

**DH2.149**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG CAO ĐẲNG DƯỢC PHÚ THỌ**



**GIÁO TRÌNH**  
**THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC**  
(DÙNG CHO ĐÀO TẠO TRUNG CẤP DƯỢC)



**THƯ VIỆN  
HUBT**

**LƯU HÀNH NỘI BỘ**

**PHỤ VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG CAO ĐẲNG DƯỢC PHÚ THỌ

# GIÁO TRÌNH THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO TRUNG CẤP DƯỢC)



LƯU HÀNH NỘI BỘ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ  
HỒ CHÍ MINH



**THƯ VIỆN  
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

## LỜI NÓI ĐẦU

Để đáp ứng với nhu cầu học tập, giảng dạy cho sinh viên, nhằm nâng cao chất lượng đào tạo, hòa nhập vào sự tiến bộ chung của nhân loại, Trường Cao đẳng Dược Phú Thọ dựa vào cơ sở tài liệu của Bộ Y tế (2004); Quyết định số 3886/2004/QĐ-BYT ngày 03 tháng 11 năm 2004 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc triển khai áp dụng nguyên tắc và tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc”, theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới.

Cục quản lý Dược Việt Nam (2005) đã hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.

Được sự tham gia của các tác giả, các thầy cô giáo có nhiều kinh nghiệm giảng dạy trong việc chỉnh lý, bổ sung nội dung kiến thức, kỹ năng mới hơn để cuốn sách đáp ứng được yêu cầu đào tạo Dược sỹ cấp, nâng cao trình độ chuyên môn, phục vụ cho công tác sản xuất, kinh doanh, dịch vụ, phục vụ chăm sóc sức khỏe của nhân dân.

Trong quá trình biên soạn không thể tránh khỏi những thiếu sót. Chúng tôi mong nhận được đóng góp ý kiến và chỉ dẫn quý báu của các độc giả, các thầy cô giáo, các bạn đồng nghiệp và các bạn sinh viên để cuốn sách ngày càng hoàn thiện hơn vào những lần tái bản sau.

**BỘ MÔN CÔNG NGHIỆP DƯỢC**



## DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

WHO	World Health organization - Tổ chức Y tế Thế giới
GMP	Good manufacturing practices - Thực hành tốt sản xuất thuốc
QA	Quality assurance Đảm bảo chất lượng
DQ	Design qualification Thẩm định thiết kế
IQ	Installation qualification Thẩm định lắp đặt
OQ	Operational qualification Thẩm định thao thác
PV	process validation Thẩm định quy trình
SOP	Standard operating procedures Quy trình thao thác chuẩn
HEPA	High efficiency particulate air filter màng lọc không khí hiệu quả cao
QC	Quality control Kiểm tra chất lượng
IPC	In - process control Kiểm tra trong quá trình sản xuất
ASEAN	The Association of southeast Asian Nations Hiệp hội các nước Đông Nam Á



## Bài 1

# GIỚI THIỆU VỀ GMP WHO VÀ GIẢI THÍCH MỘT SỐ THUẬT NGỮ

### MỤC TIÊU

1. Giải thích được một số thuật ngữ liên quan đến GMP.
2. Liệt kê những yếu tố cơ bản trong thực hành tốt sản xuất thuốc.

### I. LỜI GIỚI THIỆU

Bản dự thảo đầu tiên của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) về Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP) được xây dựng theo yêu cầu của Hội đồng Y tế Thế giới lần thứ 20 (Nghị quyết WHA20.34) năm 1967 do một nhóm chuyên gia thực hiện. Sau đó bản dự thảo này được trình lên Hội đồng Y tế Thế giới lần thứ 21 dưới tiêu đề “Dự thảo Quy định thực hành tốt trong sản xuất và kiểm tra chất lượng thuốc và biệt dược” và đã được chấp nhận.

Văn bản sửa đổi đã được Ban Chuyên gia của WHO về Tiêu chuẩn Dược phẩm thảo luận năm 1968 và đã được ban hành trong phần phụ lục ở báo cáo thứ 22 của Ban. Văn bản này được tái bản (có sửa chữa) vào năm 1971 trong Phụ chương của Dược điển quốc tế xuất bản lần thứ 2.

Năm 1969, khi Hội đồng Y tế Thế giới đưa ra khuyến nghị lưu hành tài liệu Hệ thống Chứng nhận của WHO đối với Chất lượng Dược phẩm lưu thông trên thị trường quốc tế lần thứ nhất trong Nghị quyết WHA22.50, Hội đồng cũng đồng thời chấp thuận văn bản GMP như là một phần của hệ thống. Các dự thảo sửa đổi của hệ thống chứng nhận và văn bản GMP đều được nhất trí thông qua trong Nghị quyết WHA28.65 năm 1975. Từ đó đến nay, Hệ thống Chứng nhận đã được mở rộng và bao gồm việc chứng nhận cho:

- Thuốc thú y sử dụng cho động vật nuôi lấy thịt;
- Nguyên liệu ban đầu sử dụng trong sản xuất dược phẩm, nếu như luật pháp của quốc gia thành viên xuất nhập khẩu quy định và kiểm soát; và
- Thông tin về an toàn và hiệu quả (Nghị quyết WHA41.18, năm 1988).

Năm 1992, dự thảo quy định sửa đổi đối với GMP được trình bày thành ba phần nhưng chỉ có Phần 1 và Phần 2 là được tái sử dụng trong tài liệu này. “Quản lý chất lượng trong ngành công nghiệp dược phẩm: lý luận và các yếu tố cơ bản” vạch ra những

khái niệm chung về đảm bảo chất lượng cũng như thành phần chủ yếu của GMP - thuộc trách nhiệm chung của giới chức lãnh đạo cao nhất cũng như những người quản lý sản xuất và kiểm tra chất lượng của mỗi hãng. Những thành tố này bao gồm vệ sinh, thẩm định, tự thanh tra, nhân sự, nhà xưởng, trang thiết bị, nguyên vật liệu và hồ sơ tài liệu.

“Thực hành tốt trong sản xuất và kiểm tra chất lượng” đưa ra hướng dẫn cho các hoạt động được tiến hành riêng biệt bởi các nhân viên sản xuất và kiểm tra chất lượng nhằm thực thi các nguyên tắc chung trong bảo đảm chất lượng.

Hai phần này đã được bổ sung bằng các hướng dẫn sâu hơn, là các cán bộ phận cấu thành không tách rời nhau trong thực hành tốt sản xuất đối với dược phẩm. Tất cả các văn bản hướng dẫn này đều có thể truy cập tại website của Tổ chức Y tế thế giới (<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/gmp/gmpcover/html>).

Trong những năm vừa qua, đã có những bước phát triển đáng kể về GMP, và đã xuất hiện các tài liệu hướng dẫn cấp quốc gia và quốc tế, kể cả các bản sửa đổi mới. Vì thế cần thiết phải xem xét lại các nguyên tắc cơ bản và kết hợp với khái niệm thẩm định.

## II. GIẢI THÍCH THUẬT NGỮ

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

### 2.1. Hoạt chất dược dụng (*active pharmaceutical ingredient*)

Bất kỳ một chất của hỗn hợp các chất dự định được sử dụng trong sản xuất một dạng bào chế dược phẩm, và khi được sử dụng, nó trở thành thành phần hoạt tính của dạng bào chế 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.

### 2.2. Chốt gió (*airlock*)

Một khu vực kín có hai cửa trở lên, nằm giữa hai hay nhiều phòng, ví dụ như nằm giữa các phòng có chức năng 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.

### 2.3. Người được uỷ quyền (*authorized person*)

Là một người được cơ quan quản lý quốc gia thừa nhận là 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 chế hiện hành của nước đó.

### 2.4. Lô (*batch or lot*)

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. Đôi khi có thể cần phải chia lô thành một số mẻ, sau đó tập trung lại thành lô đồng nhất cuối cùng. Trong trường hợp tiết 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 phần xác định trong sản xuất với đặc trưng riêng và sự đồng nhất dự kiến. Cỡ lô có thể xác định như một lượng sản phẩm cố định hoặc một lượng sản phẩm sản xuất ra trong một khoảng thời gian cố định.

### 2.5. Số lô (*batch number or lot number*)

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

### 2.6. Hồ sơ lô (*Batch records*)

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

### 2.7. Sản phẩm chờ đóng gói (*bulk product*)

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

### 2.8. Hiệu chuẩn (*calibration*)

Một loạt các thao tác thiết lập trong điều kiện nhất định, một mối quan hệ giữa các giá trị có được do một thiết bị hay một hệ thống đo đạc (đặc biệt thiết bị 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 biết đến của chuẩn đối chiếu. Cần xác lập các giới hạn chấp nhận được.

### 2.9. Khu vực sạch (*clean area*)

Một khu vực có thực hiện 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 thức sao cho có thể giảm việc đem vào, tạo nên và lưu giữ các yếu tố gây tạp nhiễm trong phạm vi khu vực đó.

### 2.10. Tạp nhiễm (*contamination*)

Là sự nhiễm không mong muốn các tạp chất có bản chất hoá học hoặc vi sinh, hoặc tiểu phân lạ vào một 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.

### 2.11. Thao tác trọng yếu (*critical operation*)

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

### 2.12. Nhiễm chéo (*cross-contamination*)

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.



### 2.13. Thành phẩm (*finished product*)

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.

### 2.14. Kiểm tra trong quá trình sản xuất (*in-process control*)

Những 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 đã định. 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.

### 2.15. Sản phẩm trung gian (*intermediate product*)

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

### 2.16. Sản xuất (*manufacture*)

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 hàng thành phẩm và các biện pháp kiểm soát có liên quan khác.

### 2.17. Sản xuất (*production*)

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 sản phẩm.

### 2.18. Nhà sản xuất (*manufacturer*)

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

### 2.19. Giấy phép lưu hành/giấy phép sản phẩm/giấy chứng nhận đăng ký (*marketing authorization/ product licence/registration certificate*)

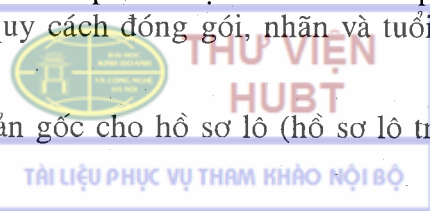
Tài liệu pháp lý do cơ quan quản lý dược quốc gia có thẩm quyền cấp, trong đó xác định thành phần chi tiết và công thức của sản phẩm và các tiêu chuẩn dược điển và các tiêu chuẩn dược công nhận khác đối với các thành phần hoạt chất của sản phẩm, và của chính bản thân sản phẩm, kể cả chi tiết về quy cách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

### 2.20. Công thức gốc (*master formula*)

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

### 2.21. Đóng gói (*packaging*)

Tất cả các thao tác, kể cả đóng chai và dán nhãn, để cho một bán thành phẩm trở lên thành một 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 đóng gói.



### **2.22. Nguyên liệu bao gói (*packaging material*)**

Nguyên vật liệu, kể cả vật liệu có in ấn, được sử dụng trong đóng gói một dược phẩm trừ đóng gói bên ngoài để vận chuyển. Nguyên liệu bao gói đề cập đến ở đây được gọi là bao bì sơ cấp hoặc thứ cấp tùy thuộc vào việc có tiếp xúc với trực tiếp sản phẩm hay không.

### **2.23. Dược phẩm (*pharmaceutical product*)**

Một nguyên liệu hoặc sản phẩm dự định cho người hoặc thú y, được trình bày ở dạng bào chế 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 ở cả quốc gia xuất khẩu và/hoặc quốc gia nhập khẩu.

### **2.24. Thẩm định (*qualification*)**

Một loạt hoạt động nhằm chứng minh rằng một cơ sở 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”.

### **2.25. Thẩm định (*validation*)**

Một hoạt động nhằm chứng minh rằng một quy trình thao tác, quy trình chế biến, máy móc, nguyên 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.

### **2.26. Đảm bảo chất lượng (*quality assurance*)**

Xem mục I, Bài 2.

### **2.27. Kiểm tra chất lượng (*quality control*)**

Xem bài 10, Bài 2.

### **2.28. Biệt trữ (*quarantine*)**

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 một cách cơ học, hoặc bằng các biện pháp hiệu quả khác, trong khi chờ đợi quyết định cho phép xuất xưởng, loại bỏ hoặc tái chế.

### **2.29. Đối chiếu (*reconciliation*)**

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

### **2.30. Phục hồi (*recovery*)**

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 cùng 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 phục chế các nguyên liệu đã qua sử dụng để dùng lại cho mục đích khác.

### 2.31. Chế biến lại (*reprocessing*)

Việc đem toàn bộ hoặc một phần của một lô/mẻ thuốc đã 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.

### 2.32. Tái chế (*reworking*)

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 như vậy là trường hợp không mong muốn và không được phê duyệt trước trong giấy phép sản phẩm.

### 2.33. Khu vực khép kín (*self-contained area*)

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 tách biệt, nhưng không nhất thiết phải ở hai toà nhà riêng biệt.

### 2.34. Quy trình thao tác chuẩn (*standard operating procedure - S.O.P*)

Một quy trình bằng văn bản và đã được phê duyệt, đưa ra 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; làm vệ sinh nhà xưởng và kiểm soát môi trường; lấy mẫu và thanh tra). Một số S.O.P có thể được sử dụng để bổ sung cho hồ sơ sản phẩm và hồ sơ sản xuất lô gốc cho sản phẩm cụ thể.

### 2.35. Nguyên liệu ban đầu (*starting material*)

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

## III. NHỮNG YẾU TỐ CƠ BẢN TRONG THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC

Thực hành tốt sản xuất thuốc gồm có những yếu tố cơ bản sau:

- Đảm bảo chất lượng (*quality assurance - QA*);
- Thực hành tốt sản xuất thuốc (*good manufacturing practices for pharmaceutical products*);
- Vệ sinh và điều kiện vệ sinh (*sanitation and hygiene*);
- Thẩm định (*qualification and validation*);

- Khiếu nại (*complaints*);
- Thu hồi sản phẩm (*Product recalls*);
- Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng (*contract production and analysis*);
- Tự thanh tra và thanh tra chất lượng (*self-inspection and quality audits*);
- Nhân viên (*personnel*);
- Đào tạo (*training*);
- Vệ sinh cá nhân (*personal hygiene*);
- Nhà xưởng (*premises*);
- Thiết bị (*equipment*);
- Nguyên vật liệu (*materials*);
- Hồ sơ tài liệu (*documentation*);
- Thực hành tốt trong sản xuất thuốc (*good practices in production*);
- Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng (*good practice in quality control*).

Những nội dung của các yếu tố cơ bản này chúng tôi trình bày ở các bài học tiếp theo.



## Bài 2

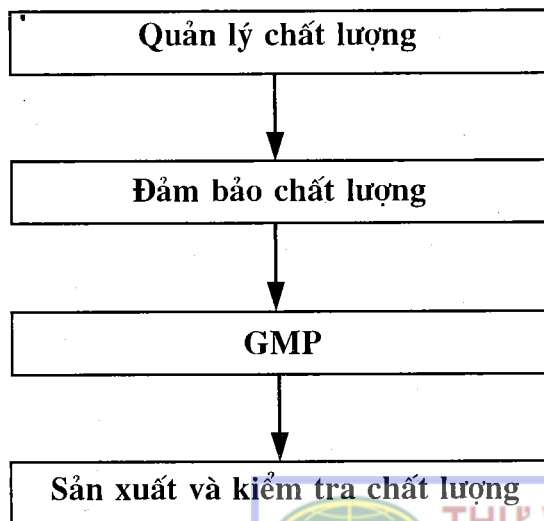
# QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG TRONG CÔNG NGHIỆP DƯỢC

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được các mối quan hệ của chất lượng, khái niệm và những yếu tố cơ bản trong quản lý chất lượng.
2. Trình bày được nguyên tắc, những yêu cầu đặc trưng của đảm bảo chất lượng.
3. Trình bày được khái niệm, những yêu cầu đặc trưng của GMP.

### NỘI DUNG

#### Các mối quan hệ của chất lượng



Trong công nghiệp dược nói chung, *quản lý chất lượng 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, định hướng tổng thể của một công ty đối với vấn đề chất lượng, đã được giới chức lãnh đạo cao nhất của Công ty chính thức tuyên bố và chấp nhận.

#### *Những yếu tố cơ bản trong quản lý chất lượng:*

- 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 có đủ tin cậy rằng một sản phẩm (hay dịch vụ) sẽ đáp ứng các yêu cầu nhất định về chất lượng.

Tổng thể của toàn bộ những hoạt động này được gọi bằng thuật ngữ **“Đảm bảo chất lượng”**. Trong nội bộ một công ty, đảm bảo chất lượng được sử dụng như một phương tiện quản lý. Trong trường hợp sản xuất theo hợp đồng, đảm bảo chất lượng cũng được sử dụng để tạo sự tin cậy của nhà cung cấp.

Khái niệm đảm bảo chất lượng, GMP, kiểm tra chất lượng là khía cạnh tương hỗ trong quản lý chất lượng. Các yếu tố này được mô tả ở đây nhằm nhấn mạnh mối quan hệ và tầm quan trọng cơ bản của chúng đối với sản xuất và kiểm soát sản phẩm.

## **I. ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG (QUALITY ASSURANCE - QA)**

### **1.1. Nguyên tắc:**

QA 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 đặt với mục đích để đảm bảo các dược phẩm có chất lượng đáp ứng được mục đích sử dụng của chúng. Vì thế QA 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.

### **2.2. Hệ thống QA phù hợp cho sản xuất dược phẩm phải đảm bảo là:**

- Sản phẩm được thiết kế và phát triển theo cách thức sao cho có thể đảm bảo được các yêu cầu của GMP và các nguyên tắc có liên quan khác, ví dụ như Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm (GLP) và thực hành tốt thử lâm sàng (GCP);

- Các thao tác sản xuất và kiểm tra chất lượng (QC) được nêu rõ ràng dưới dạng văn bản và các nguyên tắc GMP được vận dụng;

- Trách nhiệm quản lý được nêu rõ ràng trong bản mô tả công việc;

- Có các bố trí cho sản xuất, cung ứng và cho việc sử dụng loại nguyên liệu ban đầu và các nguyên liệu bao gói;

- Thực hiện tất cả các bước kiểm tra cần thiết đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và bán thành phẩm, cũng như các bước kiểm tra trong quá trình sản xuất, hiệu chuẩn và thẩm định;

- Thành phẩm được chế biến và kiểm tra đúng theo các quy trình đã định;

- Sản phẩm không được bán hay cung cấp khi người được uỷ quyền chứng nhận mỗi lô sản phẩm đã được sản xuất và kiểm nghiệm theo đúng các quy định nêu trong giấy phép lưu hành và các quy chế có liên quan đến việc sản xuất, QC, và xuất lô dược phẩm;

- Có các biện pháp để đảm bảo tới mức tối đa là sản phẩm được nhà sản xuất bảo quản, được phân phối và sau đó là bảo quản sao cho duy trì được chất lượng trong suốt tuổi thọ của sản phẩm;
- 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 QA;
  - Những sai lệch cần được báo cáo, điều tra và ghi vào hồ sơ;
- Có một hệ thống phê duyệt những thay đổi có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm;
- Cần thực hiện đánh giá thường xuyên đối với chất lượng dược phẩm nhằm chứng minh tính ổn định của quy trình và đảm bảo quy trình được hoàn thiện liên tục.

**2.3. Nhà sản xuất** phải chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm, đảm bảo chất lượng sản phẩm phù hợp với mục đích sử dụng, theo đúng các quy định trong giấy phép lưu hành, và không đặt bệnh nhân trước những nguy cơ phải sử dụng thuốc thiếu an toàn, kém chất lượng và kém hiệu quả. Thực hiện được mục tiêu chất lượng này hay không thuộc về trách nhiệm của những nhà quản lý cấp cao của doanh nghiệp, và cần sự tham gia cũng như cam kết của nhân viên ở nhiều phòng ban và ở mọi cấp của công ty kể cả nhà cung cấp và phân phối cho công ty. Để đạt được mục tiêu về chất lượng một cách đáng tin cậy, cần có một hệ thống đảm bảo chất lượng được thiết kế toàn diện và được triển khai đúng đắn, trong đó kết hợp cả GMP và QC. Hệ thống chất lượng phải được lưu giữ hồ sơ đầy đủ và được theo dõi về hiệu quả hoạt động. Tất cả các phần trong hệ thống QA phải có đầy đủ nhân viên có năng lực, có đủ nhà xưởng, máy móc và cơ sở phù hợp.

## II. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC (*good manufacturing practices for pharmaceutical product- GMP*)

Thực hành tốt sản xuất (GMP) là một phần của QA, giúp bảo đảm 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 trong GMP trước hết hướng tới loại bỏ các nguy cơ dễ xảy ra trong sản xuất dược phẩm. Những nguy cơ này về cơ bản được chia làm hai dạng: nhiễm chéo (đặc biệt là nhiễm các yếu tố tạp nhiễm không sự đoán trước) và lẫn lộn, ví dụ do dán nhãn sai trên bao bì đóng gói. Thực hiện GMP đòi hỏi:

- Tất cả các quy trình sản xuất để được xác định rõ ràng, được rà soát một cách có hệ thống theo kinh nghiệm, và được chứng minh là đủ khả năng sản xuất ra các sản phẩm



đạt yêu cầu về chất lượng theo các tiêu chuẩn đã định;

- Việc thẩm định phải được thực hiện;

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

+ Nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và đã qua đào tạo;

+ Đủ nhà xưởng và không gian;

+ 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;

+ Có đủ nhân viên, phòng kiểm nghiệm và máy móc thiết bị cho việc kiểm tra trong quá trình sản xuất.

- 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.

- Công nhân vận hành được đào tạo để thực hiện quy trình một cách chính xác.

- Có ghi chép lại (bằng tay hoặc thiết bị ghi chép) trong khi sản xuất để cho thấy trong thực tế mọi công đoạn nêu trong quy trình và hướng dẫn đều được thực hiện và số lư

- 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.

- Bảo quản và phân phối sản phẩm phù hợp để hạn chế tối đa bất cứ nguy cơ nào đối với chất lượng.

- Cần có một hệ thống để thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào đang được bán hay cung cấp.

- Những khiếu nại về 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.





### Bài 3

## VỆ SINH NHÀ XƯỞNG VÀ VỆ SINH CÁ NHÂN, THẨM ĐỊNH, KHIẾU NẠI, THU HỒI SẢN PHẨM

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được các nguyên tắc vệ sinh nhà xưởng, vệ sinh cá nhân và phân loại được các cấp độ sạch không khí trong khu vực sản xuất thuốc vô trùng.
2. Trình bày được những yêu cầu đặc trưng của thẩm định.
3. Trình bày nguyên tắc của khiếu nại và thu hồi sản phẩm.
4. Trình bày được những yêu cầu đặc trưng việc thực hiện xử lý khiếu nại và thu hồi sản phẩm.

### NỘI DUNG

#### I. VỆ SINH NHÀ XƯỞNG VÀ VỆ SINH CÁ NHÂN (*sanitation and hygiene*)

**1.1. Cần thực hiện các nguyên tắc vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân ở mức cao ở mọi mặt của quá trình sản xuất thuốc.** Phạm vi thực hiện các nguyên tắc vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân bao gồm nhân viên, nhà xưởng, máy móc thiết bị và dụng cụ, nguyên vật liệu sản xuất và bao gói, sản phẩm dùng làm vệ sinh và tẩy trùng, và bất kỳ thứ gì có thể trở thành nguồn gây tạp nhiễm đối với sản phẩm. Những nguồn gây tạp nhiễm tiềm tàng cần được loại bỏ thông qua một chương trình tổng thể về vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân (*Về vệ sinh cá nhân của nhân viên xem Phần 1, Bài 6; và vệ sinh nhà xưởng xem Phần 2, Bài 6*).

**1.2. Phân loại mức độ số lượng tiểu phân trong không khí khu vực sản xuất vô trùng**

Cấp độ sạch	Trạng thái nghỉ <i>Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m<sup>3</sup></i>		Trạng thái hoạt động <i>Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m<sup>3</sup></i>	
	0,5 - 5 mm	> 5,0 mm	0,5 - 5 mm	> 5,0 mm
<b>A</b>	3.500	0	3.500	0
<b>B</b>	3.500	0	350.000	2.000
<b>C</b>	350.000	2.000	3.500.000	20.000
<b>D</b>	3.500.000	20.000	<i>Không quy định</i>	<i>Không quy định</i>

**Trong đó:**

- **Cấp độ A:** Khu vực cục bộ cho thao tác có nguy cơ cao như: đóng lọ và làm kín vô trùng. Thông thường những điều kiện này được tạo bởi các laminar. Các laminar phải cung cấp khí đồng nhất với tốc độ khoảng  $0,45\text{m/s} \pm 20\%$  tại vị trí làm việc.

- **Cấp độ B:** Trong pha chế và đóng lọ vô trùng, cấp độ này là môi trường phụ cận cho khu vực A.

- **Cấp độ C và D:** Khu vực sạch để thực hiện các công đoạn ít hơn trong qua trình sản xuất sản phẩm vô trùng.

Để đạt được không khí sạch cấp độ B, C và D, số lần trao đổi không khí cần phù hợp với kích thước phòng, với thiết bị và số nhân viên có mặt tại đó. Thông thường, đối với các phòng có dòng không khí ổn định và có lọc HEPA (*High Efficiency Particulate Air Filter*) thích hợp, số lần trao đổi không khí ít nhất phải là 20 lần/giờ.

**II. THẨM ĐỊNH (qualification and validation)**

- Theo các nguyên tắc GMP, mỗi công ty dược phẩm phải xác định những công việc thẩm định cần thực hiện để chứng minh rằng những khía cạnh quan trọng trong các thao tác cụ thể đều được kiểm soát.

- Những yếu tố chủ yếu trong chương trình thẩm định của một công ty cần được xác định rõ ràng và trình bày trong một kế hoạch thẩm định gốc.

- Việc thẩm định phải thiết lập và cung cấp bằng chứng trên hồ sơ tài liệu rằng:

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

- Nhà xưởng, khu vực phụ trợ, 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, 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).

- Bất kỳ khía cạnh nào của thao tác, 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 phải thẩm định.

- Không nên coi thẩm định là bài tập một lần. Cần phải có chương trình lâu dài theo sau lần thực hiện đầu tiên và lấy cơ sở là việc rà soát lại hàng năm

- Cần có tuyên bố cam kết duy trì tình trạng thẩm định liên tục trong các tài liệu liên quan đến công ty, ví dụ như sổ tay chất lượng hoặc kế hoạch thẩm định gốc.
- Cần xác định rõ trách nhiệm thực hiện việc thẩm định.
- Các nghiên cứu thẩm định là một phần thiết yếu của GMP và cần được thực hiện theo đúng đề cương đã được xác định và được duyệt trước.
- Cần chuẩn bị và lưu trữ một văn bản báo cáo tóm tắt các kết quả ghi lại được và kết luận.
- Cần xây dựng các quy trình sản xuất và quy trình thao tác trên cơ sở các kết quả thẩm định.
- Cần đặc biệt lưu ý tới việc thẩm định phương pháp phân tích, các hệ thống tự động và quy trình làm vệ sinh.

### **III. KHIẾU NẠI (*complaints*)**

- *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.
- Cần cử một người có 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 có thể xảy ra đối với sản phẩm.
- Cần có một quy trình bằng văn bản mô tả biện pháp tiến hành, có nêu việc cần cần nhắc đến biện pháp thu hồi, trong trường hợp khiếu nại liên quan đến một sai hỏng có thể xảy ra đối với sản phẩm.
- Cần đặc biệt lưu ý xác định xem khiếu nại nhận được có phải vì lý do sản phẩm bị
- Bất kỳ khiếu nại nào liên quan đến sản phẩm bị sai hỏng phải được thành lập thành hồ sơ với đầy đủ các chi tiết và giấy tờ gốc, và phải được điều tra thấu đáo. Người chịu trách nhiệm về QC thường sẽ phải tham gia vào việc điều tra.
- Nếu sản phẩm bị hỏng được phát hiện và nghi ngờ từ một lô, cần tính đến việc kiểm tra các lô khác nhằm 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.
- Nếu cần thiết phải tiến hành các biện pháp phù hợp tiếp theo, có thể là thu hồi sản phẩm, sau khi đã điều tra và đánh giá về khiếu nại.
- 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.

- Hồ sơ về khiếu nại cần được rà soát một cách thường xuyên để tìm ra những vấn đề của dấu hiệu đặc biệt hoặc việc lặp lại các sai sót có thể dẫn đến việc thu hồi của những sản phẩm đã lưu hành.

- Cần thông báo cho cơ quan có thẩm quyền trong trường hợp nhà sản xuất đang tính đến biện pháp xử lý các trường hợp có thể do lỗi của nhà sản xuất, sản phẩm mất phẩm chất, bị làm giả hoặc bất kỳ vấn đề chất lượng nghiêm trọng nào của một sản phẩm.

### IV. THU HỒI SẢN PHẨM (*product recall*)

- *Nguyên tắc*: cần có một hệ thống để thu hồi một cách nhanh chóng và có hiệu quả các sản phẩm được biết hoặc nghi ngờ là có sai hỏng trên thị trường.

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

- Cần 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. Các hoạt động thu hồi phải có khả năng triển khai nhanh chóng tới các tuyến cần thiết trong hệ thống phân phối.

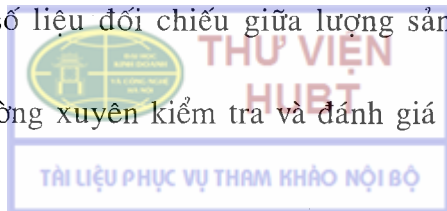
- Trong các S.O.P cần có một hướng dẫn bảo quản các sản phẩm thu hồi về tại một khu vực biệt lập an toàn trong khi chờ quyết định xử lý.

- Cần ngay lập tức thông báo cho tất cả cơ quan có thẩm quyền của tất cả các nước nơi sản phẩm đã được phân phối về dự định thu hồi một sản phẩm vì nó bị sai hỏng hoặc nghi ngờ là có sai hỏng.

- Hồ sơ phân phối phải đảm bảo sẵn có để người có thẩm quyền xem xét, hồ sơ này phải có đầy đủ những thông tin về các đại lý bán buôn và những khách hàng được cung cấp trực tiếp (kể cả những người nhận mẫu thử lâm sàng và mẫu cho bác sỹ) để việc thu hồi có kết quả.

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

- Cần thường xuyên kiểm tra và đánh giá hiệu quả của kế hoạch thu hồi.



## Bài 4

# SẢN XUẤT VÀ KIỂM NGHIỆM THEO HỢP ĐỒNG, TỰ THANH TRA VÀ THANH TRA CHẤT LƯỢNG

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được các nguyên tắc, quy tắc chung của việc sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, và trách nhiệm của các bên tham gia.
2. Trình bày được nguyên tắc và các bước thực hiện tự thanh tra và thanh tra chất lượng.

### NỘI DUNG

#### I. SẢN XUẤT VÀ KIỂM NGHIỆM THEO HỢP ĐỒNG (*contract production and analysis*)

##### 1.1. Nguyên tắc

Việc sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng cần được xác định rõ ràng, được thống nhất và có kiểm soát nhằm tránh tới hiểu lầm có thể dẫn tới việc sản phẩm, công việc hoặc hoạt động kiểm nghiệm không đạt chất lượng mong muốn.

##### 1.2. Quy tắc chung:

- Tất cả kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, kể cả những thay đổi dự kiến về kỹ thuật hoặc kế hoạch khác, đều phải theo đúng giấy phép lưu hành của sản phẩm có liên quan.
- Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng được kiểm tra cơ sở của bên nhận hợp đồng.
- Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, việc duyệt xuất hàng cuối cùng phải do người được uỷ quyền thực hiện.

##### 1.3. Bên hợp đồng

- Bên hợp đồng phải chịu trách nhiệm đánh giá năng lực của bên nhận hợp đồng về năng lực thực hiện thành công các biện pháp thử hoặc công việc yêu cầu, mục đích là để duyệt các hoạt động theo hợp đồng, và để đảm bảo thông qua hợp đồng rằng các nguyên tắc của GMP đã được tuân thủ.
- 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 pháp luật khác. 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 hay phép thử có thể gây hại cho nhà xưởng, máy móc thiết bị, nhân viên, các nguyên vật liệu hoặc các sản phẩm khác.

- Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng mọi sản phẩm và nguyên vật liệu đã chế biến do bên nhận hợp đồng giao lại đều đạt tiêu chuẩn, hoặc sản phẩm đã do người được uỷ quyền quyết định xuất xưởng.

#### **1.4. Bên nhận hợp đồng**

- 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 thoả đáng công việc bên hợp đồng đặt ra. Chỉ những cơ sở có giấy phép sản xuất mới được thực hiện sản xuất theo hợp đồng.

- 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 được đảm bảo sao cho các thông tin về sản xuất và kiểm nghiệm cung cấp cho bên thứ ba tương tự đã thực hiện giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng.

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

## **II. TỰ THANH TRA VÀ THANH TRA CHẤT LƯỢNG (*self-inspection and quality audits*)**

### **2.1. Nguyên tắc**

Mục đích của tự thanh tra là để đánh giá việc tuân thủ của nhà sản xuất theo nguyên tắc GMP trong mọi lĩnh vực sản xuất và QC. Cần lập chương trình tự thanh tra để phát hiện những khiếm khuyết trong việc thực hiện GMP và khuyến nghị các biện pháp khắc phục cần thiết. Cần tiến hành tự thanh tra thường xuyên, ngoài ra có thể tiến hành thanh tra trong các hoàn cảnh đặc biệt, ví dụ trong trường hợp thu hồi sản phẩm hoặc sản phẩm liên tiếp bị loại, hoặc khi nhận được kế hoạch thông báo về thanh tra của cơ quan quản lý y tế. Nhóm chịu trách nhiệm về tự thanh tra bao gồm những nhân viên có thể đánh giá khách quan về thực hiện GMP. Tất cả các biện pháp khắc phục đã khuyến nghị đều phải thực thi. Quy trình tự thanh tra phải được ghi thành văn bản, và có chương trình khắc phục tiếp theo có hiệu quả.

## **2.2. Những mục tự thanh tra**

Cần xây dựng các hướng dẫn tự thanh tra nhằm đưa ra các yêu cầu chuẩn tối thiểu và thống nhất. Hướng dẫn có thể bao gồm các câu hỏi liên quan đến các yêu cầu của GMP ít nhất về các lĩnh vực sau:

- Nhân viên;
- Nhà xưởng, kể cả khu vực dành cho nhân viên;
- Việc bảo dưỡng nhà xưởng, máy móc thiết bị;
- Việc bảo quản nguyên liệu ban đầu và thành phẩm;
- Máy móc thiết bị;
- Sản xuất và kiểm tra trong quá trình sản xuất;
- Kiểm tra chất lượng;
- Hồ sơ tài liệu;
- Nguyên tắc vệ sinh và vệ sinh;
- Các chương trình thẩm định và thẩm định lại;
- Hiệu chuẩn thiết bị và hệ thống đo lường;
- Quy trình thu hồi;
- Xử lý khiếu nại;
- Kiểm soát nhãn;
- Kết quả những lần thanh tra trước và những biện pháp khắc phục đã thực hiện.

## **2.3. Nhóm tự thanh tra**

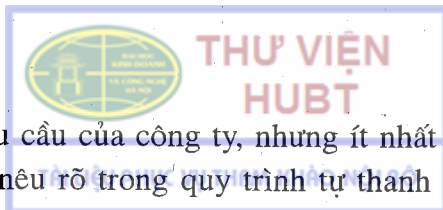
Lãnh đạo công ty cần chỉ định một nhóm tự thanh tra có thành viên là các chuyên gia trong lĩnh vực cụ thể và hiểu rõ về GMP. Thành viên của nhóm có thể chỉ định từ nội bộ hoặc bên ngoài công ty.

## **2.4. Định kỳ thanh tra**

Định kỳ thanh tra có thể tùy thuộc vào nhu cầu của công ty, nhưng ít nhất phải thực hiện hàng năm. Tần số tự thanh tra cần được nêu rõ trong quy trình tự thanh tra.

## **2.5. Báo cáo tự thanh tra**

- Cần có một bản báo cáo sau khi kết thúc đợt tự thanh tra. Bản báo cáo cần bao gồm:
- Kết quả tự thanh tra;





- Đánh giá và kết luận;
- Khuyến nghị và các biện pháp khắc phục.

## 2.6. Biện pháp tiếp theo

Cần phải có một chương trình tiếp theo có hiệu quả. Ban lãnh đạo công ty cần đánh giá bản báo cáo tự thanh tra cũng như các biện pháp khắc phục nếu cần thiết.

## 2.7. Thanh tra về chất lượng

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 và đánh giá toàn bộ hoặc một phần hệ thống chất lượng với mục đích cụ thể là hoàn thiện hệ thống. Thanh tra về chất lượng thường được tiến hành bởi các chuyên gia bên ngoài hoặc độc lập, hoặc một nhóm do ban lãnh đạo công ty chỉ định. Thanh tra chất lượng có thể mở rộng sang thanh tra cả nhà cung cấp và bên nhận hợp đồng.

## 2.8. Thanh tra và chấp nhận nhà cung cấp

- Cán bộ chịu trách nhiệm về QC phải cùng phối hợp với các bộ phận chức năng có liên quan trong việc chấp nhận nhà cung cấp để đảm bảo là đó là những nhà cung cấp đáng tin cậy, có thể cung cấp nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói đạt các tiêu chuẩn quy định.

- Trước khi nhà cung cấp được chọn để đưa vào danh sách các nhà cung cấp được chấp thuận cần phải tiến hành đánh giá họ. Việc đánh giá này phải xem xét đến tính lịch sử của nhà cung cấp và tính chất của nguyên liệu cung cấp. Nếu tiến hành thanh tra cơ sở cung cấp, phải xác định được khả năng của nhà cung cấp trong việc tuân thủ các nguyên tắc của GMP.





## Bài 5

# NHÂN VIÊN VÀ ĐÀO TẠO

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được các nguyên tắc, quy định chung liên quan đến nhân viên.
2. Trình bày được khái niệm, tiêu chuẩn, chức trách nhiệm vụ của nhân viên chủ chốt.
3. Trình bày được các yêu cầu chung về đào tạo nhân viên.

### NỘI DUNG

#### I. NHÂN VIÊN (*personnel*)

##### 1.1. Nguyên tắc

Việc thiết lập và duy trì một hệ thống QA đạt yêu cầu và tính chính xác của việc sản xuất cũng như QC dược phẩm và hoạt động chất được 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. Cần xác định rõ trách nhiệm cá nhân, trách nhiệm này phải được cá nhân có liên quan hiểu rõ và được ghi lại trong bản mô tả công việc.

##### 1.2. Quy định chung

- Nhà sản xuất cần 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.

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

- Tất cả các nhân viên phải nắm 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 nhu cầu công việc của họ kể cả về các hướng dẫn vệ sinh. Tất cả nhân viên phải được khuyến khích ủng hộ việc xây dựng và duy trì các tiêu chuẩn chất lượng cao.

- Cần tiến hành các bước để 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 này thành lối qua lại.

### **1.3. Nhân viên chủ chốt**

- Nhân viên chủ chốt bao gồm trưởng bộ phận sản xuất, trưởng bộ phận QC và người được uỷ quyền. Những vị trí chủ chốt thường do nhân viên chính thức đảm nhiệm. Các vị trí trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận QC cần độc lập với nhau. Trong các công ty lớn, có thể cần phải uỷ quyền một số chức năng, tuy nhiên trách nhiệm thì không thể uỷ thác.

- Nhân viên chủ chốt chịu trách nhiệm giám sát sản xuất và QC dược phẩm phải có các trình độ khoa học và kinh nghiệm thực tiễn theo quy định của luật pháp quốc gia. Chuyên ngành đào tạo của họ nên bao gồm ngành học phối hợp giữa:

- + Hoá học (hoá hữu cơ hoặc hoá phân tích) hoặc hoá sinh;
- + Công nghệ hoá;
- + Vi sinh học;
- + Dược khoa và công nghệ dược;
- + Sinh học, hoặc

Các ngành khoa học có liên quan khác

Nhân viên chủ chốt cũng cần có đủ kinh nghiệm thực tế trong sản xuất và đảm bảo chất lượng dược phẩm. Để có những kinh nghiệm như vậy, có thể cần phải có những giai đoạn chuẩn bị để họ thực tập dưới sự hướng dẫn về chuyên môn. Trình độ chuyên môn khoa học và kinh nghiệm thực tế của các chuyên gia phải đạt tới mức sao cho họ có thể thực hiện các đánh giá chuyên môn một cách độc lập, dựa trên áp dụng các nguyên tắc và hiểu biết khoa học về những vấn đề thực tiễn gặp phải trong sản xuất và kiểm tra chất lượng dược phẩm.

- Nói chung, các vị trí trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận QC có một số trách nhiệm chung, hoặc cùng thực hiện một số công việc liên quan đến chất lượng. Tùy thuộc vào luật pháp quốc gia, những trách nhiệm này có thể bao gồm:

- + Phê duyệt quy trình thao tác bằng văn bản và các tài liệu khác, kể cả các sửa đổi;
- + Theo dõi và kiểm soát môi trường sản xuất;
- + Đảm bảo vấn đề vệ sinh trong nhà máy;
- + Thẩm định quy trình và hiệu chuẩn thiết bị phân tích;
- + Đào tạo, kể cả việc áp dụng và các nguyên tắc QA;
- + Phê duyệt và theo dõi nhà sản xuất theo hợp đồng;
- + Quy định và theo dõi điều kiện bảo quản của nguyên liệu và sản phẩm;
- + Thực hiện và đánh giá các kiểm soát trong quá trình;

- + Lưu giữ hồ sơ;
- + Theo dõi và tuân thủ quy định về GMP;
- + Kiểm tra, điều tra, lấy mẫu, nhằm theo dõi các yếu tố có thể ảnh hưởng tới chất lượng dược phẩm.

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

- + Đảm bảo sản phẩm được sản xuất và bảo quản theo đúng hồ sơ tài liệu phù hợp để có chất lượng yêu cầu;
- + 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;
- + Đảm bảo hồ sơ sản xuất được đánh giá và ký bởi người giao nhiệm vụ này;
- + Kiểm tra bảo trì nhà xưởng và máy móc thiết bị liên quan đến sản xuất;
- + 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 báo cáo;
- + Đảm bảo việc thực hiện ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên sản xuất và việc đào tạo được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu.

**Trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng có những nhiệm vụ sau:**

- + Duyệt hoặc loại nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm;
- + Đánh giá hồ sơ lô;
- + Đảm bảo tất cả các phép thử cần thiết đều được thực hiện;
- + Phê duyệt các hướng dẫn lấy mẫu, tiêu chuẩn, phương pháp thử, và các quy trình kiểm tra chất lượng khác;
- + Phê duyệt và theo dõi việc kiểm nghiệm theo hợp đồng;
- + Kiểm tra và bảo dưỡng cơ sở, nhà xưởng và máy móc thiết bị;
- + Đảm bảo các thẩm định phù hợp, kể cả thẩm định phương pháp phân tích và hiệu chuẩn thiết bị kiểm nghiệm đã được thực hiện;
- + Đảm bảo việc thực hiện ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên QC và việc đào tạo được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu.

**Người được uỷ quyền có những nhiệm vụ sau:**

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.

*Người được uỷ quyền cũng tham gia vào các hoạt động khác bao gồm:*

- + Việc thực hiện (và xây dựng, nếu cần) hệ thống chất lượng;
- + Tham gia vào việc xây dựng sổ tay chất lượng của công ty;
- + Giám sát việc tự thanh tra định kỳ;
- + Giám sát bộ phận kiểm tra chất lượng;
- + Tham gia kiểm tra bên ngoài (kiểm tra nhà cung cấp);
- + Tham gia vào các chương trình thẩm định.

- Chức năng phê duyệt cho xuất một lô thành phẩm hoặc một sản phẩm có thể được giao cho một người có trình độ và kinh nghiệm phù hợp. Người này sẽ xuất sản phẩm theo đúng quy trình đã được phê duyệt. Điều này được thực hiện bởi bộ phận QA thông qua xem xét hồ sơ lô.

- Người chịu trách nhiệm phê duyệt xuất một lô phải luôn đảm bảo rằng những yêu cầu sau đây được đáp ứng:

+ Các yêu cầu trong giấy phép lưu hành hoặc giấy phép sản xuất sản phẩm đều được đáp ứng ở lô sản phẩm có liên quan;

+ Các nguyên tắc và hướng dẫn GMP của WHO được thực hiện;

+ Các quy trình sản xuất và kiểm nghiệm chủ yếu đã được thẩm định;

+ Tất cả các biện pháp kiểm tra, kiểm soát đều đã được thực hiện, có tính đến điều kiện sản xuất và hồ sơ sản xuất.

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

+ Bất kỳ một hoạt động lấy mẫu, thanh tra, kiểm nghiệm hay kiểm tra bổ sung nào đã được thực hiện hoặc triển khai, nếu cần, đối với những thay đổi định trước hoặc các sai lệch;

+ Tất cả hồ sơ sản xuất hoặc QC để được hoàn tất và thông qua các cán bộ giám sát được đào tạo phù hợp;

+ 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;

+ Trưởng bộ phận QC đã chấp nhận lô;

+ 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).

## II. ĐÀO TẠO (training)

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

- Bên cạnh việc đào tạo cơ bản về lý thuyết về GMP, nhân viên mới tuyển cần được đào tạo về những vấn đề phù hợp với nhiệm vụ được giao. Việc đào tạo phải liên tục, và hiệu quả đào tạo phải được đánh giá định kỳ. Cần có chương trình đào tạo được phê duyệt chính thức và lưu giữ hồ sơ về đào tạo.

- Nhân viên làm việc trong những khu vực có nguy cơ tạp nhiễm, ví dụ khu vực sạch hoặc những khu xử lý các nguyên vật liệu có hoạt tính cao, độc, truyền nhiễm hoặc dễ gây dị ứng, cần được đào tạo chuyên sâu.

- Khái niệm QA và tất cả các biện pháp có khả năng nâng cao nhận thức và thực hiện QA cần được bàn luận thấu đáo trong các khoá đào tạo.

- Khách thăm 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 vệ sinh cá nhân) và được trang phục bảo hộ cần thiết. Cần giám sát họ chặt chẽ.

- 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 cần phải được bổ sung vào hồ sơ đào tạo.



## Bài 6

# VỆ SINH CÁ NHÂN, NHÀ XƯỞNG, MÁY MÓC THIẾT BỊ

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được các nguyên tắc vệ sinh cá nhân.
2. Trình bày được nguyên tắc, quy định chung việc bố trí, thiết kế, xây dựng, sửa chữa, bảo dưỡng nhà xưởng.
3. Trình bày được các yêu cầu đặc trưng của các khu phụ, khu vực sản xuất, bảo quản và kiểm tra chất lượng.
4. Trình bày được các yêu cầu về việc lựa chọn, thiết kế, lắp đặt, sử dụng, bảo dưỡng thiết bị máy móc.

### NỘI DUNG

#### I. VỆ SINH CÁ NHÂN (*personal hygiene*)

Tất cả nhân viên cần được kiểm tra sức khỏe định kỳ trước và khi đang tuyển dụng. Những nhân viên thực hiện việc kiểm tra bằng mắt cần phải định kỳ kiểm tra mắt.

- 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. Cần có biển hướng dẫn và điều này phải được thực hiện nghiêm túc.

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

- 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)

- Nhân viên vận hành cần 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.

- Để bảo vệ sản phẩm khỏi bị tạp nhiễm, nhân viên cần phải mặc trang phục 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.

- 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 các khu vực khác có thể gây ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm.

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

## II. NHÀ XƯỞNG (*premises*)

### 2.1. 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.

### 2.2. Quy định chung

- Bố trí mặt bằng và thiết kế 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 là bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào cho chất lượng sản phẩm.

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

- 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.

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

- Nhà xưởng cần được bảo dưỡng cẩn thận, phải đảm bảo các hoạt động bảo dưỡng và sửa chữa không là nguy cơ cho 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. Cần lưu hồ sơ công việc vệ sinh.

- 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 khi sản xuất và bảo quản, hoặc ảnh hưởng tới việc vận hành chính xác của máy móc thiết bị.



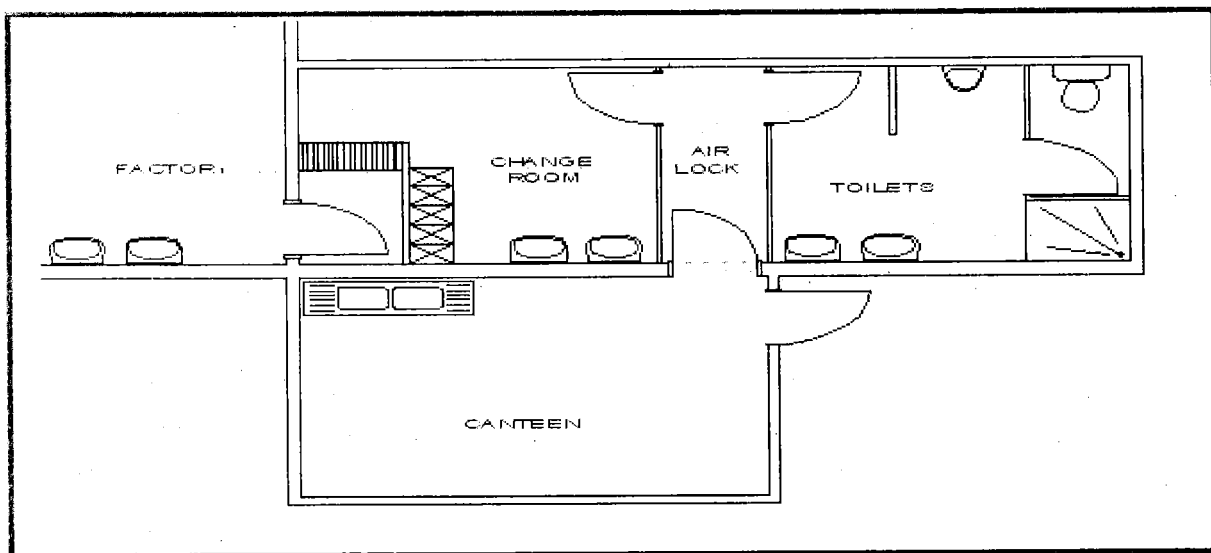
- Nhà xưởng phải được thiết kế và trang bị sao cho có thể bảo vệ tối đa khỏi sự xâm nhập của côn trùng, chim chóc và các động vật khác. Cần có quy trình kiểm soát loài gặm nhấm và động vật gây hại.

- Nhà xưởng phải được thiết kế để đảm bảo dòng luân chuyển hợp lý của nguyên vật liệu và nhân viên.

### 2.3. Khu phụ

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

- Phòng thay và giữ quần áo, khu vực tắm rửa và vệ sinh phải dễ dàng tiếp cận và phù hợp với số lượng người sử dụng. Nhà vệ sinh không được thông trực tiếp với khu vực sản xuất và bảo quản (*xem sơ đồ dưới đây*).



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

- Nhà nuôi động vật phải cách ly tốt khỏi các khu vực khác, với lối ra vào riêng (lối vào riêng cho động vật) và thiết bị xử lý không khí riêng.

### 2.4. Khu bảo quản

- 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 liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm đã được phép xuất, bị loại, bị trả về hay sản phẩm thu hồi.

- 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. Trong khu vực cần điều kiện bảo quản đặc biệt (ví dụ như về nhiệt độ, độ ẩm) thì phải đảm bảo điều kiện này, có kiểm tra, theo dõi và ghi chép lại một cách thích hợp.

- 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 phải được thiết kế và trang bị cho phép các thùng nguyên liệu được làm sạch nếu cần trước khi bảo quản.

- Khi biệt trữ phải 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 có những người có thẩm quyền mới được phép ra vào. Nếu 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.

Cần bảo quản tách riêng nguyên vật liệu và sản phẩm bị loại, thu hồi hoặc bị trả về.

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

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

- Thường cần phải có khu vực riêng để lấy mẫu nguyên liệu ban đầu (nếu lấy mẫu ở ngay khu vực bảo quản, phải tiến hành sao cho có thể tránh được tạp nhiễm hay nhiễm chéo).

## **2.5. Khu vực cân**

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

## **2.6. Khu vực sản xuất**

- Để hạn chế tối đa nguy cơ gây nguy hiểm nghiêm trọng cho sức khỏe do sản phẩm bị nhiễm chéo, cần có nhà xưởng chuyên biệt và khép kín cho việc sản xuất dược phẩm đặc biệt, ví dụ những nguyên vật liệu dễ gây dị ứng (ví dụ penicillin), hoặc sinh phẩm (ví dụ các sinh vật sống). Việc sản xuất một số sản phẩm có hoạt tính cao khác, ví dụ một số kháng sinh, hormone, chất độc tế bào và những sản phẩm không phải 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 một nhà xưởng với điều kiện là đặc biệt phải thận trọng và có tiến hành các thẩm định cần thiết (kể cả thẩm định quy trình vệ sinh). Việc sản xuất thuốc độc chuyên ngành, ví dụ thuốc diệt côn trùng hoặc thuốc diệt cỏ không được phép tiến hành ở nhà xưởng dành cho sản xuất dược phẩm.

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

- 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 giữ 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.

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

- 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, cần tiếp cận những dịch vụ này từ bên ngoài khu vực sản xuất, nếu được.

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

- Khu vực sản xuất phải được thông khí tốt, có thiết bị kiểm soát không khí (bao gồm thiết bị lọc khí 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 sản xuất, phù hợp với hoạt động sản xuất và môi trường bên ngoài. Những khu vực này cần được theo dõi thường xuyên trong khi sản xuất và khi không sản xuất để đảm bảo vẫn đáp ứng được tiêu chuẩn thiết kế.

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

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

### **2.7. Khu vực kiểm tra chất lượng**

- kiểm nghiệm phải 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.

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

- Thiết kế các phòng kiểm nghiệm phải tính đến phù hợp của vật liệu xây dựng, tránh khói và thông gió. Cần có hệ thống cung cấp 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.

- Có thể có phòng riêng cho dụng cụ thí nghiệm 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 dụng cụ này.

### III. MÁY MÓC THIẾT BỊ (*equipment*)

- Máy móc thiết bị phải được bố trí, thiết kế, kết cấu, điều chỉnh và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác sẽ thực hiện. Việc thiết kế và bố trí 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, tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi và bắn, và nói chung là tránh những tác động bất lợi đối với chất lượng sản phẩm.

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

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

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

- Phải có cân và thiết bị đo lường khác có khoảng và độ chính xác phù hợp cho các hoạt động sản xuất và QC. Các thiết bị này phải được hiệu chuẩn theo lịch.

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

- Thiết bị và dụng cụ dùng cho phòng thí nghiệm phải phù hợp với quy trình thử nghiệm nếu cần thực hiện.

- Máy móc thiết bị sấy, rửa và làm vệ sinh phải được lựa chọn và sử dụng sao cho

- 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.

- Máy móc thiết bị hỏng cần được đưa ra khỏi khu vực sản xuất và QC. Nếu không chuyển ra ngoài được, ít nhất thiết bị cũng được dán nhãn ghi rõ là đã hỏng, để phòng vô ý sử dụng.

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

- Những máy móc thiết bị không chuyên dụng 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 tạp nhiễm.

Cần lưu giữ bản vẽ của các máy móc thiết bị và hệ thống phụ trợ.

## Bài 7

# NGUYÊN VẬT LIỆU

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được các nguyên tắc, yêu cầu chung về nguyên vật liệu cho sản xuất dược phẩm.
2. Trình bày được những yêu cầu đặc trưng của mỗi loại nguyên vật liệu.

### NỘI DUNG

#### I. 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).
- Nguyên vật liệu bao 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.

#### II. QUY ĐỊNH CHUNG

- 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 cho tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm. Nếu có thể, những nguyên vật liệu này phải đạt tiêu chuẩn phù hợp (ví dụ tiêu chuẩn thực phẩm) nhằm hạn chế tối đa cho sức khỏe.
- Tất cả các nguyên liệu đầu vào và thành phẩm phải được biệt trữ ngay sau khi nhận hoặc chế biến, cho đến khi chúng được xuất đem sử dụng hoặc phân phối.
- Tất cả nguyên liệu và thành phẩm đều phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp do nhà sản xuất quy định và theo trật tự giúp phân biệt được các lô theo nguyên tắc *hết hạn trước - ra trước (FEFO - first expire first out)*.
- Nước dùng cho sản xuất dược phẩm phải phù hợp với mục đích sử dụng.

#### III. NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU (*starting materials*)

- Việc mua nguyên liệu ban đầu là một hoạt động quan trọng cần có sự tham gia của những nhân viên có hiểu biết sâu và toàn diện về sản phẩm và các nhà cung cấp.
- Nguyên liệu ban đầu chỉ nên mua của những nhà cung cấp đã được duyệt, và nếu

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

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

- Tất cả các 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, và dán nhãn cần thiết với những thông tin quy định. Khi dán nhãn phụ lên thùng hàng, không được che mất thông tin gốc.

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

- Nếu mỗi đợt giao hàng nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được tách riêng và lấy mẫu, kiểm nghiệm và xuất cho sử dụng.

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

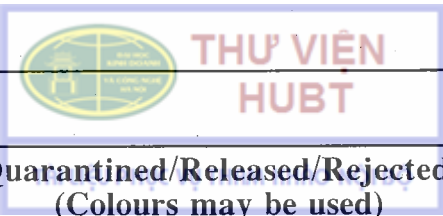
+ Tên sản phẩm và mã nội bộ khi áp dụng;

+ Số lô do nhà sản xuất quy định, và số kiểm soát hoặc số lô của nhà sản xuất, nếu có, đều phải được ghi vào hồ sơ lô để đảm bảo truy lại nguyên 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);

+ Nếu thích hợp ghi ngày hết hạn hoặc ngày cần phải tiến hành kiểm nghiệm lại.

**Ví dụ: Các loại nhãn nguyên liệu ban đầu**

Name of Material and/or internal code (Tên nguyên liệu và/hoặc mã nội bộ)			
Control/ Batch No. (Số lô)			
Status (Tình trạng)	<b>Quarantined/Released/Rejected</b> (Colours may be used)		
Expiry date or retest date (Ngày hết hạn hoặc ngày thử lại)			
Date (ngày)		Signature (Chữ ký)	

**Ghi chú:**

- + Nếu nguyên liệu biệt trữ (quarantined): Thì màu nhãn là màu vàng;
  - + Nếu nguyên liệu được phép xuất (released): Thì màu nhãn là màu xanh;
  - + Nếu nguyên liệu bị loại (rejected): thì màu nhãn là màu đỏ.
- Cần có các quy trình hoặc biện pháp phù hợp để đảm bảo nhận dạng được nguyên liệu đựng bên trong mỗi thùng nguyên liệu ban đầu. Cần phân biệt rõ các thùng nguyên liệu đã lấy mẫu.
- Chỉ những nguyên liệu ban đầu đã được bộ phận QC duyệt cho xuất để sử dụng và vẫn còn hạn dùng mới được phép sử dụng.
- Chỉ người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên 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.
- Mỗi nguyên liệu sau khi được cấp phát và trọng lượng hay thể tích của chúng phải được kiểm tra lại một cách độc lập. Việc kiểm tra này phải được ghi chép lại.
- Nguyên liệu cấp phát để sản xuất mỗi lô thành phẩm phải được giữ cùng với nhau và dán nhãn rõ ràng để phân biệt điều đó.

**IV. NGUYÊN LIỆU BAO GÓI (*packaging materials*)**

- Việc mua, quản lý, kiểm tra nguyên liệu bao gói trực tiếp và bao bì in sẵn đều phải thực hiện như đối với nguyên liệu ban đầu.
- Cần đặc biệt chú ý đến bao bì in sẵn. Bao bì in sẵn cần phải 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 đã in khác phải được vận chuyển và bảo quản trong các thùng riêng để tránh lẫn lộn. 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.
- Mỗi lần giao hàng hoặc mỗi lô bao bì trực tiếp hoặc bao bì in sẵn được cấp một mã đặc biệt hoặc một ký hiệu nhận dạng riêng.
- 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 lưu vào hồ sơ.
- 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.

**V. SẢN PHẨM TRUNG GIAN VÀ SẢN PHẨM CHỜ ĐÓNG GÓI (*intermediate and bulk products*)**



- Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp.
- Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm nhập kho phải được xử lý khi nhận như đối với nguyên liệu ban đầu.

#### **VI. THÀNH PHẨM** (*finished products*)

- Thành phẩm phải được biệt trữ cho tới khi được phép xuất, sau đó chúng được bảo quản vào khu vực hàng sử dụng trong điều kiện do nhà sản xuất quy định.
- Việc đánh giá thành phẩm và hồ sơ tài liệu cần thiết cho việc duyệt xuất một lô sản phẩm ra thị trường được mô tả trong *Bài 10*.

#### **VII. NGUYÊN VẬT LIỆU BỊ LOẠI, PHỤC HỒI, TÁI CHẾ VÀ CHẾ BIẾN LẠI** (*rejected, recovered, reprocessed and reworked materials*)

- Nguyên vật liệu và các sản phẩm bị loại cần được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và bảo quản riêng trong khu vực hạn chế ra vào. Chúng có thể được trả lại cho nhà cung cấp hoặc được tái chế hoặc huỷ kịp thời, tùy trường hợp. Biện pháp nào trước khi áp dụng cũng phải được phép của người được uỷ quyền và phải được ghi vào hồ sơ.
- 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, nếu các chỉ tiêu chất lượng vẫn đạt, và nếu được thực hiện theo đúng các quy trình xác định đã được phê duyệt, sau khi đã đánh giá các nguy cơ có thể xảy ra. Cần lập hồ sơ theo dõi việc tái chế và phục hồi. Lô tái chế được cho một lô mới.

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

- Bộ phận QC cần cân nhắc sự cần thiết phải tiến hành thêm các phép thử đối với bất kỳ thành phẩm nào đã được tái chế, chế biến lại hoặc sử dụng sản phẩm phục hồi từ lô trước.

#### **VIII. SẢN PHẨM THU HỒI** (*recalled products*)

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 cần có càng sớm càng tốt.

#### **IX. HÀNG BỊ TRẢ VỀ** (*returned goods*)

- Những sản phẩm bị trả về từ thị trường phải được huỷ, trừ khi chắc chắn được chất

lượng của chúng vẫn đạt yêu cầu; trong trường hợp đó, chúng có thể được cân nhắc cho bán lại, dán nhãn lại hoặc tiến hành một biện pháp nào khác chỉ sau khi bộ phận QC đánh giá một cách nghiêm ngặt theo một quy trình bằng văn bản. Cần 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 lịch sử của sản phẩm, và khoảng thời gian trôi qua của sản phẩm được bán ra. Khi có bất kỳ nghi ngờ nào về chất lượng sản phẩm, không được cân nhắc cho xuất bán lại hoặc sử dụng lại. Bất kỳ biện pháp áp dụng nào cũng phải ghi vào hồ sơ.

### X. NGUYÊN VẬT LIỆU PHẾ THẢI (*waste materials*)

- Cần có khu vực dành riêng 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 trong các tủ kín, riêng biệt và được thiết kế phù hợp theo quy định của luật pháp quốc gia.

- Nguyên vật liệu phế thải không được lưu trữ. Chúng phải được đôn vào các thùng 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 và nhanh chóng.

### XI. NHỮNG VẤN ĐỀ KHÁC

- Thuốc diệt côn trùng, thuốc diệt chuột, các chất diệt côn 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.





## Bài 8

# HỒ SƠ TÀI LIỆU

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được các nguyên tắc chung về hồ sơ tài liệu.
2. Trình bày được những yêu cầu đặc trưng của của mỗi loại tài liệu.

### NỘI DUNG

#### I. NGUYÊN TẮC

Hồ sơ tài liệu tốt là một phần tất yếu của hệ thống QA vì thế cần phải có cho mọi khía cạnh của GMP. Mục đích của hồ sơ tài liệu là để xác định các quy trình và tiêu chuẩn cho tất cả nguyên vật liệu và xác định phương pháp sản xuất cũng như QC; để đảm bảo tất cả nhân viên có liên quan đến sản xuất đều hiểu cần phải làm gì vào lúc nào; đảm bảo cho người uỷ quyền có tất cả thông tin cần thiết khi quyết định cho xuất một lô ra thị trường; và đảm bảo có những bằng chứng trên hồ sơ, có thể tìm lại được và cung cấp cho thanh tra những hồ sơ 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 tùy thuộc vào nhà sản xuất. Trong một số trường hợp một vài hoặc toàn bộ các hồ sơ tài liệu mô tả dưới đây gộp chung với nhau, nhưng chúng thường được tách riêng

#### II. QUY ĐỊNH CHUNG

- Hồ sơ tài liệu cần 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.

- Hồ sơ tài liệu phải được có 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.

- 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 trật tự và dễ kiểm tra. Những tài liệu sao chụp phải dễ dàng và dễ đọc. Khi sao chụp các tài liệu gốc để có tài liệu đọc không được có sai sót trong quá trình sao chụp.

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

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

- Bất kỳ sự thay đổi nào đối với một tài liệu cũng phải được ký và ghi ngày; việc thay

đổi phải đảm bảo đọc được thông tin cũ. Khi cần phải ghi lại lý do thay đổi.

- Cần 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 ngược lại được. Hồ sơ sổ sách phải được lưu lại cho đến ít nhất một năm sau khi thành phẩm liên quan hết hạn.

- Số liệu (và hồ sơ cần lưu trữ) có thể được ghi lại bằng hệ thống xử lý số liệu điện tử hoặc ghi hình hoặc bằng các phương tiện đáng tin cậy khác. Cần phải có công thức gốc và S.O.P chi tiết liên quan đến hệ thống sử dụng và kiểm tra độ chính xác của số liệu ghi chép. 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 chép 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 số liệu quan trọng cần 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 cần truy cập.

### III. NHỮNG HỒ SƠ TÀI LIỆU CẦN THIẾT

#### 3.1. Nhân

- Nhân dung cho bao bì đựng, máy móc thiết bị hoặc thiết bị nhà xưởng phải rõ ràng, không mập mờ và phải theo mẫu chung thống nhất công ty. Thường bên cạnh câu chữ trên nhân, 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).

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

- + Tên sản phẩm;
  - + Danh mục hoạt chất (nếu được, ghi tên chung quốc tế không sở hữu – INN), chỉ rõ lượng của mỗi hoạt chất, công bố lượng tịnh (ví dụ: số đơn vị liều lượng, cân nặng hoặc thể tích);
  - + Số lô do nhà sản xuất đặt;
  - + Ngày hết hạn ở dạng không mã hoá;
  - + Những điều kiện bảo quản đặc biệt hoặc những thận trọng cần thiết trong xử lý;
  - + Hướng dẫn sử dụng và những cảnh báo và thận trọng cần thiết;
  - + Tên và địa chỉ của nhà sản xuất hoặc công ty chịu trách nhiệm đưa ra thị trường.
- Đối với chất chuẩn, nhân và/hoặc tài liệu đi kèm theo phải ghi rõ hoạt lực hay nồng độ, ngày sản xuất, ngày hết hạn, ngày mở bao bì lần đầu tiên, điều kiện bảo quản và số kiểm soát nếu có.

#### 3.2. Tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm

- Quy trình kiểm 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 kiểm nghiệm thường quy.

- Cần có các tiêu chuẩn 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 cần có tiêu chuẩn cho cả sản phẩm trung gian và bán thành phẩm. Cần có các tiêu chuẩn đối với nước, dung môi và thuốc thử (ví dụ như các acid và base) sử dụng trong sản xuất.

- Mỗi tiêu chuẩn đều được phê duyệt, ký, ghi ngày tháng và lưu giữ ở bộ phận QC, QA hoặc trung tâm hồ sơ tài liệu. Các tiêu chuẩn đối với bán thành phẩm, thành phẩm và nguyên vật liệu bao gói được đề cập trong *Phần 3.3 - 3.5*.

- Có thể cần phải định kỳ sửa đổi 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.

- Cần phải có dược điển, các tiêu chuẩn tham khảo, phổ tham khảo và các tài liệu tham khảo khác trong phòng thí nghiệm,.

### **3.3. Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói**

- Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu, bao bì sơ cấp và bao bì có in ấn nếu thích hợp cần có mô tả đối với nguyên liệu, trong đó có:

- + Tên được đặt (nếu có thể nêu cả tên INN và mã nội bộ);
- + Tham chiếu đến chuyên luận của dược điển, nếu có;
- + Các yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép;

*Tùy thuộc vào yêu cầu của công ty, tiêu chuẩn có thể thêm các thông tin khác, ví dụ như:*

- + Nhà cung cấp và sản phẩm gốc của nguyên vật liệu;
- + Một 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.

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 cần được kiểm tra về tiêu chuẩn chất lượng, các sai hỏng và tính chính xác của các dấu hiệu nhận dạng.

- Hồ sơ mô tả quy trình kiểm nghiệm phải nêu rõ tần suất quy định đối với việc định lượng lại mỗi nguyên liệu ban đầu tùy thuộc vào tuổi thọ của chúng.

### **3.4. Tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm**

- 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.

### **3.5. Tiêu chuẩn thành phẩm**

Tiêu chuẩn thành phẩm phải có:

- + Tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có;
- + Tên mỗi hoạt chất (viết tên INN nếu có);
- + Công thức hoặc tham chiếu công thức;
- + Mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói;
- + Hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;
- + Yêu cầu về định tính, định lượng, với giới hạn cho phép;
- + Điều kiện bảo quản và thận trọng nếu có;
- + Tuổi thọ.

### **3.6. Công thức gốc**

- Căn cứ công thức gốc được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm và cỡ mỗi lô sản xuất.

- Công thức gốc cần có:

- + Tên sản phẩm, có mã tham khảo sản phẩm liên quan đến tiêu chuẩn của nó;
- + 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 dược chất, được mô tả bằng tên và ký hiệu tham khảo thống nhất cho loại nguyên liệu đó (cần nêu rõ chất nào sẽ 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;
- + Nêu địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu;
- + Nêu 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;
- + 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 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;
- + Nếu cần, quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn và các điều kiện bảo quản đặc biệt;
- + Những điều kiện đặc biệt thận trọng.

### **3.7. Hướng dẫn đóng gói**

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

- + Tên sản phẩm;
- + Mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và đường dùng nếu có;

+ Quy cách đóng gói được nêu bằng số lượng, trọng lượng, hoặc thể tích sản phẩm trong bao bì ngoài cùng;

+ Danh mục đầy đủ các nguyên vật liệu bao gói cần 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;

+ Nếu phù hợp, có ví dụ hoặc bản sao của nguyên vật liệu in ấn có liên quan và mẫu của chúng, trên đó chỉ rõ chỗ nào ghi số lô và ngày hết hạn;

+ Các thận trọng đặc biệt cần được thực hiện, kể cả 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 đóng gói, có hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn cho phép.

### 3.8. Hồ sơ chế biến lô

- Cần lưu giữ hồ sơ chế biến lô cho mỗi lô sản xuất. Hồ sơ cần dựa trên những phần liên quan trong tiêu chuẩn gốc đã được duyệt sử dụng. Phương pháp chuẩn bị hồ sơ cần 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 chép tay lại các tài liệu đã được duyệt).

- Trước khi bắt đầu chế biến, cần 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.

- Trong khi pha chế, cần 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:

+ Tên sản phẩm;

+ Số lô đang sản xuất;

+ Ngày và giờ bắt đầu, ngày và 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 của mỗi nhân viên vận hành ở mỗi bước sản xuất chính và nếu phù hợp, của người kiểm tra mỗi thao tác (ví dụ: cân);

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

+ Bất kỳ thao tác chế biến liên 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;

+ Lượng sản phẩm có được ở mỗi công đoạn sản xuất trọng tâm (sản lượng), và 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.

### 3.9. Hồ sơ lô đóng gói

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

- Trước khi bắt đầu bất kỳ thao tác đóng gói nào, cần 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. Cần ghi chép lại việc kiểm tra đó.

- Cần ghi chép lại những thông tin sau đây vào thời điểm thực hiện mỗi thao tác, cần ghi rõ ngày và tên người chịu trách nhiệm với chữ ký của người này hoặc mặt khẩu máy tính:

+ Ngày và giờ thực hiện thao tác đóng gói;

+ Tên người chịu trách nhiệm tiến hành thao tác đóng gói;

+ Chữ ký của tất cả các nhân viên vận hành ở các bước chính;

+ Các kiểm tra nhận dạng và kiểm tra tuân thủ theo hướng dẫn đóng gói, kể cả kết quả kiểm tra trong quá trình đóng gói;

+ Chi tiết các thao tác đóng gói thực hiện, và nếu cần, các hướng dẫn về việc bảo quản sản phẩm chưa đóng gói hoặc hồ sơ ghi lại việc kiểm tra sản phẩm chưa đóng gói về khu vực bảo quản;

+ Bất kỳ khi nào có thể, lưu lại mẫu bao bì in sẵn, kể cả mẫu được duyệt để đem in lại, 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 những chi tiết 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 hủy hoặc đã trả về kho, và số lượng sản phẩm có được để có thể đối chiếu đầy đủ.

### 3.10. Quy trình thao tác chuẩn (S.O.P) và hồ sơ ghi chép

- Cần có các S.O.P và hồ sơ ghi chép mỗi thao tác đã tiến hành hoặc các kết luận đối với:

+ Việc lắp đặt hoặc thẩm định máy móc thiết bị;

+ Các thiết bị phân tích và hiệu chuẩn thiết bị phân tích;



- + Các bảo dưỡng, làm vệ sinh, 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 tường hợp trả lại.
- Cần có S.O.P và hồ sơ về việc tiếp nhận nguyên vật liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao bì sơ cấp hoặc bao bì có in ấn.
- Hồ sơ nhận hàng gồm có:
- + Tên nguyên vật liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;
  - + Tên nội bộ và/hoặc mã nguyên vật liệu khác nếu so với tên ở mục trên;
  - + 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 số lượng và số thùng hành đã nhận;
  - + Số lô quy định sau khi nhận;
  - + Bất kỳ nhận xét có liên quan nào khác (ví dụ như trình trạng thùng hàng...).
- Cần có S.O.P cho việc dán nhãn, biệt trữ, và bảo quản nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói và các nguyên vật liệu khác, nếu phù hợp.
- Cần có S.O.P 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.
- Cần có S.O.P cho việc lấy mẫu, trong đó chỉ rõ người được uỷ quyền lấy mẫu.
- Hướng dẫn lấy mẫu cần có:
- + Phương pháp lấy 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 liệu;
  - + Lượng mẫu cần lấy;
  - + Hướng dẫn việc chia nhỏ mẫu khi cần thiết;
  - + Loại bao bì đựng mẫu, bao bì này dùng cho lấy mẫu vô trùng hay lấy mẫu thông thường và việc dán nhãn;
  - + Bất kỳ thận trọng đặc biệt cần lưu ý, đặc biệt đối với lấy mẫu nguyên vật liệu vô trùng hay độc hại.





- Cần có S.O.P mô tả hệ thống chi tiết đánh số lô (mẻ), mục đích là để đảm bảo mỗi lô sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hay thành phẩm đều nhận dạng bằng một số đặc trưng riêng;

- S.O.P cho việc đánh số lô áp dụng cho công đoạn chế biến và công đoạn đóng gói tương ứng phải liên quan với nhau;

- S.O.P cho việc đánh số lô phải đảm bảo không được sử dụng trùng lặp cùng một số lô; điều này áp dụng cho cả tái chế.

- Phải ngay lập tức ghi lại việc đánh số lô, ví dụ ghi vào nhật ký sản xuất. Khi ghi chép ít nhất phải nêu rõ ngày ra số lô, nhận dạng sản phẩm và cỡ lô.

- Cần có quy trình bằng văn bản 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.

+ Hồ sơ phân tích ít nhất phải có các số liệu sau:

+ Tên nguyên vật liệu hay sản phẩm và dạng bào chế nếu thích hợp;

+ Số lô và nhà sản xuất và/ hoặc nhà cung cấp, nếu thích hợp;

+ Tham chiếu tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm liên quan;

+ Kết quả kiểm nghiệm, kể cả các nhận xét, tính toán, và tham chiếu tiêu chuẩn (giới hạn);

+ Ngày và 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.

- Cần 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.

- Cần 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 sản phẩm khi cần.

- Cần lưu giữ hồ sơ về việc thẩm định, hiệu chuẩn, bảo dưỡng, làm vệ sinh, hoặc sửa chữa các thiết bị máy móc thiết bị chính và quan trọng, nếu phù hợp, có nêu rõ tên ngày tháng và tên người thực hiện những công việc đó.

- Việc sử dụng các máy móc thiết bị chính và quan trọng cũng như khu vực tiến hành chế biến sản phẩm cần được lưu trong hồ sơ thích hợp theo trật tự thời gian.

- Cần có quy trình bằng văn bản giao trách nhiệm làm vệ sinh và khử trùng có mô tả với đủ chi tiết về lịch, phương pháp, thiết bị và vật liệu làm vệ sinh cũng như những cơ sở nhà xưởng và máy móc thiết bị được mà vệ sinh. Những quy trình bằng văn bản này đó phải được thực hiện.

## Bài 9

# THỰC HÀNH TỐT TRONG SẢN XUẤT

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được các nguyên tắc và quy định chung của thực hành tốt trong sản xuất.
2. Phân tích nguyên nhân gây nhiễm chéo, nhiễm khuẩn trong sản xuất và các biện pháp phòng ngừa.
3. Trình bày các yêu cầu đặc trưng việc thao tác chế biến và đóng gói trong GMP.

### NỘI DUNG

#### I. 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.

#### II. QUY ĐỊNH CHUNG

- 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, 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.

- Cần hết sức tránh những sai lệch so với những quy trình hướng dẫn. Nếu xảy ra những sai lệch, thì sai lệch đó phải được thực hiện theo quy trình đã được duyệt. Sai lệch đó phải có sự phê duyệt bằng văn bản của người có trách nhiệm, với sự tham gia của bộ phận QC nếu thích hợp.

- Cần có sự kiểm tra sản lượng và cân đối số lượng khi cần để đảm bảo không khác biệt so với giới hạn cho phép.

- Thao tác trên các sản phẩm khác nhau không nên tiến hành đồng thời hoặc liên tiếp trong cùng, phòng trừ khi có nguy cơ lẫn lộn chéo.

- Trong suốt thời gian chế biến, tất cả các nguyên vật liệu, bao bì đựng bán thành phẩm, những máy móc thiết bị chính, và nếu được cả phòng và dây chuyền đóng gói đang được sử dụng đều phải 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 nêu cả công đoạn sản xuất. Trong một số trường hợp có thể cũng cần phải ghi lại tên của sản phẩm chế biến trước đó.

- Việc ra vào nhà xưởng nên hạn chế chỉ có nhân viên có thẩm quyền mới được ra vào.

- Thông thường, những sản phẩm không phải là thuốc không được sản xuất ở cùng

một khu vực hoặc trên cùng máy móc thiết bị dùng để sản xuất dược phẩm.

- 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 ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm đang chế biến hoặc sản phẩm khác (ví dụ gây nhiễm chéo hoặc lẫn lộn).

### III. ĐỀ PHÒNG NHIỄM CHÉO VÀ NHIỄM KHUẨN TRONG SẢN XUẤT

- Khi nguyên vật liệu và sản phẩm khô được sử dụng trong sản xuất, cần đặc biệt thận trọng tránh tạo ra và phân tán bụi. Cần 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).

- Cần tránh để một nguyên liệu ban đầu hoặc một sản phẩm nhiễm vào nguyên liệu hay sản phẩm khác. Nguy cơ nhiễm chéo vô tình 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 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...Mức độ nghiêm trọng của nguy cơ này thay đổi tùy thuộc vào loại yếu tố gây nhiễm hoặc loại sản phẩm bị nhiễm. Trong những yếu tố gây nguy hiểm nhất có các nguyên liệu gây dị ứng, các chế phẩm sinh học ví dụ như vi khuẩn sống, một số hormone, các chất độc tế bào, và các nguyên vật liệu có độc tính cao khác. Những sản phẩm khi bị tạp nhiễm dễ gây nguy hiểm nhất là những sản phẩm dùng đường tiêm truyền hoặc trên các vết thương hở, và những sản phẩm dùng với liều lớn và/hoặc lâu dài.

- Cần tránh nhiễm chéo bằng các kỹ thuật và tổ chức phù hợp, ví dụ:

+ Sản xuất ở 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);

+ Tiến hành sản xuất theo chiến dịch (tách biệt bằng thời gian) sau đó được làm vệ sinh theo quy trình vệ sinh đã được thẩm định;

+ Các các chốt gió (airlock) 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 tái tuần hoàn hoặc tái lưu của không khí qua xử lý hoặc xử lý chưa đảm bảo;

+ Mặc trang phục bảo hộ ở những khu vực chế biến các sản phẩm; hoặc nguyên liệu;

+ Sử dụng các quy trình làm vệ sinh và khử trùng được đánh giá về hiệu quả;

+ Sử dụng hệ thống khép kín trong sản xuất;

+ Kiểm tra dư chất;

+ Sử dụng ghi nhãn tình trạng sạch trên máy móc;

- Cần kiểm tra định kỳ các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của chúng theo các S.O.P.

- Môi trường tại các khu vực chế biến các sản phẩm nhạy cảm cần được giám sát định kỳ (ví dụ theo dõi vi sinh vật và tiểu phân nếu phù hợp).

#### IV. THAO TÁC CHẾ BIẾN

- Trước bất kỳ mỗi thao tác chế biến nào, cần 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.

- Cần tiến hành và ghi lại các kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm soát môi trường.

- Cần có phương tiện chỉ ra những sai sót của máy móc hoặc dịch vụ cấp cho máy móc (ví dụ: nước, khí). Máy móc 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.

- 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.

- Bao bì để đóng thuốc phải được làm sạch trước khi đóng thuốc. Cần chú ý tránh và loại sạch mọi yếu tố gây tạp nhiễm, ví dụ: mảnh vỡ của huỷ tính, hoặc các mảnh kim loại.

- Cần ghi chép và điều tra mọi sai lệch đáng kể so với sản lượng dự kiến.

- Cần kiểm tra để đảm bảo rằng các ống dẫn và các thiết bị máy móc được sử dụng để chuyển sản phẩm từ khu vực này sang khu vực kia được tiếp nối đúng cách.

- Ống dẫn nước cất hoặc nước khử ion và các đường ống 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 về giới hạn vi sinh vật và biện pháp cần thiết khi giới hạn này không đạt.

- 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 vào hồ sơ. Để đảm bảo máy móc thiết bị hoạt động đạt yêu cầu, cần kiểm tra khả năng thực hiện thử nghiệm của dụng cụ hàng ngày hoặc trước khi dùng. Cần nêu rõ ngày hiệu chuẩn và bảo dưỡng và ngày cần hiệu chuẩn lại, tốt nhất là ghi ngày trên nhãn dán trên thiết bị.

- Các thao tác sửa chữa và bảo dưỡng không được gây nguy hiểm cho chất lượng sản phẩm.

#### V. THAO TÁC ĐÓNG GÓI

- Khi đang lập chương trình chớ thao đóng gói, cần 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 các khu vực gần nhau, trừ khi có vách ngăn cơ học hoặc một hệ thống ngăn cách nào đó ở đảm bảo mức tương đương.

- Trước khi bắt đầu thao tác đóng gói, có các bước kiểm tra 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 và không cần cho thao tác hiện thời. Việc dọn quang dây chuyền cần tiến hành theo đúng quy trình phù hợp và danh mục kiểm tra, và phải lưu vào hồ sơ.

- Tên và số lô sản phẩm đang được xử lý trên dây chuyền phải được treo ở mỗi điểm hoặc dây chuyền đóng gói.

- Thông thường việc dán nhãn phải đi liền với việc đóng thuốc và gắn xi càng nhanh càng tốt. Nếu chưa dán nhãn ngay được cần thực hiện quy trình phù hợp để đảm bảo không xảy ra lẫn lộn hoặc dán nhãn nhầm.

- Cần 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. Cần chú ý việc in bằng tay, phải kiểm tra lại theo định kỳ phù hợp.

- Cần đặc biệt thận trọng khi dùng nhãn đã cắt rời và thực hiện in đề ở ngoài dây chuyền và trong các thao tác đóng gói bằng 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 cần kiểm tra để đảm bảo rằng máy đọc mã, máy đếm nhãn hoặc thiết bị điện tử tương tự khác hoạt động chính xác. Khi nhãn được dán bằng tay, cần thực hiện các kiểm tra trong quá trình thường xuyên hơn.

- Những thông tin được in hoặc dập trên bao bì đóng gói phải rõ ràng, khó phai hoặc khó tẩy xóa.

- Kiểm tra sản phẩm trên dây chuyền trong khi đóng gói ít nhất phải bao gồm việc kiểm tra đối với:

- + Hình thức chung của bao gói;
- + Xem việc đóng gói có hoàn thiện không;
- + Xem có dùng đúng sản phẩm và bao gói không;
- + Xem việc in đề có đúng không;
- + Máy giám sát trên dây chuyền có hoạt động đúng không.

*Mẫu lấy ra khỏi dây chuyền đóng gói không được để trở lại.*

- Những sản phẩm có liên quan đến sự một sự cố bất thường trong đóng gói chỉ được đưa trở lại quy trình sau khi đã kiểm tra, điều tra đặc biệt và được người có thẩm quyền cho phép. Cần có hồ sơ chi tiết về thao tác này.

- Những khác biệt có ý nghĩa hoặc bất thường trong việc đối chiếu sản lượng chờ đóng gói và bao bì có in ấn, với số lượng đơn vị thành phẩm, cần được điều tra, cân nhắc thoả đáng và ghi vào hồ sơ trước khi cho xuất lô.

- 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 này phải được ghi vào hồ sơ. Nếu bao bì in sẵn chưa có số lô mà trả về thì phải theo một quy trình trong đó quy định rõ các kiểm tra cần thực hiện trước khi trả lại nguyên vật liệu chưa dùng đến về kho.

## Bài 10

# THỰC HÀNH TỐT TRONG KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được những nguyên tắc và yêu cầu chung của thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng.
2. Trình bày được các yêu cầu về kiểm soát nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.
3. Trình bày được những yêu cầu thử nghiệm: nguyên vật liệu ban đầu và bao gói, kiểm tra trong quá trình sản xuất, thành phẩm.
4. Trình bày được những yêu cầu về xem xét hồ sơ lô và nghiên cứu độ ổn định.

### NỘI DUNG

#### I. QUY ĐỊNH CHUNG

- QC là một phần của GMP liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và kiểm nghiệm, cũng đồng thời liên quan đến việc tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình duyệt cho xuất 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 chúng chưa được đánh giá là đạt chất lượng. QC 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.

- Tính độc lập của bộ phận QC so với bộ phận sản xuất được coi là yêu cầu cơ bản.

- Mỗi nhà sản xuất đều phải có bộ phận QC. Bộ phận QC cần 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. Cần có đủ nguồn lực để đảm bảo rằng mọi biện pháp đều QC đều được thực hiện có hiệu quả và đáng tin cậy. Các yêu cầu đối với QC như sau:

- 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;

+ Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải thực hiện bằng phương pháp và do những nhân viên được bộ phận QC phê duyệt;

+ Phải thực hiện việc thẩm định;



+ 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 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;

+ Thành phẩm phải chứa các chất theo đúng như thành phần định tính và định lượng của sản phẩm như mô tả trong giấy phép lưu hành; các thành phần phải đạt mức tinh khiết như quy định, được đóng gói trong bao bì phù hợp và dán nhãn đúng;

+ 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 các việc rà soát và đánh giá những sai lệch so với quy trình đã định; Không được xuất một lô sản phẩm nào hay cung cấp trước khi người được uỷ quyền chứng nhận rằng lô sản phẩm đó theo đúng các yêu cầu trong giấy phép lưu hành. Ở một số nước, bằng luật định, người ta quy định việc xuất lô phải là trách nhiệm của người được uỷ quyền của bộ phận sản xuất và người được uỷ quyền của bộ phận QC;

+ Cần 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 này phải được giữ trong bao bì ngoài trừ khi bao bì ngoài có kích cỡ đặc biệt lớn.

- QC nói chung cũng còn có các nhiệm vụ khác, ví dụ như: xây dựng, thẩm định và thực hiện tất cả các quy trình kiểm tra chất lượng, đánh giá, duy trì và 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 cần phải thực hiện theo các quy trình bằng văn bản và ghi vào hồ sơ nếu cần thiết.

- Việc đánh giá thành phẩm phải tính đến mọi yếu tố 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.

- Nhân viên bộ phận QC phải tiếp cận được khu vực sản xuất để lấy mẫu và điều tra, nếu cần.

## II. KIỂM SOÁT NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU VÀ SẢN PHẨM TRUNG GIAN, BÁN THÀNH PHẨM VÀ THÀNH PHẨM

- Tất cả các phép thử phải theo các hướng dẫn trong các quy trình thử nghiệm bằng văn bản có liên quan đối với 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.

- Mẫu lấy phải đại diện cho lô nguyên vật liệu được lấy mẫu theo đúng quy trình bằng văn bản đã được duyệt.

Việc lấy mẫu phải được thực hiện sao cho tránh tạp nhiễm hoặc các thao tác bất lợi đối với chất lượng. Những thùng hàng được lấy mẫu phải được đánh dấu và niêm phong cẩn thận sau khi lấy mẫu.



- Cần trọng khi lấy mẫu để tránh gây tạp nhiễm hoặc 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 nguyên vật liệu đặc biệt nguy hiểm hoặc có hoạt tính mạnh.

- Dụng cụ lấy mẫu phải được làm vệ sinh và nếu cần phải được vô trùng trước và sau khi sử dụng, dụng cụ mẫu phải được bảo quản riêng không cùng chỗ với các thiết bị kiểm nghiệm khác.

- Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn mang những thông tin sau:

- + Tên vật liệu được lấy mẫu;
- + Số lô hoặc mẻ;
- + Số của thùng hàng từ đó được lấy mẫu;
- + Số mẫu lấy;
- + Chữ ký của người lấy; và
- + Ngày lấy mẫu.

- Những kết quả không đạt thu được khi kiểm nghiệm nguyên vật liệu hoặc sản phẩm cần được điều tra theo một quy trình đã được duyệt. Cần lưu trữ hồ sơ về vấn đề này.

### **III. YÊU CẦU THỬ NGHIỆM**

#### **3.1. Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói**

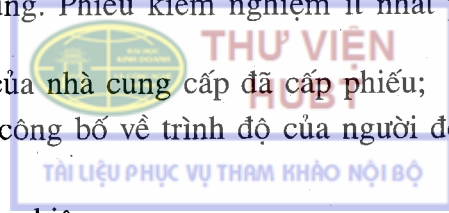
- Trước khi cho xuất nguyên liệu ban đầu hay nguyên vật liệu bao gói cho sử dụng, trường phòng QC phải đảm bảo rằng nguyên vật liệu đó đã được kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn về định tính, nồng độ, độ tinh khiết và các chỉ tiêu chất lượng khác.

- Mỗi thùng hàng nguyên liệu ban đầu phải được lấy mẫu để kiểm tra định tính.

- Mỗi lô (mẻ) nguyên vật liệu bao gói có in ấn phải được kiểm tra sau khi nhận.

- Thay vì nhà sản xuất tiến hành kiểm nghiệm, có thể chấp nhận phiếu kiểm nghiệm của nhà cung cấp với điều kiện là nhà sản xuất phải xác định 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 kiểm tra cơ sở thực tế để đánh giá năng lực của nhà cung cấp. Phiếu kiểm nghiệm phải là bản gốc (không phải là bản chụp) hoặc nếu không thì phải bảo vệ tính pháp lý của chúng. Phiếu kiểm nghiệm ít nhất phải có các thông tin sau:

- Đặc điểm nhận dạng (tên và địa chỉ) của nhà cung cấp đã cấp phiếu;
- Chữ ký của cán bộ có thẩm quyền và công bố về trình độ của người đó;
- + Tên của vật liệu được kiểm nghiệm;
- + Số lô của nguyên vật liệu được kiểm nghiệm;
- + Tiêu chuẩn và phương pháp sử dụng;
- + Kết quả kiểm nghiệm;
- Ngày kiểm nghiệm.



### **3.2. Kiểm tra trong quá trình sản xuất**

Hồ sơ về kiểm tra trong quá trình sản xuất phải được lưu giữ và trở thành một phần của hồ sơ lô.

### **3.3. Thành phẩm-**

- Đối với mỗi lô thành phẩm, cần xác định bằng biện pháp kiểm nghiệm phù hợp rằng sản phẩm thoả mãn các tiêu chuẩn thành phẩm trước khi được xuất.
- Những sản phẩm không đạt tiêu chuẩn quy định hoặc bất kỳ tiêu chí chất lượng phù hợp nào đều phải bị loại.

## **IV. XEM XÉT HỒ SƠ LÔ**

- Hồ sơ sản xuất và 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 không đáp ứng tiêu chuẩn nào của lô đó cũng phải được điều tra thấu đáo. Nếu cần điều tra phải mở rộng sang các lô khác cùng sản phẩm và cả các sản phẩm khác có thể có liên quan đến sự sai hỏng hoặc thiếu sót đó. Cần lập hồ sơ điều tra trong đó nêu kết luận và biện pháp tiếp theo.

- Mẫu lưu của mỗi lô thành phẩm phải lưu giữ cho tới sau khi hết hạn sử dụng ít nhất một năm. Thành phẩm thường phải lưu giữ 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 lưu giữ ít nhất một năm sau khi hết hạn sử dụng 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 cho phép. Mẫu lưu của nguyên liệu và sản phẩm phải có đủ ít nhất hai lần kiểm nghiệm lại đầy đủ các chỉ tiêu.

## **V. NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH**

- Bộ phận QC phải đánh giá chất lượng và độ ổn định của thành phẩm và nếu cần thì cả nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian.

- Bộ phận QC phải thiết lập được ngày hết hạn và các tiêu chuẩn về tuổi thọ dựa trên cơ sở các thử nghiệm về độ tuổi ổn định liên quan đến điều kiện bảo quản.-

- Cần 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 được nghiên cứu độ ổn định;
  - + Bộ tiêu chí thử nghiệm đầy đủ và phương pháp kiểm nghiệm, có mô tả 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 thử nghiệm này chứng minh được độ ổn định;
  - + Quy định có đủ số lượng lô nghiên cứu;
  - + 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 kết luận nghiên cứu.
- Độ ổn định cần được xác định trước khi cho lưu hành sản phẩm và sau đó những thay đổi đáng kể đối với quy trình sản xuất, máy móc thiết bị, nguyên vật liệu bao gói.

**Bài 11**

**HƯỚNG DẪN TRIỂN KHAI THỰC HIỆN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC THEO KHUYẾN CÁO CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI (GMP - WHO) TẠI VIỆT NAM**

**MỤC TIÊU**

- 1. Trình bày quy định chung về triển khai thực hiện GMP – WHO tại Việt Nam.*
- 2. Trình bày việc tổ chức thực hiện GMP – WHO tại Việt Nam.*
- 3. Trình bày kế hoạch triển khai thực hiện GMP tại Việt Nam.*

**NỘI DUNG**

Ngày 03 tháng 11 năm 2004 Bộ trưởng Bộ Y tế đã ký ban hành Quyết định số 3886/2004/QĐ-BYT về việc triển khai áp dụng nguyên tắc tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới. Quyết định này kèm theo bản hướng dẫn triển khai thực hiện với nội dung sau:

**I. QUY ĐỊNH CHUNG**

**1.1. Mục đích**

Ngày 09/09/1996, Bộ trưởng Bộ Y tế đã ký Quyết định số 1516/BYT-QĐ về việc triển khai áp dụng các nguyên tắc và tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” của hiệp hội các nước Đông Nam Á (GMP - ASEAN) ở tất cả các cơ sở sản xuất tân dược. Sau 8 năm triển khai thực hiện đã có nhiều cơ sở sản xuất thuốc đạt tiêu chuẩn GMP ASEAN. Ngành công nghiệp dược Việt Nam có những chuyển biến rõ rệt, các xí nghiệp đạt tiêu chuẩn GMP ASEAN đã sản xuất nhiều thuốc đảm bảo chất lượng đến tay người sử dụng và xuất khẩu, thực hiện tốt các mục tiêu cơ bản của chính sách thuốc Quốc gia về thuốc của Việt Nam. Các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP ASEAN cơ bản dựa trên các khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới, song để tiến tới nền kinh tế toàn cầu, hoà hợp những tiêu chuẩn quốc tế về “Thực hành tốt sản xuất thuốc” và thúc đẩy việc xuất khẩu và hợp tác với các nước trên thế giới. Bộ trưởng Bộ Y tế quyết định áp dụng những nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (GMP - WHO).

## 1.2. Giải thích từ ngữ, chữ viết tắt

1.2.1. Một số từ ngữ sử dụng trong bản hướng dẫn này được hiểu như sau:

- **Cơ sở sản xuất thuốc** là cơ sở do cá nhân, tổ chức kinh doanh dược phẩm có chức năng sản xuất thuốc.

- **Thuốc tân dược** là nguyên liệu làm thuốc hoặc thuốc thành phẩm có nguồn gốc là các hoá dược, sản phẩm sinh học hoặc các hoạt chất tinh khiết từ nguồn gốc tự nhiên.

- **Thuốc dược liệu** là các sản phẩm có nguồn gốc từ động vật, thực vật, khoáng vật mà chưa xác định được cấu trúc hoá học hoặc tinh chế ra được các hoạt chất tinh khiết.

1.2.2. Chữ viết tắt

- **GMP:** từ tiếng Anh “*Good Manufacturing Practices*”, được dịch là “*Thực hành tốt sản xuất thuốc*”.

- **WHO:** từ tiếng Anh “*World Health Organization*”, được dịch là “*Tổ chức Y tế Thế giới*”.

- **ASEAN** từ tiếng Anh “*The Association of Southeast Asian Nations*” được dịch là “*Hiệp hội các nước Đông Nam Á*”.

## 1.3. Đối tượng áp dụng

Tất cả các cơ sở sản xuất thuốc hoạt động trên lãnh thổ Việt Nam.

## 1.4. Tài liệu: Tài liệu để áp dụng

1.4.1. Bản hướng dẫn triển khai thực hiện nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP-WHO.

1.4.2. Các văn bản mới nhất của Tổ chức Y tế Thế giới về GMP và các văn bản của Bộ Y tế về GMP.

## II. TỔ CHỨC THỰC HIỆN

### 2.1. Phổ biến, huấn luyện, đào tạo

2.1.1. Cục Quản lý Dược Việt Nam tổ chức phổ biến, huấn luyện nội dung GMP - WHO, thanh kiểm tra GMP - WHO cho sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc TW, y tế các ngành và các cơ sở sản xuất thuốc.

2.1.2. Các cơ sở sản xuất thuốc có trách nhiệm nghiên cứu, huấn luyện và hướng dẫn triển khai nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP - WHO cho tất cả cán bộ, nhân viên trong đơn vị mình.

### 2.2. Thủ tục kiểm tra

2.2.1. Hồ sơ đăng ký kiểm tra lần đầu

Các cơ sở sản xuất thuốc triển khai áp dụng nguyên tắc “Thực hành tốt sản xuất thuốc” tiến hành tự kiểm tra, đánh giá cơ sở mình đạt tiêu chuẩn GMP - WHO, chuẩn bị hồ sơ đăng ký kiểm tra “Thực hành tốt sản xuất thuốc”. Hồ sơ đăng ký bao gồm:

+ Bản đăng ký kiểm tra “Thực hành tốt sản xuất thuốc” (mẫu số 01/GMP)

+ Các tài liệu đính kèm:

- Giấy đăng ký kinh doanh hoặc giấy phép thành lập doanh nghiệp;
- Sơ đồ tổ chức và nhân sự của cơ sở (Sơ đồ tổ chức phải thể hiện rõ tên, chức danh, trình độ chuyên môn kỹ thuật của các cán bộ phụ trách các bộ phận), quá trình công tác và kinh nghiệm trong lĩnh vực được phân công của cán bộ phụ trách các bộ phận (Sản xuất, kiểm tra chất lượng, đảm bảo chất lượng, nhà kho);
- Chương trình huấn luyện, đánh giá kết quả huấn luyện “Thực hành tốt sản xuất thuốc” tại đơn vị;
- Sơ đồ vị trí và thiết kế của nhà máy, bao gồm Sơ đồ mặt bằng tổng thể; Sơ đồ đường đi của công nhân; Sơ đồ đường đi của nguyên liệu, bao bì, bán thành phẩm, thành phẩm; Sơ đồ hệ thống xử lý nước phục vụ sản xuất; Sơ đồ hệ thống xử lý không khí của nhà máy; Sơ đồ thể hiện cấp độ sạch của nhà máy; Sơ đồ chênh lệch áp suất giữa các phòng, các khu vực; Sơ đồ hệ thống xử lý chất thải.
- Danh mục thiết bị hiện có của nhà máy (bao gồm thiết bị sản xuất và thiết bị kiểm tra chất lượng thuốc - Phải thể hiện được tên thiết bị, năm sản xuất, nước sản xuất và tình trạng của thiết bị).
- Danh mục các mặt hàng đang sản xuất hoặc dự kiến sản xuất (ghi rõ dạng bào chế).
- Giấy xác nhận hoặc biên bản nghiệm thu phòng cháy chữa cháy của cơ quan có thẩm quyền nơi đặt cơ sở sản xuất.

- Báo cáo đánh giá tác động môi trường của cơ sở sản xuất kinh doanh, đã được thẩm định, đánh giá tác động môi trường của cơ quan quản lý nhà nước về môi trường.

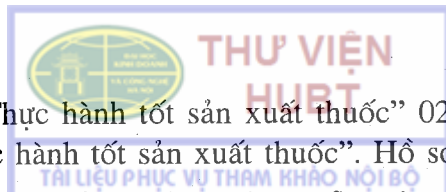
- Biên bản tự thanh tra “Thực hành tốt sản xuất thuốc” (Biên bản tự thanh tra phải thể hiện rõ thời gian thanh tra, thành phần đoàn thanh tra, mục tiêu của thanh tra. Kết quả của thanh tra và các đề xuất và thời gian và biện pháp khắc phục và các tồn tại).

Hồ sơ đăng ký kiểm tra “Thực hành tốt sản xuất thuốc” được làm thành 03 bản, gửi về Cục Quản lý Dược Việt Nam.

### 2.2.2. Hồ sơ đăng ký tái kiểm tra

Trước khi hết hạn giấy chứng nhận “Thực hành tốt sản xuất thuốc” 02 tháng cơ sở phải gửi Hồ sơ đăng ký tái kiểm tra “Thực hành tốt sản xuất thuốc”. Hồ sơ bao gồm:

- Bản đăng ký tái kiểm tra “Thực hành tốt sản xuất thuốc” (mẫu số 02/GMP)
- Báo cáo những thay đổi của cơ sở trong 02 năm triển khai “Thực hành tốt sản xuất thuốc”.
- Báo cáo hoạt động của cơ sở trong 02 năm.



- Báo cáo khắc phục tồn tại trong biên bản kiểm tra lần trước.
- Báo cáo tóm tắt về huấn luyện, đào tạo của cơ sở trong 02 năm qua.
- Báo cáo tự thanh tra và đánh giá của cơ sở trong đợt gần nhất (trong vòng 03 tháng) về triển khai “Thực hành tốt sản xuất thuốc”

### 2.2.3. Chuẩn bị và cáo cáo khi được kiểm tra

Các cơ sở sản xuất thuốc khi được kiểm tra theo tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” phải tiến hành báo cáo bằng sơ đồ, biểu đồ và các số liệu ngắn gọn về tình hình hoạt động, công tác triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc”.

Khi kiểm tra GMP, các hoạt động của cơ sở phải đang được tiến hành.

Đối với cơ sở kiểm tra lần đầu: Cơ sở phải sản xuất ít nhất 03 lô sản phẩm để thẩm định quy trình sản xuất và các vấn đề liên quan đến dây chuyền đăng ký kiểm tra. Phải thể hiện đầy đủ trên hồ sơ lô sản phẩm và các hồ sơ tài liệu liên quan.

## 2.3. Kiểm tra và cấp giấy công nhận

### 2.3.1. Tiêu chuẩn của cán bộ kiểm tra “Thực hành tốt sản xuất thuốc”

Cán bộ có trình độ đại học trở lên là dược sỹ đại học, kỹ sư hoá hoặc kỹ sư vi sinh có kiến thức, kinh nghiệm về kiểm tra GMP, có kinh nghiệm trong sản xuất và/hoặc kiểm tra chất lượng và công tác quản lý dược. Nắm vững các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP, đã được đào tạo, huấn luyện về GMP và phương pháp thanh kiểm tra GMP.

Trung thực, chính xác và khách quan.

Có phương pháp làm việc khoa học, chấp hành các quy chế, quy định, có khả năng phát hiện nhanh các sai sót của cơ sở, đồng thời phảo đưa ra được các biện pháp có tính thuyết phục giúp cơ sở khắc phục thiếu sót.

Có đủ sức khoẻ, không được mắc bệnh truyền nhiễm.

### 2.3.2. Thẩm quyền kiểm tra và cấp giấy chứng nhận

Cục quản lý Dược Việt Nam chịu trách nhiệm tiếp nhận, thẩm định hồ sơ đăng ký kiểm tra, thành lập đoàn kiểm tra, tiến hành kiểm tra và cấp giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” cho cơ sở sau khi đạt các yêu cầu của GMP.

#### 3.2.1. Thẩm định hồ sơ đăng ký kiểm tra “Thực hành tốt sản xuất thuốc”

Sau khi nhận đủ hồ sơ đăng ký “Thực hành tốt sản xuất thuốc” của cơ sở đúng quy định tại bản hướng dẫn này. Cục Quản lý Dược Việt Nam thẩm định hồ sơ. Trong thời gian 60 ngày kể từ nhận đủ hồ sơ hợp lệ, Cục Quản lý Dược Việt Nam có quyết định thành lập đoàn kiểm tra.

Nếu hồ sơ chưa đáp ứng đầy đủ yêu cầu, Cục Quản lý Dược Việt Nam có văn bản yêu cầu bổ sung.



## Kiểm tra và xử lý kết quả kiểm tra

### ✧ Kiểm tra

Thành phần đoàn kiểm tra: Do Cục Quản lý Dược Việt Nam quyết định.

Nội dung kiểm tra: Đoàn kiểm tra có trách nhiệm kiểm tra toàn bộ các hoạt động của cơ sở sản xuất thuốc theo nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP - WHO và các quy định chuyên môn hiện hành.

Biên bản kiểm tra được làm thành 03 bản: 01 bản lưu tại cơ sở, 02 bản lưu tại Cục Quản lý Dược Việt Nam. Biên bản được phụ trách cơ sở cùng trưởng đoàn kiểm tra ký xác nhận. Biên bản kiểm tra phải ghi rõ tồn tại trong việc triển khai áp dụng GMP tại cơ sở.

Trong trường hợp cơ sở không nhất trí với các ý kiến của đoàn kiểm tra, biên bản ghi rõ tất cả các ý kiến bảo lưu của cơ sở.

### ✧ Xử lý kết quả kiểm tra

+ Đối với cơ sở kiểm tra lần đầu

- Nếu cơ sở kiểm tra đáp ứng các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP - WHO, Cục Quản lý Dược Việt Nam cấp giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc”. Giấy chứng nhận có giá trị 02 năm kể từ ngày ký.

- Đối với các cơ sở được kiểm tra về cơ bản đáp ứng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP - WHO còn một số tồn tại nhưng không ảnh hưởng đến chất lượng của thuốc và có thể khắc phục được trong thời gian ngắn. Đoàn kiểm tra sẽ yêu cầu cơ sở báo cáo khắc phục, sửa chữa và báo cáo khắc phục những tồn tại mà đoàn kiểm tra đã nêu trong biên bản gửi về Cục Quản lý Dược Việt Nam. Trưởng đoàn sẽ tổng hợp, báo cáo Cục trưởng xem xét để cấp trên cấp giấy chứng nhận “Thực hành tốt sản xuất thuốc” cho cơ sở.

- Đối với những cơ sở chưa đáp ứng những nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP - WHO. Cơ sở phải tiến hành khắc phục sửa chữa các tồn tại. Sau khi kiểm tra, đánh giá đáp ứng tiêu chuẩn GMP, cơ sở tiến hành nộp hồ sơ đăng ký như kiểm tra lần đầu.

+ Đối với kiểm tra lại

Định kỳ kiểm tra GMP- WHO 02 năm một lần, trừ các trường hợp đột xuất do cơ sở hoặc Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược Việt Nam) yêu cầu.

- Nếu cơ sở vẫn duy trì đáp ứng cá nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP- WHO, Cục Quản lý Dược Việt Nam sẽ tiếp tục cấp giấy chứng nhận “Thực hành tốt sản xuất thuốc”.

- Trong quá trình kiểm tra, nếu phát hiện cơ sở có vi phạm ảnh hưởng nghiêm trọng tới chất lượng một sản phẩm thuốc hoặc toàn bộ sản phẩm, trưởng đoàn kiểm tra có quyền lập biên bản và báo cáo Cục trưởng Cục Quản lý dược Việt Nam có quyết định xử lý chính thức.



### III. KẾ HOẠCH TRIỂN KHAI

Kể từ ngày Quyết định này có hiệu lực, tất cả các cơ sở sản xuất thuốc phải triển khai áp dụng nguyên tắc và tiêu chuẩn GMP - WHO.

Đối với cơ sở sản xuất thuốc và tân dược xây dựng mới phải đạt tiêu chuẩn GMP - WHO thì mới được phép sản xuất.

Đối với cơ sở sản xuất thuốc đang tiến hành xây dựng nhà máy sản xuất thuốc theo nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP thì vẫn được kiểm tra và cấp giấy chứng chỉ GMP - ASEAN hoặc GMP - WHO nếu cơ sở tự kiểm tra đạt tiêu chuẩn và đăng ký kiểm tra theo nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP - ASEAN hoặc GMP - WHO.

Đối với các cơ sở đã đạt tiêu chuẩn GMP - ASEAN, giấy chứng nhận có giá trị đến hết ngày có hiệu lực, các cơ sở sản xuất phải tiến hành đăng ký tái kiểm tra theo tiêu chuẩn của GMP - WHO.

Đối với các đơn vị đã và đang được phép sản xuất thuốc, phải có kế hoạch tổ chức nghiên cứu, triển khai áp dụng nguyên tắc và tiêu chuẩn của GMP - WHO:

- Đến hết năm 2005, tất cả các cơ sở sản xuất thuốc tân dược phải thực hiện nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP;
- Đến hết năm 2006, tất cả các đơn vị sản xuất thuốc tân dược phải thực hiện theo nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP - WHO;
- Đến hết năm 2010, tất cả các doanh nghiệp có chức năng sản xuất thuốc được liệu phải đạt tiêu chuẩn GMP - WHO.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cục Quản lý Dược Việt Nam: Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc theo khuyến cáo Tổ chức Y tế Thế giới, NXB Y học, Hà Nội, 2005.
2. Cục Quản lý Dược Việt Nam: Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc của hệ thống thanh tra dược phẩm (PIC/S), Hà Nội, 2006.
3. Luật Dược, 2005.
4. [Http://WW.Who.int](http://WW.Who.int)



## MỤC LỤC

	Trang
<i>Lời nói đầu</i>	3
Bài 1: Giới thiệu về GMP WHO và giải thích một số thuật ngữ	5
Bài 2: Quản lý chất lượng trong công nghiệp dược	12
Bài 3: Vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân, thẩm định, khiếu nại, thu hồi sản phẩm	16
Bài 4: Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, tự thanh tra và thanh tra chất lượng	20
Bài 5: Nhân viên và đào tạo	24
Bài 6: Vệ sinh cá nhân, nhà xưởng, máy móc thiết bị	29
Bài 7: Nguyên vật liệu	35
Bài 8: Hồ sơ tài liệu	40
Bài 9: Thực hành tốt trong sản xuất	48
Bài 10: Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng	52
Bài 11: Hướng dẫn triển khai thực hiện thực hành tốt sản xuất thuốc theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (GMP - WHO) tại Việt Nam.	56
Tài liệu tham khảo.	62



**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**  
**TRƯỜNG CAO ĐẲNG DƯỢC PHÚ THỌ**

---

Điện thoại: 0210. 3843.252 - 0210. 3846.440 - 0210. 2240813

Fax: 0210. 3846.440

Email: fushico@duocphutho.edu.vn

Website: <http://www.duocphutho.edu.vn>

---

**GIÁO TRÌNH THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC**

---

*Chủ biên*

TS. CAO DUY NINH

*Biên soạn*

ThS. PHẠM QUỐC TUẤN

D.S. PHAN THỊ MAI HƯƠNG

D.S. DƯƠNG QUỐC TOẢN

DS. NGUYỄN ĐỨC HÙNG



---

In 300 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Công ty CP In Phú Thọ. Giấy phép xuất bản số:  
116/GP-STTTT do Sở Thông tin và Truyền thông Phú Thọ cấp ngày 15 tháng 9 năm 2016.  
In xong và nộp lưu chiểu quý III năm 2016.