghệ phân tích quá trình (PAT) và/hoặc xuất xưởng theo thời gian thực (real-time release) hoặc xuất xưởng theo thông số thực hiện (parametric release) trong chiến lược kiểm tra/kiểm soát hoạt động sản xuất, kiểm tra chất lượng của cơ sở

2.3. Quản lý nhà cung cấp và hợp đồng

- Tóm tắt về cơ sở cung cấp, chuỗi cung cấp và chương trình đánh giá nhà cung cấp/hợp đồng;

- Tóm tắt về hệ thống chất lượng của cơ sở hợp đồng, cơ sở sản xuất dược chất và các nhà cung cấp nguyên liệu quan trọng khác;

- Biện pháp thực hiện để đảm bảo sản phẩm được sản xuất đáp ứng với hướng dẫn về kiểm soát tác nhân lây truyền bệnh bò điên (TSE);

- Biện pháp áp dụng khi phát hiện thuốc thành phẩm, bán thành phẩm, nguyên liệu dược chất hoặc tá dược nghi/xác định là giả mạo/ kém chất lượng/ dán sai nhãn.

- Sử dụng tư vấn hỗ trợ từ bên ngoài về nghiên cứu khoa học, kiểm nghiệm/phân tích hoặc các kỹ thuật khác có liên quan đến sản xuất, kiểm nghiệm thuốc.

- Danh sách các cơ sở sản xuất hoặc kiểm nghiệm theo hợp đồng, bao gồm địa chỉ, thông tin liên lạc, lược đồ của chuỗi cung ứng cho các hoạt động sản xuất, kiểm nghiệm hợp đồng, ví dụ hoạt động tiệt trùng bao bì đóng gói trực tiếp cho sản xuất thuốc vô trùng, phân tích, kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu... (Phụ lục 4).

- Tóm tắt về việc chia sẻ trách nhiệm giữa người hợp đồng và người nhận hợp đồng trong việc tuân thủ giấy phép lưu hành (trong trường hợp chưa được đưa vào theo mục 2.2).

2.4. Quản lý nguy cơ về chất lượng

- Mô tả tóm tắt về phương pháp quản lý nguy cơ về chất lượng được sử dụng tại cơ sở; và

- Mục đích và phạm vi của QRM, bao gồm các mô tả ngắn gọn về bất kỳ hoạt động nào được thực hiện ở mức độ toàn bộ công ty/tập đoàn và hoạt động được thực hiện tại địa điểm /cơ sở. Nêu rõ toàn bộ các áp dụng của hệ thống QRM để đánh giá sự liên tục của việc cung ứng.

2.5. Xem xét chất lượng sản phẩm

Mô tả ngắn gọn về phương pháp xem xét chất lượng sản phẩm định kỳ.

3. Nhân sự

- Sơ đồ nhân sự thể hiện sự sắp xếp nhân sự cho quản lý chất lượng, các vị trí chịu trách nhiệm về sản xuất và kiểm tra chất lượng như trong yêu cầu tại Phụ lục 5, bao gồm quản lý cấp cao và các nhân sự được ủy quyền; và

- Số lượng nhân sự tham gia vào quá trình quản lý chất lượng, sản xuất, kiểm tra chất lượng, bảo quản và phân phối.

4. Nhà xưởng và trang thiết bị

4.1. Nhà xưởng

- Mô tả ngắn gọn về nhà máy: Diện tích khu vực nhà máy và danh sách các tòa nhà trong phạm vi nhà máy. Nếu sản phẩm được cung cấp cho các thị trường khác nhau, chẳng hạn cho riêng một quốc gia hoặc một khu vực kinh tế, được sản xuất tại các tòa nhà riêng biệt trong cùng địa chỉ nhà máy thì những thông tin về tòa nhà này phải được thể hiện cùng với thông tin về thị trường thuốc tương ứng (nếu chưa được làm rõ tại mục 1.1);

- Thông tin mô tả đơn giản về các khu vực sản xuất với quy mô sản xuất tương ứng (không yêu cầu phải có các bản vẽ thiết kế hoặc bản vẽ kĩ thuật);

- Bố cục và các biểu đồ của khu vực sản xuất (tại Phụ lục 6) trong đó thể hiện thông tin phân loại cấp sạch các phòng sản xuất, chênh áp giữa các khu vực và thể hiện các hoạt động sản xuất cụ thể (chẳng hạn như pha chế, đóng ống,

bảo quản, đóng gói...) tại các phòng sản xuất;

- Bản vẽ bố cục tại kho và các khu vực bảo quản, với các khu vực biệt trữ và xử lý các chất có độc tính cao, hoạt chất nguy hiểm và các nguyên liệu nhạy cảm, (nếu có);

- Mô tả ngắn gọn về các điều kiện bảo quản cụ thể (nếu áp dụng) chưa được thể hiện trên các bản vẽ.

4.1.1. Mô tả ngắn gọn về Hệ thống xử lý không khí (HVAC)

- Mô tả các nguyên tắc và bố trí hệ thống xử lý không khí, khí cấp, nhiệt độ, độ ẩm, chênh áp và số lần trao đổi không khí, chính sách tái cấp khí hồi (%).

4.1.2. Mô tả ngắn gọn về hệ thống xử lý nước

- Tham chiếu chất lượng đối với nước được sản xuất và sử dụng;

- Bản vẽ sơ đồ hệ thống xử lý nước như tại Phụ lục 7.

4.1.3. Mô tả ngắn gọn về các hệ thống phụ trợ khác (như hơi nước, khí nén, khí ni tơ …).

4.2. Trang thiết bị

4.2.1. Liệt kê danh mục các thiết bị sản xuất và kiểm nghiệm chính, với các thiết bị quan trọng được xác định như tại Phụ lục 8.

4.2.2. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh

- Mô tả ngắn gọn về các biện pháp vệ sinh và tiệt trùng các bề mặt tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm (ví dụ tài liệu về hướng dẫn vệ sinh, phương pháp làm sạch tại chỗ tự động...).

4.2.3. Hệ thống vi tính hóa

- Mô tả về hệ thống vi tính hóa quan trọng (không bao gồm các bộ điều khiển logic lập trình (PLC) cho từng thiết bị cụ thể).

5. Hồ sơ tài liệu

- Mô tả về hệ thống hồ sơ tài liệu tại nhà máy (ví dụ hệ thống tài liệu điện tử, tài liệu bản cứng); và

- Khi các tài liệu và hồ sơ được bảo quản hoặc lưu trữ bên ngoài cơ sở sản xuất (bao gồm thông tin về cảnh giác dược, nếu có): Danh mục các loại tài liệu/ hồ sơ; tên và địa chỉ của cơ sở lưu trữ thông tin, và dự tính khoảng thời gian cần thiết để truy xuất thông tin từ những hồ sơ tài liệu được lưu trữ bên ngoài đó.

6. Sản xuất

6.1. Các dạng sản phẩm được sản xuất: Có thể tham chiếu đến các Phụ lục 1 và Phụ lục 2.

- Các dạng sản phẩm được sản xuất có thể bao gồm:

Danh mục các dạng bào chế của cả sản phẩm dùng cho người và sản phẩm dùng cho động vật được sản xuất tại nhà máy;

Danh mục các dạng bào chế của các sản phẩm thuốc thử nghiệm (investigational medicinal products - IMP) được sản xuất cho mục đích thử nghiệm lâm sàng. Trường hợp có sự khác biệt so với dạng bào chế sản xuất thuốc thương mại, phải bổ sung các thông tin về khu vực sản xuất và nhân sự chịu trách nhiệm cho các sản phẩm này;

- Các hoạt chất có độc tính cao hoặc hoạt chất nguy hiểm được xử lý (chẳng hạn các hoạt chất có dược tính mạnh và/ hoặc hoạt chất nhạy cảm);

- Các sản phẩm được sản xuất trên dây chuyền/khu vực riêng biệt hoặc được sản xuất theo chiến dịch, nếu có;

- Ứng dụng PAT, nếu có: chính sách tổng quan về các công nghệ có liên quan và các hệ thống vi tính hóa tương ứng.

6.2. Thẩm định quy trình

- Mô tả ngắn gọn về chính sách chung của cơ sở đối với thẩm định quy trình;

- Chính sách về tái chế hoặc tái sản xuất.

6.3. Quản lý nguyên vật liệu và lưu trữ bảo quản

- Các quy định và biện pháp để xử lý nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao bì, bán thành phẩm và thành phẩm, bao gồm cả quá trình lấy mẫu, biệt trữ, xuất xưởng và bảo quản;

- Các quy định xử lý nguyên liệu và sản phẩm bị trả về/bị loại.

7. Kiểm tra chất lượng

- Mô tả các hoạt động kiểm tra chất lượng được tiến hành tại nhà máy bao gồm các phép thử vật lý, hóa học, sinh học và vi sinh.

8. Phân phối, khiếu nại, sản phẩm không đạt chất lượng và thu hồi

8.1. Phân phối sản phẩm (các hoạt động thuộc trách nhiệm của cơ sở sản xuất)

- Các loại hình công ty (cơ sở bán buôn, cơ sở đứng tên đăng ký…) và địa chỉ tương ứng (nước hoặc khu vực kinh tế) của các cơ sở được cung ứng sản phẩm từ nhà máy;

- Mô tả hệ thống được sử dụng để có thể xác nhận khách hàng của nhà máy là các chủ thể có đủ điều kiện để tiếp nhận sản phẩm một cách hợp pháp;

- Mô tả ngắn gọn hệ thống đảm bảo các điều kiện môi trường thích hợp được duy trì trong quá trình phân phối thuốc, chẳng hạn như hệ thống theo dõi/ kiểm soát nhiệt độ;

- Các quy định về phân phối sản phẩm và biện pháp đảm bảo khả năng truy xuất thông tin về sản phẩm; và

- Các biện pháp để ngăn chặn nguy cơ các sản phẩm của nhà máy bị phân phối bởi các chuỗi cung ứng bất hợp pháp.

8.2. Khiếu nại, sản phẩm không đạt chất lượng và thu hồi

- Mô tả ngắn gọn về hệ thống xử lý các khiếu nại, sản phẩm không đạt chất lượng và thu hồi.

9. Tự thanh tra

- Mô tả ngắn gọn về hệ thống tự thanh tra của nhà máy, trong đó tập trung vào các tiêu chí sử dụng để lựa chọn các lĩnh vực được giám sát trong quá trình thanh tra theo kế hoạch, các áp dụng thực tế và hoạt động theo dõi sau thanh tra.

V. CÁC PHỤ LỤC CẦN CÓ KÈM THEO HỒ SƠ TỔNG THỂ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

1. Phụ lục 1: Bản copy Giấy đăng ký kinh doanh. Bản copy Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược/Giấy phép sản xuất dược phẩm còn hiệu lực (nếu có).

2. Phụ lục 2: Danh mục các dạng bào chế và sản phẩm được sản xuất, bao gồm cả tên chung quốc tế (INN) hoặc tên thường gọi (nếu có) của các hoạt chất được sử dụng.

3. Phụ lục 3: Bản copy Giấy chứng nhận GMP còn hiệu lực.

4. Phụ lục 4: Danh mục các nhà sản xuất và cơ sở kiểm nghiệm theo hợp đồng, bao gồm địa chỉ và thông tin liên lạc, văn bản mô tả chuỗi cung ứng cho các hoạt động đó.

5. Phụ lục 5: Sơ đồ tổ chức.

6. Phụ lục 6: Các bản vẽ khu vực sản xuất bao gồm đường đi của nguyên liệu và đường đi của nhân viên, Bản mô tả tổng quát quá trình sản xuất của mỗi dạng bào chế.

7. Phụ lục 7: Bản vẽ mô tả hệ thống xử lý nước.

8. Phụ lục 8: Danh mục các thiết bị sản xuất và kiểm nghiệm chính.

Phụ lục IX

PHÂN LOẠI MỨC ĐỘ TỒN TẠI VÀ MỨC ĐỘ ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

(Kèm theo Thông tư số /2025/TT-BYT ngày tháng năm 2025 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

I. Phân loại mức độ tồn tại:

1) Tồn tại nghiêm trọng:

Sai sót gây ra hoặc có thể sẽ gây ra những nguy cơ nghiêm trọng đến việc sản xuất ra những sản phẩm có thể gây hại đến sức khỏe, tính mạng của người sử dụng (sai sót dẫn đến kết quả là thuốc không đáp ứng các quy định hoặc tạo ra một nguy cơ ngay lập tức hoặc chậm hơn đối với sức khoẻ). Nó bao gồm cả những phát hiện về gian lận, giả mạo, sửa chữa số liệu/dữ liệu.

2) Tồn tại nặng:

Sai sót không nghiêm trọng nhưng có thể dẫn đến việc sản xuất sản phẩm không tuân thủ theo giấy phép lưu hành sản phẩm; hoặc liên quan tới một tồn tại nặng được quy định trong GMP hoặc liên quan tới một sai lệch lớn so với các quy định về điều kiện sản xuất; hoặc liên quan tới việc không tuân thủ các quy trình xuất xưởng lô hoặc việc người có thẩm quyền không đáp ứng đủ yêu cầu về trình độ, kinh nghiệm để đảm nhận trách nhiệm được giao; hoặc tổ hợp của các tồn tại khác, không tồn tại nào trong tổ hợp đó được xem là tồn tại nặng, nhưng khi xuất hiện cùng nhau các tồn tại này sẽ tạo thành một tồn tại nặng và được phân tích, báo cáo như một tồn tại nặng.

3) Tồn tại nhẹ:

Những tồn tại mà không xếp loại thành tồn tại nghiêm trọng hoặc tồn tại nặng, nhưng là một sai lệch so với các tiêu chuẩn GMP.

II. Phân loại mức độ đáp ứng GMP của cơ sở.

1. Mức 1: Cơ sở không có tồn tại nghiêm trọng hay tồn tại nặng nào.

2. Mức 2: Cơ sở không có tồn tại nghiêm trọng nào và có từ 1 đến 6 tồn tại nặng.

3. Mức 3: Cơ sở không có tồn tại nghiêm trọng nào và có từ 7-14 tồn tại nặng.

4. Mức 4: Cơ sở có từ 01 trở lên tồn tại nghiêm trọng và/hoặc có từ 15 tồn tại nặng trở lên.

Phụ lục X
BIỂU MẪU VĂN BẢN
(Kèm theo Thông tư số /TT-BYT ngày .. tháng ... năm 2025 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Mẫu số 01

TÊN ĐƠN VỊ CHỦ QUẢN **TÊN CƠ SỞ**	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**
Số: ……/…..	*....., ngày..... tháng..... năm 20.....*

ĐƠN ĐỀ NGHỊ ĐÁNH GIÁ VIỆC ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT KHÔNG VÌ MỤC ĐÍCH THƯƠNG MẠI

Kính gửi: Cục Quản lý Dược / Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền - Bộ Y tế

Tên cơ sở: ……
Địa chỉ cơ sở sản xuất: ……
Điện thoại: ……. Fax: …… Email: ……
Người liên hệ: …… Chức danh: ……
Điện thoại: ……. Fax: …… Email: ……

Thực hiện Thông tư số ...../201 /TT-BYT ngày ... tháng ... năm 20… của Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc, sau khi tiến hành tự thanh tra và đánh giá đạt yêu cầu, cơ sở chúng tôi xin đề nghị với Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược/Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền) được đánh giá việc đáp ứng tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GMP) đối với phạm vi hoạt động sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc của chúng tôi như sau:

……

Tài liệu GMP áp dụng tại cơ sở*:

Đề nghị cấp Giấy chứng nhận GMP : có / không

Chúng tôi xin gửi kèm bản đề nghị này các tài liệu sau đây:

1. Tài liệu pháp lý về việc thành lập và chức năng nhiệm vụ của đơn vị;
2. Hồ sơ tổng thể của cơ sở.

Thủ trưởng đơn vị
(*Ký, ghi rõ họ tên, đóng dấu*)

(*): Ghi rõ WHO-GMP hoặc GMP đối với thuốc dược liệu….

Mẫu số 02

TÊN ĐƠN VỊ CHỦ QUẢN **TÊN CƠ SỞ**	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**
Số: ……/…..	*....., ngày..... tháng..... năm 20.....*

BÁO CÁO HOẠT ĐỘNG SẢN XUẤT VÀ DUY TRÌ NGUYÊN TẮC THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

Kính gửi: Cục Quản lý Dược / Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền - Bộ Y tế

I. THÔNG TIN CHUNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

+ Tên của nhà sản xuất: ……
+ Địa chỉ văn phòng: ……
  Điện thoại: ……. Fax: …… Email: ……
+ Địa chỉ cơ sở được kiểm tra: ……
  Điện thoại: ……. Fax: …… Email: ……
+ Giấy chứng nhận đăng ký kinh doanh/Giấy chứng nhận đăng ký đầu tư: …… ……
+ Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược số: ……, ngày cấp: ……
+ Người đại diện pháp luật: ……
+ Người chịu trách nhiệm chuyên môn: ……
  Chứng chỉ hành nghề số : ……
  Phạm vi: ……
  Cấp ngày: …… Tại: ……
+ Người phụ trách đảm bảo chất lượng: ……
  Chứng chỉ hành nghề số : ……
  Phạm vi: ……
  Cấp ngày: …… Tại: ……

II. BÁO CÁO HOẠT ĐỘNG VÀ DUY TRÌ ĐÁP ỨNG GMP

Thực hiện Thông tư số ...../2018/TT-BYT ngày ... tháng ... năm 2018 của Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc và các tài liệu cập nhật, trong 3 năm qua, kể từ lần đánh giá GMP ngày ……, cơ sở chúng tôi đã nghiêm túc tuân thủ các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP và liên tục duy trì việc đáp ứng GMP đối với các hoạt động sản xuất kinh doanh trong phạm vi chứng nhận của mình. Cụ thể như sau:

1. Nhân sự và đào tạo

1.1. Số lượng và trình độ nhân sự

Trình độ / Bộ phận	Trên ĐH	Dược sĩ ĐH	ĐH khác	Dược sĩ TH	Khác	Tổng
Sản xuất						
Đảm bảo chất lượng (QA)						
Kiểm tra chất lượng (QC)						
Cơ điện						
Kho						
Tổng						

1.2. Hoạt động đào tạo

Số đợt đào tạo trong từng năm về các lĩnh vực GMP, GLP, GSP…

2. Sản xuất

2.1. Hoạt động sản xuất thành phẩm:

Số lô sản phẩm sản xuất theo từng năm, phân theo các dạng bào chế trong phạm vi chứng nhận:

Số lô/năm / Dạng bào chế	2016	2017	2018
Thuốc sản xuất vô trùng:			
+ Dạng lỏng thể tích lớn			
+ Đông khô			
Thuốc tiệt trùng cuối:			
+ Dạng lỏng thể tích nhỏ			
Thuốc không vô trùng:			
+ Viên nang cứng			
Thuốc dược liệu:			
+ Viên nang mềm			

2.2. Hoạt động gia công đóng gói:

Số lô thực hiện gia công đóng gói, bổ sung tờ HDSD qua các năm.

3. Nguyên vật liệu

3.1. Tổng số lô hoạt chất đã sử dụng phân theo từng loại hoạt chất và theo từng năm:

Số lô/năm / Loại hoạt chất	2016	2017	2018
Hoạt chất A			

Hoạt chất B			

3.2. Hoạt động đánh giá nhà cung cấp (NCC), nhà sản xuất (NSX) nguyên liệu, bao bì:

Năm	Số lượng NSX, NCC đã tiến hành đánh giá					
	Hoạt chất		Tá dược		Bao bì	
	NSX	NCC	NSX	NCC	NSX	NCC
2016						
2017						
2018						
Tổng số đã được đánh giá đến hiện tại						
Tổng số đang sử dụng						
Tỷ lệ % được đánh giá						

4. Kiểm tra chất lượng

4.1. Quy trình kiểm nghiệm:

- Tổng số quy trình phân tích đang áp dụng.
- Số quy trình phân tích đã được thẩm định hoặc đánh giá phù hợp
- Các phép thử được hợp đồng thực hiện bởi đơn vị bên ngoài:

Tên phép thử	Đơn vị nhận hợp đồng	Lý do không tự thực hiện

4.2. Hoạt động đánh giá tay nghề kiểm nghiệm viên theo từng năm:

Năm	Nội dung đánh giá	Số kiểm nghiệm viên tham gia
2016		
2017		
2018		

5. Quản lý chất lượng

5.1. Các lô sản phẩm không đạt tiêu chuẩn chất lượng:

Tên sản phẩm	Số lô, Hạn dùng	Lý do không đạt	Hoạt động xử lý
		Chỉ tiêu không đạt? kết quả?	Hình thức thu hồi: tự nguyện? bắt buộc?

Tên sản phẩm	Số lô, Hạn dùng	Lý do không đạt	Hoạt động xử lý
		Phát hiện: kiểm tra chất lượng khi xuất xưởng? theo dõi độ ổn định? Lấy mẫu trên thị trường? Đơn vị lấy mẫu? đơn vị kiểm nghiệm?	Tình trạng xử lý (tiêu hủy, cách ly)? Điều tra nguyên nhân? Hành động khắc phục phòng ngừa?

5.2. Các lô sản phẩm bị khiếu nại, trả về:

Tên sản phẩm	Số lô, Hạn dùng	Lý do khiếu nại, trả về	Hoạt động xử lý
			Hình thức xử lý? Tình trạng xử lý (tiêu hủy, cách ly)? Điều tra nguyên nhân? Hành động khắc phục phòng ngừa?

6. Tự thanh tra

Số đợt tự thanh tra đã tiến hành qua các năm.

Số đợt thanh tra được tiến hành bởi các cơ quan quản lý khác tại cơ sở.

7. Thay đổi (nếu có)

7.1. Nhà xưởng, hệ thống phụ trợ:

- Xây dựng, bố trí nhà xưởng (trong sản xuất, kiểm nghiệm, kho bảo quản);
- Công năng/mục đích sử dụng của các phòng/khu vực (trong sản xuất, kiểm nghiệm, kho bảo quản);
- Hệ thống phụ trợ (xử lý nước cho sản xuất, HVAC, khí nén, khí công nghiệp…)

Các biện pháp kiểm soát thay đổi đã áp dụng đối với những thay đổi đó (tái thẩm định, thay đổi quy trình, đào tạo lại…).

7.2. Nhân sự:

Các thay đổi về nhân sự chủ chốt.

7.3. Thiết bị:

- Các thay đổi (nếu có) về số lượng, chủng loại, vị trí lắp đặt, mục đích sử dụng, hệ thống phụ trợ (CIP, SIP, làm mát, xử lý khí cấp, xử lý khí thải…) của các thiết bị (trong sản xuất, kiểm nghiệm, kho bảo quản);

- Các biện pháp kiểm soát thay đổi đã áp dụng đối với những thay đổi đó (tái thẩm định, thay đổi quy trình, đào tạo lại…).

8. Phụ lục đính kèm

Để cung cấp thông tin một cách đầy đủ, chi tiết, cập nhật về điều kiện hiện tại của cơ sở, chúng tôi xin gửi kèm theo báo cáo này Bản cập nhật Hồ sơ tổng thể của cơ sở.

9. Đề nghị của cơ sở sản xuất:

III. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

1. Chúng tôi xin cam đoan toàn bộ nội dung báo cáo và các tài liệu kèm theo là đúng sự thật và hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính chính xác và trung thực của chúng.

2. Chúng tôi cam kết tiếp tục duy trì việc đáp ứng GMP đối với các hoạt động sản xuất kinh doanh trong phạm vi chứng nhận.

3. Chúng tôi đề nghị và sẵn sàng để Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược/Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền) tiến hành đánh giá tại cơ sở về việc duy trì đáp ứng tiêu chuẩn GMP và tiếp tục cấp Giấy chứng nhận đáp ứng GMP *(đối với trường hợp cơ sở đề nghị cấp Giấy chứng nhận đáp ứng GMP)*.

Thủ trưởng đơn vị

(*Ký, ghi rõ họ tên, đóng dấu*)

Mẫu số 03

BIÊN BẢN ĐÁNH GIÁ
"THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC" (GMP)

- Tên cơ sở được đánh giá:
- Địa chỉ cơ sở được đánh giá:
- Phạm vi đánh giá:
- Hình thức đánh giá:
- Thời gian đánh giá:

I. THÀNH PHẦN ĐOÀN ĐÁNH GIÁ

STT	Họ tên	Chức vụ
1.		Trưởng đoàn
2.		Thành viên
3.		Thành viên
4.		Thành viên

II. CÁN BỘ CỦA CƠ SỞ THAM GIA TIẾP ĐOÀN ĐÁNH GIÁ

STT	Họ tên	Chức vụ
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

III. Ý KIẾN CHƯA THỐNG NHẤT GIỮA CƠ SỞ VÀ ĐOÀN ĐÁNH GIÁ

……

……

Trưởng đoàn đánh giá
(ký tên)

Đại diện Công ty
(ký tên, đóng dấu)

Mẫu số 4

BỘ Y TẾ **CỤC ….**	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

..., ngày ... tháng ... năm….

BÁO CÁO ĐÁNH GIÁ
"THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC" (GMP)

I. THÔNG TIN CHUNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

+Tên của nhà sản xuất:…

+Địa chỉ cơ sở được kiểm tra: …

+Điện thoại: …

+Giấy chứng nhận đăng ký kinh doanh/Giấy chứng nhận đăng ký đầu tư:..

+Người đại diện pháp luật: ...

+Người chịu trách nhiệm chuyên môn: ...

II. THÔNG TIN CHUNG CỦA ĐỢT KIỂM TRA

- Thời gian kiểm tra: ….
- Thời gian kiểm tra trước gần nhất: …
- Hình thức kiểm tra: ...
- Phạm vi kiểm tra:

III. THÔNG TIN VỀ THANH TRA VIÊN

- Quyết định số:…
- Thành phần đoàn kiểm tra gồm:…

IV. KIỂM TRA THỰC TẾ

1. Quản lý chất lượng

2. Nhân sự và đào tạo

3. Nhà xưởng và hệ thống phụ trợ

4. Thiết bị

5. Nguyên vật liệu

6. Sản xuất

7. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh

8. Kiểm tra chất lượng

9. Kho bảo quản

10. Hồ sơ, tài liệu

11. Thẩm định

12. Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng (nếu có)

13. Khiếu nại, thu hồi sản phẩm và Quản lý sai lệch

14. Tự thanh tra

V. DANH MỤC CÁC TỒN TẠI

STT	Tồn tại	Tham chiếu	Xếp loại
1.	**Quản lý chất lượng**		
1.1			
2.	**Nhân sự và đào tạo**		
2.1			
3.	**Nhà xưởng**		
3.1			
4.	**Thiết bị**		
4.1			
5.	**Nguyên vật liệu**		
5.1			
6.	**Sản xuất**		
6.1			
7.	**Vệ sinh và điều kiện vệ sinh**		
7.1			
8.	**Kiểm tra chất lượng**		
8.1			
9.	**Kho bảo quản**		
9.1			
10.	**Hồ sơ, tài liệu**		
10.1			
11.	**Thẩm định**		
11.1			
12.	**Khiếu nại và thu hồi sản phẩm**		
12.1			
13.	**Tự thanh tra**		
13.1			

STT	Tồn tại		Tham chiếu	Xếp loại
	Tổng kết các tồn tại:	Nghiêm trọng:	0	
		Nặng:	0	
		Nhẹ:	0	
		Khuyến cáo:	0	

VI. KẾT LUẬN CỦA ĐOÀN KIỂM TRA

VII. Ý KIẾN CỦA CƠ SỞ …

Đoàn Kiểm tra		**Đại diện Công ty**
Thư ký	**Trưởng Đoàn**	
(ký tên)	*(ký tên)*	*(ký tên)*

Mẫu số 05

BỘ Y TẾ *MINISTRY OF HEALTH* **CỤC ...** *Tên tiếng Anh của Cục* *Số / No.: ……../GCN-QLD*	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** *SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM* **Độc lập – Tự do – Hạnh phúc** *Independence - Freedom - Happiness*

GIẤY CHỨNG NHẬN ĐẠT TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC (GMP)

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE

Phần 1/ *Part 1* :

Ban hành theo quy định tại Thông tư số .../2018/TT-BYT ngày .../.../2018 của Bộ Y tế Việt Nam, Cục Quản lý Dược chứng nhận:

Issued in accordance with Circular .../2018/TT-BYT dated .../.../2018 by Vietnam Ministry of Health, the Drug Administration confirms the following:

Cơ sở sản xuất: ……

Địa chỉ văn phòng: ……

Địa chỉ cơ sở sản xuất: ……

The establisment: ……

Legal address: ……

Manufacturing site address: ……

Đã được đánh giá theo quy định của nhà nước liên quan đến Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược số ……., theo quy định tại Thông tư số .../2018/TT-BYT ngày .../.../2018 của Bộ Y tế Việt Nam; Và/hoặc quy định khác: ……

Has been inspected under the national regulation in connection with Pharmaceutical business license No. ……., in accordance with Circular .../2018/TT-BYT dated .../.../2018 by Vietnam Ministry of Health; And/or other legal document: ……

Căn cứ kết quả đánh giá cơ sở sản xuất được thực hiện ngày .../.../..., cơ sở sản xuất nêu trên được công nhận đáp ứng tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GMP) theo theo quy định tại Thông tư số .../2018/TT-BYT ngày .../.../2018 của Bộ Y tế Việt Nam, phù hợp với hướng dẫn GMP của Tổ

chức Y tế thế giới (WHO) hoặc Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm (PIC/S) hoặc Liên minh Châu Âu (EU).

From the knowledge gained during inspection of this establisment, which was conducted on .../.../... (day/month/year), it is considered that it complies with the requirements of Good Manufacturing Practice for medicinal products and medicinal materials (GMP) laid down in Circular .../2018/TT-BYT dated .../.../2018 by Vietnam Ministry of Health, which is harmonized with the requirements of GMP guideline of World Health Organization (WHO) or Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) or European Union (EU).

Giấy chứng nhận này thể hiện tình trạng tuân thủ GMP của cơ sở sản xuất tại thời điểm đánh giá nêu trên và có hiệu lực không quá 3 năm kể từ ngày đánh giá. Tuy nhiên, căn cứ theo nguyên tắc quản lý rủi ro, thời gian hiệu lực của Giấy chứng nhận có thể được rút ngắn hoặc kéo dài và sẽ được ghi tại mục Những nội dung hạn chế hoặc làm rõ.

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection. However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory risk management principles by an entry in the Restrictions or Clarifying remarks field.

Giấy chứng nhận chỉ có hiệu lực khi thể hiện đầy đủ các trang và bao gồm cả Phần 1 và Phần 2.

This certificate is valid only when presented with all pages and both Part 1 and Part 2.

Tính xác thực của Giấy chứng nhận này có thể được xác nhận thông qua nội dung đăng tải trên trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược. Nếu không có, hãy liên hệ với Cục Quản lý Dược để được làm rõ.

The authenticity of this certificate may be verified in website of the Drug Administration of Vietnam. If it does not appear, please contact the Drug Administration of Vietnam.

Phần 2 / *Part 2* :

HOẠT ĐỘNG SẢN XUẤT / *MANUFACTURING OPERATIONS*

Nếu cơ sở tiến hành sản xuất các sản phẩm có yêu cầu đặc biệt, như: thuốc phóng xạ hoặc các sản phẩm chứa penicillin, cephalosporins, Carbapenem, sulphonamides, chất độc tế bào/chất kìm tế bào, thuốc chứa hormon sinh dục có tác dụng tránh thai, thuốc có hoạt chất nguy hiểm được nêu rõ đối với từng dạng sản phẩm hoặc dạng bào chế.

If the company is engaged in manufacture of products with special requirements e.g. radiopharmaceuticals or products containing penicillin, cephalosporins, penem, cytotoxics/cytostatics, sexual hormone, substances with

hormonal activity or other or potentially hazardous active ingredients this should be stated under the relevant product type and dosage form.

1. Thuốc vô trùng	**1. Sterile Products**
1.1. Thuốc sản xuất vô trùng	***1.1. Aseptically prepared***
1.1.1. Thuốc dạng lỏng thể tích lớn	1.1.1. Large volume liquids
1.1.2. Thuốc đông khô	1.1.2. Lyophilisates
1.1.3. Thuốc dạng bán rắn	1.1.3. Semi-solids
1.1.4. Thuốc dạng lỏng thể tích nhỏ	1.1.4. Small volume liquids
1.1.5. Thuốc dạng rắn và cấy ghép	1.1.5. Solids and implants
1.1.6. Thuốc sản xuất vô trùng khác	1.1.6. Other aseptically prepared products
1.2. Thuốc tiệt trùng cuối	***1.2. Terminally sterilised***
1.2.1. Thuốc dạng lỏng thể tích lớn	1.2.1. Large volume liquids
1.2.2. Thuốc dạng bán rắn	1.2.2. Semi-solids
1.2.3. Thuốc dạng lỏng thể tích nhỏ	1.2.3. Small volume liquids
1.2.4. Thuốc dạng rắn và cấy ghép	1.2.4. Solids and implants
1.2.5. Thuốc tiệt trùng cuối khác	1.2.5. Other terminally sterilised products
1.3. Xuất xưởng thuốc vô trùng	***1.3. Batch certification***
2. Thuốc không vô trùng	**2. Non-sterile products**
2.1. Thuốc không vô trùng	***2.1. Non-sterile products***
2.1.1. Viên nang cứng	2.1.1. Capsules, hard shell
2.1.2. Viên nang mềm	2.1.2. Capsules, soft shell
2.1.3. Viên nhai	2.1.3. Chewing gums
2.1.4. Khung thấm	2.1.4. Impregnated matrices
2.1.5. Thuốc dùng ngoài dạng lỏng	2.1.5. Liquids for external use
2.1.6. Thuốc uống dạng lỏng	2.1.6. Liquids for internal use
2.1.7. Khí y tế	2.1.7. Medicinal gases
2.1.8. Dạng bào chế rắn khác	2.1.8. Other solid dosage forms
2.1.9. Dạng bào chế có áp lực	2.1.9. Pressurised preparations
2.1.10. Thuốc phóng xạ	2.1.10. Radionuclide generators
2.1.11. Thuốc dạng bán rắn	2.1.11. Semi-solids
2.1.12. Thuốc đạn	2.1.12. Suppositories
2.1.13. Viên nén	2.1.13. Tablets
2.1.14. Miếng dán	2.1.14. Transdermal patches
2.1.15. Thuốc không vô trùng khác	2.1.15. Other non-sterile medicinal product
2.2. Xuất xưởng thuốc không vô trùng	***2.2. Batch certification***
3. Thuốc sinh học	**3. Biological medicinal products**
3.1. Thuốc sinh học	***3.1. Biological medicinal products***
3.1.1. Chế phẩm máu	3.1.1. Blood products
3.1.2. Thuốc miễn dịch	3.1.2. Immunobiological products
3.1.3. Thuốc điều trị tế bào	3.1.3. Cell therapy products
3.1.4. Thuốc điều trị gene	3.1.4. Gene therapy products
3.1.5. Thuốc công nghệ sinh học	3.1.5. Biotechnology products
3.1.6. Thuốc từ người hoặc động vật	3.1.6. Human or animal extracted products
3.1.7. Thuốc nuôi cấy mô	3.1.7. Tissue engineered products
3.1.8. Thuốc sinh học khác	3.1.8. Other biological medicinal products
3.2. Xuất xưởng thuốc sinh học	***3.2. Batch certification***

4. Thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền	**4. Herbal, traditional medicinal products**
4.1. Thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền	***4.1. Herbal, traditional medicinal products***
4.1.1. Viên nang cứng	4.1.1. Capsules, hard shell
4.1.2. Viên nang mềm	4.1.2. Capsules, soft shell
4.1.3. Viên nhai	4.1.3. Chewing tablet
4.1.4. Thuốc dùng ngoài dạng lỏng	4.1.4. Liquids for external use
4.1.5. Thuốc uống dạng lỏng	4.1.5. Liquids for internal use
4.1.6. Thuốc hít	4.1.6. Inhaler
4.1.7. Dạng bào chế rắn khác	4.1.7. Other solid dosage forms
4.1.8. Dạng bào chế có áp lực	4.1.8. Pressurised preparations
4.1.9. Thuốc dạng bán rắn	4.1.9. Semi-solids
4.1.10. Thuốc đạn	4.1.10. Suppositories
4.1.11. Viên nén	4.1.11. Tablets
4.1.12. Miếng dán	4.1.12. Transdermal patches
4.1.13. Viên hoàn	4.1.13. Pills
4.1.14. Thuốc khác	4.1.14. Other products
4.2. Xuất xưởng thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền	***4.2. Batch certification***
5. Nguyên liệu làm thuốc	**5. Medicinal materials**
5.1. Nguyên liệu hóa dược	***5.1. Chemical medicinal material***
5.1.1. Nguyên liệu vô trùng	5.1.1. Sterile material
5.1.2. Nguyên liệu không vô trùng	5.1.2. Non-sterile material
5.2. Nguyên liệu từ dược liệu	***5.2. Herbal medicinal material***
5.2.1. Cao dược liệu	5.2.1. Extractions
5.2.2. Cốm, bột dược liệu	5.2.2. Granules, powder
5.2.3. Phiến	5.2.3. Slices
5.2.4. Khác	5.2.4. Other
5.3. Nguyên liệu sinh học	***5.3. Biological medicinal material***
5.4. Nguyên liệu khác	***5.4. Other medicinal material***
6. Đóng gói	**6. Packaging**
6.1. Đóng gói sơ cấp	***6.1. Primary packing***
6.1.1. Tất cả các dạng thuốc ở mục:	6.1.1. All dosage forms listed in section:
6.1.2. Khác	6.1.2. Other
6.2. Đóng gói thứ cấp	***6.2. Secondary packing***
6.2.1. Tất cả các dạng thuốc ở mục:	6.2.1. All dosage forms listed in section:
6.2.2. Khác	6.2.2. Other
7. Kiểm tra chất lượng	**7. Quality control testing**
7.1. Vi sinh	***7.1. Microbiological***
7.1.1. Độ vô trùng	7.1.1. Sterility
7.1.2. Độ nhiễm khuẩn / Giới hạn nhiễm khuẩn	7.1.2. Microbial limit test
7.1.3. Định lượng hoạt lực kháng sinh bằng vi sinh vật	7.1.3. Microbiological Assay of Antibiotics
7.2. Hóa học / Vật lý	***7.2. Chemical / Physical***
7.3. Sinh học	***7.3. Biological***
7.3.1. Nội độc tố vi khuẩn	7.3.1. Test for Bacterial Endotoxins
7.3.2. Thử chất gây sốt	7.3.2. Test for Pyrogens
7.3.3. Thử độc tính bất thường	7.3.3. Test for Abnormal Toxicity
7.3.4. Thử chất hạ áp	7.3.4. Test for Depressor Substances

7.3.5. Thử Histamine	7.3.5. Test for Histamine
7.3.6. Thử độc lực thần kinh của virus	7.3.6. Test for Neurovirulence
7.3.7. Thử hoạt tính Enzyme	7.3.7. Assay of Enzyme
7.3.8. Phép thử khác	7.3.8. Other

Nội dung hạn chế hoặc làm rõ liên quan đến phạm vi chứng nhận :
Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this certificate :

……

Ngày (day) … tháng (month) … năm (year) ……
Cục trưởng Cục Quản lý Dược / Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền
Director-General of Drug Administration / Traditional medicine Administration

Mẫu số 06

TÊN ĐƠN VỊ CHỦ QUẢN TÊN CƠ SỞ	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**
Số: ……/…..	*....., ngày..... tháng..... năm 20....*

BÁO CÁO THAY ĐỔI VỀ
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

Kính gửi: Cục Quản lý Dược / Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền - Bộ Y tế

Tên cơ sở: ……

Địa chỉ cơ sở sản xuất: ……

Điện thoại: ……. Fax: …… Email: ……

Người liên hệ: …… Chức danh: ……

Điện thoại: ……. Fax: …… Email: ……

Người chịu trách nhiệm chuyên môn: ……., năm sinh: ……

Số Chứng chỉ hành nghề dược: ……

Nơi cấp ……; năm cấp ……, có giá trị đến …… (nếu có)

Đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược số: ……, ngày cấp: …… với loại hình và phạm vi kinh doanh (hoặc *Đã được cấp Giấy chứng nhận GMP số: ……, ngày cấp: ……. với phạm vi chứng nhận*):

……
……

Cơ sở chúng tôi xin báo cáo các nội dung thay đổi như sau:

……
……

Danh mục tài liệu liên quan đến thay đổi (tùy theo loại hình thay đổi, kèm theo các tài liệu tương ứng).

Sau khi nghiên cứu Luật Dược và các quy định khác về hành nghề dược, chúng tôi xin cam đoan thực hiện đầy đủ các văn bản pháp luật, các quy chế chuyên môn dược có liên quan. Đề nghị Cục Quản lý Dược (hoặc Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền) xem xét, đánh giá việc đáp ứng GMP đối với thay đổi nêu trên của cơ sở chúng tôi.

Chúng tôi xin gửi kèm bản báo cáo này các tài liệu sau đây:

1. Bản sao Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược đã cấp (hoặc Giấy chứng nhận GMP đã cấp cho cơ sở không vì mục đích thương mại);

2. Bản sao Giấy chứng nhận đăng ký kinh doanh (hoặc Tài liệu pháp lý về việc thành lập và chức năng nhiệm vụ của cơ sở không vì mục đích thương mại) *(phù hợp với nội dung bổ sung/ thay đổi)*;

3. Hồ sơ tổng thể của cơ sở đã cập nhật các nội dung thay đổi.

Thủ trưởng đơn vị
(*Ký, ghi rõ họ tên, đóng dấu*)

Phụ lục XI

HƯỚNG DẪN VỀ CÔNG BỐ PHẠM VI CHỨNG NHẬN ĐÁP ỨNG GMP VÀ DẠNG BÀO CHẾ/ SẢN PHẨM TƯƠNG ỨNG

(Kèm theo Thông tư số /2025/TT-BYT ngày tháng năm 2025 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Phạm vi công bố được chứng nhận tại Giấy chứng nhận GMP/Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược		**Dạng bào chế/sản phẩm thuộc phạm vi chứng nhận**
1. Thuốc vô trùng		
1.1. Thuốc sản xuất vô trùng		
1.1.1. Thuốc dạng lỏng thể tích lớn	Dung dịch thể tích lớn	Dung dịch vô trùng có thể tích ≥ 100mL, bao gồm: - Dung dịch tiêm truyền. - Dung dịch rửa vết thương. - Dung dịch thẩm phân phúc mạc. - Thuốc tiêm Liposome/Nano.
	Nhũ dịch tiêm truyền	Nhũ dịch/Nhũ tương tiêm truyền/Nhũ tương vô trùng thể tích lớn
1.1.2. Thuốc đông khô	Thuốc đông khô pha tiêm /nhỏ mắt	Thuốc đông khô pha tiêm/truyền (để pha dung dịch) (pha dung dịch/hỗn dịch tiêm)
		Thuốc đông khô pha nhỏ mắt (để pha dung dịch/hỗn dịch nhỏ mắt)
		Thuốc bột đông khô pha tiêm/truyền (dung dịch) thuốc nhỏ mắt (dung dịch/hỗn dịch)
1.1.3. Thuốc dạng bán rắn	Thuốc vô trùng dạng bán rắn	Thuốc mỡ tra mắt
		Thuốc kem tra mắt
		Gel tra mắt
		Thuốc kem/thuốc mỡ/thuốc gel vô trùng dùng cho vết thương rộng
1.1.4. Thuốc dạng lỏng	Dung dịch tiêm/ tiêm truyền	Dung dịch tiêm

Phạm vi công bố được chứng nhận tại Giấy chứng nhận GMP/Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược		Dạng bào chế/sản phẩm thuộc phạm vi chứng nhận
thể tích nhỏ		Dung dịch tiêm truyền (thể tích nhỏ hơn 100ml)
		Dung dịch đậm đặc để pha tiêm/tiêm truyền
		Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền
		Dung dịch tiêm dầu
		Thuốc tiêm Liposome/ Nano
	Hỗn dịch/nhũ dịch tiêm	Hỗn dịch tiêm
		Nhũ dịch/nhũ tương tiêm
	Thuốc nhỏ mắt (dung dịch)	Dung dịch nhỏ mắt
		Dung dịch thuốc nhỏ mũi/nhỏ tai vô trùng
	Thuốc nhỏ mắt (hỗn dịch/nhũ dịch)	Hỗn dịch nhỏ mắt
		Nhũ dịch nhỏ mắt
		Hỗn dịch thuốc nhỏ mũi/nhỏ tai vô trùng
		Nhũ dịch thuốc nhỏ mũi/nhỏ tai vô trùng
	Thuốc tiêm/đặt trong dịch kính (thuốc tiêm/đặt nội nhãn)	Thuốc tiêm/đặt trong dịch kính (thuốc tiêm/đặt nội nhãn)
	Dung dịch khí dung	Dung dịch khí dung
1.1.5. Thuốc dạng rắn và cấy ghép	Thuốc bột pha tiêm.	Thuốc bột để pha dung dịch tiêm/truyền.
		Thuốc bột để pha hỗn dịch tiêm
		Thuốc bột để pha dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền.
		Thuốc bột để pha tiêm truyền/Thuốc bột để pha dung dịch tiêm truyền.
		Thuốc bột đông khô pha tiêm (đóng lọ, đóng gói từ nguyên liệu bột

Phạm vi công bố được chứng nhận tại Giấy chứng nhận GMP/Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược		Dạng bào chế/sản phẩm thuộc phạm vi chứng nhận
		đông khô)
	Thuốc bột vô trùng khác	Thuốc bột vô trùng dùng ngoài
	Thuốc để đặt/cấy dưới da	Thuốc viên nang cấy/đặt dưới da
		Thuốc dạng pellet cấy/đặt dưới da
		Hệ cài đặt ở mắt
	Thuốc bột pha nhỏ mắt	Thuốc bột pha dung dịch nhỏ mắt
		Thuốc bột pha hỗn dịch nhỏ mắt
1.1.6. Thuốc sản xuất vô trùng khác	Thuốc phóng xạ	Dung dịch thuốc tiêm chứa phóng xạ
	Các dạng thuốc vô trùng khác	Bút tiêm
		Bơm tiêm
		Thuốc viên vô trùng pha nhỏ mắt (dung dịch/hỗn dịch)
1.2. Thuốc tiệt trùng cuối		
1.2.1. Thuốc dạng lỏng thể tích lớn	Dung dịch thể tích lớn	Dung dịch tiêm truyền
		Dung dịch rửa vết thương
		Dung dịch thẩm phân phúc mạc
		Thuốc tiêm Liposome/ Nano
1.2.2. Thuốc dạng bán rắn	Thuốc vô trùng dạng bán rắn *(tiệt trùng cuối bằng iradiaton)*	Thuốc kem tra mắt
		Thuốc mỡ tra mắt
		Gel tra mắt
		Thuốc kem/thuốc mỡ/thuốc gel vô trùng dùng cho vết thương rộng
1.2.3. Thuốc dạng lỏng thể tích nhỏ	Dung dịch tiêm thể tích nhỏ	Dung dịch vô trùng có thể tích nhỏ hơn hoặc bằng 100ml, bao gồm:

Phạm vi công bố được chứng nhận tại Giấy chứng nhận GMP/Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược		**Dạng bào chế/sản phẩm thuộc phạm vi chứng nhận**
		Dung dịch tiêm
		Dung dịch đậm đặc để pha tiêm/tiêm truyền
		Dung dịch tiêm dầu
		Gel để tiêm (Gel for injections)
	Hỗn dịch/nhũ dịch tiêm *(tiệt trùng cuối bằng iradiaton)*	Hỗn dịch tiêm
		Nhũ dịch /nhũ tương tiêm
	Thuốc nhỏ mắt (Dung dịch) *(tiệt trùng cuối bằng iradiaton)*	Dung dịch nhỏ mắt
		Dung dịch thuốc nhỏ mũi/nhỏ tai vô trùng
	Thuốc nhỏ mắt (Hỗn dịch/nhũ dịch) *(tiệt trùng cuối bằng iradiaton)*	Hỗn dịch nhỏ mắt
		Nhũ dịch nhỏ mắt
		Hỗn dịch/nhũ dịch thuốc nhỏ mũi/nhỏ tai vô trùng
	Thuốc tiêm/đặt trong dịch kính (thuốc tiêm/đặt nội nhãn)	Thuốc tiêm/đặt trong dịch kính (thuốc tiêm/đặt nội nhãn)
1.2.4. Thuốc dạng rắn và cấy ghép	Thuốc cấy/đặt dưới da *(tiệt trùng bằng iradiation)*	Thuốc viên nang cấy/đặt dưới da
		Thuốc dạng pellet cấy/đặt dưới da
		Hệ cài đặt ở mắt
1.2.5. Các thuốc tiệt trùng cuối khác	Các dạng thuốc vô trùng khác *(tiệt trùng cuối bằng iradiaton)*	Bút tiêm
		Bơm tiêm
2. Thuốc không vô trùng		
2.1. Thuốc không vô trùng		
2.1.1. Viên nang cứng	Viên nang cứng	Viên nang
		Viên nang/nang cứng tan trong ruột (viên nang cứng giải

Phạm vi công bố được chứng nhận tại Giấy chứng nhận GMP/Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược		Dạng bào chế/sản phẩm thuộc phạm vi chứng nhận
		phóng/phóng thích chậm)
		Viên nang cứng giải phóng/phóng thích kéo dài
		Viên nang cứng giải phóng/phóng thích nhắc lại
		Viên nang cứng
		Viên nang đặt trực tràng
		Viên nang đặt âm đạo
		Viên nang kháng dịch vị
		Cachet
2.1.2. Viên nang mềm	Viên nang mềm	Viên nang mềm (tác dụng ngay, tác dụng kéo dài, tan trong ruột)
		Viên nang mềm nhỏ giọt
		Viên nang mềm đặt âm đạo
		Viên nang mềm đặt trực tràng
2.1.3. Viên nhai	Viên nhai	Viên nhai
2.1.4. Khung thấm		Khung thấm
		Hệ trị liệu qua da
		Hệ cung cấp thuốc qua da
2.1.5. Thuốc dùng ngoài dạng lỏng	Dung dịch thuốc dùng ngoài	Các dung dịch trong nước hoặc dung môi khác
		Cồn thuốc (bào chế từ dược liệu)
		Dầu xoa/dung dịch dầu xoa…
		Dung dịch thuốc (dùng ngoài)
		Dung dịch dùng ngoài (Lotions)
		Dung dịch rửa

Phạm vi công bố được chứng nhận tại Giấy chứng nhận GMP/Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược		Dạng bào chế/sản phẩm thuộc phạm vi chứng nhận
		Dung dịch thụt trực tràng
		Dung dịch nhỏ tai
		Gel bôi ngoài da
		Dung dịch súc họng/thuốc xúc miệng
		Thuốc nhỏ tai
		Thuốc nhỏ mũi
		Gel thụt trực tràng
	Hỗn dịch, nhũ dịch dùng ngoài	Hỗn dịch thuốc
		Hỗn dịch nhỏ tai
		Hỗn dịch dùng ngoài
		Hỗn dịch thụt trực tràng
		Nhũ dịch thuốc
		Nhũ dịch nhỏ tai
		Nhũ dịch dùng ngoài
		Nhũ dịch thụt trực tràng
		Hỗn dịch/nhũ dịch dùng trong khoang miệng
2.1.6. Thuốc uống dạng lỏng	Dung dịch thuốc uống	Dung dịch uống
		Siro
		Rượu thuốc
		Gel uống
	Hỗn dịch, nhũ dịch uống	Hỗn dịch thuốc
		Hỗn dịch uống

Phạm vi công bố được chứng nhận tại Giấy chứng nhận GMP/Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược		Dạng bào chế/sản phẩm thuộc phạm vi chứng nhận
		Nhũ tương uống
		Gel uống
		Hỗn dịch/nhũ dịch dùng trong khoang miệng
2.1.7. Khí y tế	Khí y tế	Oxy y tế…
2.1.8. Dạng bào chế rắn khác	Thuốc cốm, thuốc bột	Siro khô
		Thuốc bột
		Thuốc bột dùng ngoài
		Thuốc bột để hít/để xịt
		Thuốc bột để pha dung dịch uống
		Thuốc bột để pha dung dịch hay hỗn dịch dùng ngoài
		Thuốc bột để uống
		Thuốc cốm
		Thuốc cốm pha dung dịch uống
		Thuốc cốm pha hỗn dịch uống
		Thuốc cốm phóng thích kéo dài
	Thuốc cốm, thuốc bột sủi bọt	Thuốc cốm sủi bọt
		Thuốc bột sủi bọt
	Thuốc đông khô	Viên đông khô
		Bột đông khô
	Thuốc viên hoàn	Viên hoàn cứng
		Viên hoàn mềm
		Viên hoàn nhỏ giọt

Phạm vi công bố được chứng nhận tại Giấy chứng nhận GMP/Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược		**Dạng bào chế/sản phẩm thuộc phạm vi chứng nhận**
	Hệ phân phối thuốc đặt âm đạo	Hệ phân phối thuốc đặt âm đạo
2.1.9. Dạng bào chế có áp lực	Khí dung *(dùng khí nén tạo áp lực phun)*	Thuốc phun mù
		Thuốc phun mù dùng hít (định liều/không định liều)
		Thuốc phun mù dùng ngoài
		Thuốc phun mù thể rắn (định liều/không định liều)
		Thuốc phun mù tạo bọt
		Thuốc dạng bọt xịt ngoài da
	Thuốc xịt *(dùng cơ học tạo áp lực xịt/phun)*	Thuốc xịt họng/miệng
		Thuốc xịt mũi
		Thuốc xịt tai
		Thuốc xịt ngoài da.
2.1.10. Thuốc phóng xạ	Thuốc phóng xạ (viên nang)	Thuốc viên nang cứng
	Thuốc phóng xạ (viên nén)	Thuốc viên nén
	Thuốc phóng xạ (thuốc bột)	Thuốc bột
	Thuốc phóng xạ (dung dịch)	Dung dịch uống
2.1.11. Thuốc dạng bán rắn	Thuốc dạng bán rắn	Bột nhão
		Cao xoa
		Elixir
		Gel

Phạm vi công bố được chứng nhận tại Giấy chứng nhận GMP/Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược		Dạng bào chế/sản phẩm thuộc phạm vi chứng nhận
		Gel rà miệng
		Gel đặt/ thụt trực tràng
		Kem
		Thuốc mỡ
		Thuốc hít
		Thuốc dán qua da
		Shampoo
		Bột nhão (pastes)
	Thuốc cao dán	Thuốc cao dán (medicated plasters, custaneous patches…)
		Poultices
2.1.12. Thuốc đặt	Thuốc đạn	Thuốc đạn
		Thuốc đặt âm đạo
		Thuốc đặt trực tràng
		Thuốc trứng
		Thuốc đặt niệu đạo
2.1.13. Viên nén	Viên nén	Viên nén không bao các loại, bao gồm nhưng không giới hạn, các loại dưới đây:
		Viên nén
		Viên nén đặc dưới lưỡi
		Viên nén đặt âm đạo
		Viên nén giải phóng/phóng thích kéo dài/chậm
		Viên nén kháng dịch vị

Phạm vi công bố được chứng nhận tại Giấy chứng nhận GMP/Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược		Dạng bào chế/sản phẩm thuộc phạm vi chứng nhận
		Viên nén không bao
		Viên nén hòa tan (uống, dùng ngoài, xúc miệng)
		Viên nhai/viên nén nhai
		Viên ngậm/viên nén ngậm
		Viên nén phân tán
		Viên nén phân tán trong miệng
		Viên nén đa lớp
	Viên nén bao	Viên nén bao các loại, bao gồm nhưng không hạn chế, các loại thuốc dưới đây:
		Viên nén bao
		Viên nén bao đường
		Viên nén bao phim
		Viên nén bao phim giải phóng/phóng thích kéo dài/tác dụng chậm/ biến đổi/ có kiểm soát
		Viên bao phim kháng dịch vị
		Viên bao phim tan trong ruột
		Viên bao phim giải phóng tại đích
		Viên bao phim đặt dưới lưỡi
		Các loại thuốc viên bao phim khác
		Viên nén
	Viên bao đường	Viên bao đường
	Thuốc viên sủi bọt	Viên nén sủi bọt

Phạm vi công bố được chứng nhận tại Giấy chứng nhận GMP/Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược		Dạng bào chế/sản phẩm thuộc phạm vi chứng nhận
2.1.14. Miếng dán	Miếng dán ngoài da	Cao dán
		Miếng dán
		Hệ trị liệu/hệ cung cấp thuốc qua da
2.1.15. Dạng bào chế khác	Cao thuốc	Cao lỏng
		Cao mềm
		Cao khô
	Dung dịch thẩm phân	Dung dịch thẩm phân

Ghi chú:

1. Phạm vi chứng nhận công bố đối với thuốc là dạng bào chế chung (không phụ thuộc vào tính năng, tác dụng).

Đối với nguyên liệu: tên nguyên liệu;

Đối với vắc xin: tên vắc xin;

Đối với các thuốc sinh học: Dạng bào chế theo bảng nêu trên + Thuốc sinh học (Chế phẩm máu/ Thuốc điều trị tế bào/Thuốc điều trị gene/Thuốc công nghệ sinh học/Thuốc chiết từ người hoặc động vật/ Thuốc nuôi cấy mô hoặc Thuốc sinh học khác).

2. Trường hợp công bố dạng bào chế như cột 2 tại bảng trên, cơ sở sản xuất được/đủ điều kiện sản xuất tất cả các dạng bào chế được liệt kê kèm theo tại cột 3 của bảng (và các thuốc có dạng bào chế/ hoặc thuốc khác có quy trình sản xuất phù hợp với điều kiện môi trường và điều kiện trang thiết bị sản xuất)

3. Trường hợp công bố "dạng bào chế + thuốc có yêu cầu sản xuất riêng biệt": cơ sở sản xuất chỉ sản xuất thuốc có yêu cầu sản xuất riêng biệt với dạng bào chế được công bố. Ví dụ: Viên nang cứng chứa Cephalosporin: cơ sở sản xuất chỉ sản xuất thuốc viên nang cứng có chứa Cephalosporin, không sản xuất thuốc viên nang cứng chứa thuốc thông thường.

4. Trường hợp công bố “dạng bào chế (bao gồm cả+ thuốc có yêu cầu sản xuất riêng biệt)”: cơ sở sản xuất có các dây chuyền riêng biệt để sản xuất thuốc thường và dây chuyền sản xuất thuốc có yêu cầu sản xuất riêng biệt với dạng bào chế được công bố. Ví dụ: Viên nang cứng (bao gồm cả thuốc chứa Cephalosporin): cơ sở sản xuất được/đủ điều kiện sản xuất viên nang cứng chứa thuốc thông thường và viên nang cứng chứa Cephalosporin.

5. Cơ sở sản xuất thuốc chứa thuốc có yêu cầu sản xuất riêng biệt thì được phép sản xuất bộ kit hoặc thuốc đa thành phần chứa thuốc có yêu cầu sản xuất riêng biệt và thuốc thông thường khác.

6. Các dạng bào chế thuốc vô trùng, thuốc bột, thuốc cốm (phân liều hoặc đa liều): công đoạn đóng gói cấp 1(sơ cấp) thuộc công đoạn sản xuất (chế biến).

Trường hợp thuốc bột, thuốc cốm ở dạng bán thành phẩm/chưa đóng gói cấp 1 để tạo thành đơn vị đóng gói: ghi rõ bán thành phẩm thuốc bột, thuốc cốm.