

TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI - WHO

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

**Thực hành tốt sản xuất dược phẩm:
Các nguyên tắc cơ bản**



**World Health
Organization**

Bản dịch ❖01

WHO Technical Report Series 986 (2014)

Phụ lục 2

Thực hành tốt sản xuất các dược phẩm – Các nguyên tắc cơ bản

Giới thiệu	2
Những lưu ý chung	3
Giải thích thuật ngữ	4
Quản lý chất lượng trong công nghiệp dược: lý luận và các yếu tố cơ bản.....	9
1. Hệ thống chất lượng dược phẩm	9
2. Thực hành tốt sản xuất dược phẩm	13
3. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh	14
4. Đánh giá và thẩm định.....	14
5. Khiếu nại	15
6. Thu hồi sản phẩm.....	16
7. Sản xuất, kiểm nghiệm và các hoạt động khác theo hợp đồng	17
8. Tự thanh tra, thanh tra chất lượng, thanh tra và chấp nhận nhà cung cấp	19
9. Nhân sự.....	21
10. Đào tạo	25
11. Vệ sinh cá nhân.....	25
12. Nhà xưởng	26
13. Máy móc thiết bị	30
14. Nguyên vật liệu.....	31
15. Hồ sơ tài liệu	36
16. Thực hành tốt trong sản xuất	44
17. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng	49
Tài liệu tham khảo.....	54

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 vào năm 1967 do một nhóm chuyên gia thực hiện theo yêu cầu của Hội đồng Y tế thế giới lần thứ 20 (Nghị quyết WHA20.34). 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 sản xuất và kiểm tra chất lượng thuốc và biệt dược” và đã được chấp nhận.

Văn bản sửa đổi đã được Hội đồng Chuyên gia của WHO về Tiêu chuẩn dược phẩm xem xét năm 1968 và được ban hành trong phần phụ lục của báo cáo thứ 22. 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 khuyến nghị ban 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 khẩu và Quốc gia thành viên nhập khẩu quy định phải kiểm soát;
- 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 I và Phần II là được tái sử dụng trong tài liệu này (1). “Quản lý chất lượng trong công nghiệp dược: lý luận và các yếu tố cơ bản” vạch ra những khái niệm chung về đảm bảo chất lượng cũng như những thành tố hay cấu phần chủ yếu của GMP, là hoạt động thuộc trách nhiệm chung của người lãnh đạo cao nhất cũng như người quản lý sản xuất và kiểm tra chất lượng. 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 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 của đảm bảo chất lượng.

Hai phần này sau đó đã được bổ sung bằng các hướng dẫn sâu hơn, là các bộ phận cấu thành không tách rời trong thực hành tốt sản xuất 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 (2-5). Vì thế cần phải xem xét lại các nguyên tắc cơ bản và kết hợp với khái niệm thẩm định.

Trong số những vấn đề đã được thảo luận trong quá trình tham vấn các hướng dẫn của WHO về đảm bảo chất lượng thuốc, phòng kiểm nghiệm (QC) và chuyển giao công nghệ vào ngày 27 - 30 tháng 7 năm 2009, cho thấy cần phải kết hợp một phần mới về “Rà soát chất lượng sản phẩm” vào Chương 1: “Đảm bảo chất lượng”.

Thêm vào đó, một số cập nhật cũng được khuyến nghị để hoàn thiện thêm hướng dẫn. Trong đó có các khái niệm về quản lý rủi ro, thay thế khái niệm “thuốc” bằng “dược phẩm” và đưa ra khái niệm “đơn vị chất lượng”.

Năm 2012, Thư ký đã thông báo rằng bản hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc: các nguyên tắc cơ bản đã ban hành ở Phụ lục 3 của WHO TRS 961 (năm 2011) cần được cập nhật (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/index.html - Đảm bảo chất lượng dược phẩm: tóm tắt của hướng dẫn và các tài liệu liên quan).

Hội đồng Chuyên gia của WHO về Tiêu chuẩn dược phẩm đã thảo luận về sự cần thiết phải cập nhật trong hội thảo lần thứ 47 và đã đồng ý các nội dung đưa ra. Những phần sau đây đã được cập nhật vào phiên bản mới sửa đổi, và sau quá trình tham vấn, đã được đưa ra Hội đồng Chuyên gia để ban hành:

- Phần: Hệ thống chất lượng dược phẩm
- Phần 2: 2. Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất dược phẩm
- Phần 7: Hợp đồng sản xuất, kiểm nghiệm và các hoạt động khác
- Phần 17: 17. Thực hành tốt kiểm tra chất lượng

Những lưu ý chung

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

Hướng dẫn này áp dụng cho tất cả các thao tác trong sản xuất dược phẩm ở dạng thành phẩm, kể cả các quá trình sản xuất quy mô lớn ở các bệnh viện, cũng như sản xuất để cung cấp cho mục đích nghiên cứu thử lâm sàng.

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

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

Giải thích thuật ngữ

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

Hoạt chất dược dụng (API)

Bất kỳ một chất hoặc hỗn hợp các chất dự định được sử dụng trong sản xuất một dạng bào chế dược phẩm, và khi được sử dụng, nó là thành phần có tác dụng của sản phẩm đó. Những chất như vậy được dùng với mục đích đem lại tác dụng dược lý hoặc các tác dụng trực tiếp khác trong chẩn đoán, chữa trị, làm giảm nhẹ, điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tật, hoặc có tác dụng lên cấu trúc và chức năng của cơ thể.

Chốt gió (Airlock)

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

Người được uỷ quyền

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

Lô (hoặc mẻ)

Một lượng xác định nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói, hoặc sản phẩm được chế biến trong một quy trình đơn lẻ hoặc một loạt các quy trình và đồng nhất. Đôi khi có thể cần phải chia lô thành một số mẻ, sau đó tập trung lại để hình 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 công đoạn xác định trong quá trình sản xuất với đặc trưng riêng là sự đồng nhất dự kiến. Cỡ lô có thể được xác định như một

lượng sản phẩm cố định hoặc một lượng sản phẩm sản xuất ra trong một khoảng thời gian nhất định.

Số lô

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

Hồ sơ lô

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

Bán thành phẩm

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

Hiệu chuẩn

Một loạt các thao tác nhằm thiết lập, trong điều kiện nhất định, mối quan hệ giữa các giá trị đọc được của một hay một hệ thống thiết bị để đo (đặc biệt là cân), ghi lại, và kiểm soát, hoặc các giá trị thể hiện bởi một vật liệu đo lường, với các giá trị tương ứng đã được biết của một chuẩn đối chiếu. Cần xác định giới hạn chấp nhận của các kết quả đo lường.

Khu vực sạch

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

Chuyến hàng (hay đợt giao hàng)

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

Tạp nhiễm

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

Thao tác quan trọng

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

Nhiễm chéo

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

Thành phẩm

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

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

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

Sản phẩm trung gian

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

Thuốc tiêm truyền thể tích lớn

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

Sản xuất

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

Nhà sản xuất

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.

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

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

Công thức gốc

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

Hồ sơ gốc

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

Đóng gói

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

Nguyên liệu bao gói

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

Dược phẩm

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

Sản xuất

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

Thẩm định (Qualification)

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

Đảm bảo chất lượng

Xem phần 1 (6)

Kiểm tra chất lượng

Xem phần 1 (6)

Bộ phận chất lượng (Quality unit(s)):

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

Biệt trữ

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

Đối chiếu (reconciliation)

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

Phục hồi

Việc đưa một phần hay toàn bộ lô sản xuất trước đó (hoặc dung môi đã được chưng cất lại hoặc các sản phẩm tương tự) có chất lượng đạt quy định, vào một lô sản xuất khác ở một công đoạn xác định trong quá trình sản xuất. Phục hồi bao gồm cả việc loại bỏ tạp chất

ra khỏi chất thải để có được một chất tinh khiết hoặc xử lý các nguyên vật liệu đã qua sử dụng để dùng lại cho mục đích khác.

Tái xử lý

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

Tái chế

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

Khu vực khép kín

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

Tiêu chuẩn

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

Quy trình thao tác chuẩn (SOP)

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

Nguyên liệu ban đầu

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

Thẩm định (validation)

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

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

Trong công nghiệp dược nói chung, quản lý chất lượng được xác định là một phần trong chức năng quản lý nhằm thiết lập và thực hiện “chính sách chất lượng”, là dự định và định hướng tổng thể của 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 gồm có:

- một cơ sở hạ tầng hay một hệ thống chất lượng phù hợp, bao gồm cơ cấu tổ chức, các quy trình thao tác, quy trình chế biến và nguồn lực;
- các hoạt động có tính hệ thống cần thiết để đảm bảo 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 các hoạt động này được gọi bằng thuật ngữ đảm bảo chất lượng. Trong nội bộ một công ty, đảm bảo chất lượng được xem như là 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 đối với nhà cung cấp. Khái niệm đảm bảo chất lượng, thực hành tốt sản xuất, kiểm tra chất lượng và quản lý rủi ro (QRM) là các khía cạnh tương hỗ trong quản lý chất lượng. Các yếu tố này được mô tả ở đây nhằm nhấn mạnh mối quan hệ và tầm quan trọng cơ bản của chúng đối với sản xuất và kiểm soát dược phẩm.

1. Hệ thống chất lượng dược phẩm

- 1.1. Nguyên tắc:** Nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm dược phẩm để đảm bảo rằng chúng có chất lượng đáp ứng mục đích sử dụng, theo đúng quy định của giấy phép lưu hành và không đặt bệnh nhân đứng trước nguy cơ sử dụng sản phẩm không an toàn, kém chất lượng và kém hiệu quả. Việc đạt được mục tiêu chất lượng này là trách nhiệm của người quản lý cao cấp của doanh nghiệp và đòi hỏi sự tham gia và cam kết của nhân viên ở nhiều phòng ban khác nhau và ở tất cả các cấp trong công ty, kể cả các nhà cung cấp và nhà phân phối của công ty. Để đạt được mục tiêu chất lượng tin cậy phải có 1 hệ thống quản lý chất lượng dược phẩm (PQS) được thiết kế toàn diện và được thực hiện chính xác kết hợp với thực hành tốt sản xuất và quản lý rủi ro.
- 1.2.** Người quản lý cao cấp có trách nhiệm cao nhất cho việc đảm bảo có sẵn hệ thống chất lượng dược phẩm hiệu quả, nguồn nhân lực phù hợp, với vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền được quy định, thông báo và thực hiện trong toàn bộ tổ chức. Sự tham gia tích cực của Ban lãnh đạo vào PQS là cần thiết. Ban lãnh đạo cần đảm bảo sự hỗ trợ và cam kết của nhân viên ở tất cả các cấp trong công ty và các bộ phận trong công ty tham gia hệ thống chất lượng dược phẩm.

- 1.3.** Quản lý chất lượng là một khái niệm rộng bao trùm tất cả những vấn đề có ảnh hưởng chung hoặc riêng biệt tới chất lượng một sản phẩm. Đó là toàn bộ các kế hoạch được sắp xếp nhằm mục đích đảm bảo các sản phẩm dược phẩm có chất lượng đáp ứng với mục đích sử dụng của chúng. Vì thế, quản lý chất lượng kết hợp cả GMP với các yếu tố khác, kể cả các yếu tố nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này, ví dụ như thiết kế và phát triển sản phẩm.
- 1.4.** Thực hành tốt sản xuất áp dụng đối với tất cả các giai đoạn từ sản xuất các sản phẩm nghiên cứu, chuyển giao công nghệ, sản xuất thương mại cho đến khi sản phẩm không tiếp tục sản xuất nữa. Hệ thống chất lượng dược phẩm có thể mở rộng đến giai đoạn phát triển sản phẩm và cần tạo thuận lợi cho việc đổi mới, cải tiến liên tục và tăng cường sự liên kết giữa việc phát triển sản phẩm với các hoạt động sản xuất. Tất cả các bộ phận của hệ thống chất lượng dược phẩm cần có đủ và được duy trì nguồn lực, bao gồm cả việc được đảm bảo có đủ nhân viên có năng lực, nhà xưởng, trang thiết bị và cơ sở vật chất phù hợp.
- 1.5.** Hệ thống chất lượng dược phẩm phù hợp cho sản xuất dược phẩm phải đảm bảo là:
- a) Sản phẩm thu được qua quá trình thiết kế, thẩm định, lập kế hoạch, thực hiện, duy trì và cải tiến liên tục hệ thống cho phép cung cấp ổn định các sản phẩm đạt chất lượng theo quy định;
 - b) Kiến thức về sản phẩm và quá trình phải được quản lý xuyên suốt vòng đời sản phẩm;
 - c) Sản phẩm dược phẩm được thiết kế và phát triển theo cách thức sao cho có thể đảm bảo đáp ứng được các yêu cầu của GMP 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);
 - d) Các thao tác sản xuất và kiểm tra chất lượng được nêu rõ ràng dưới dạng văn bản và các yêu cầu của GMP phải được áp dụng;
 - e) Trách nhiệm quản lý được nêu rõ ràng trong các bản mô tả công việc;
 - f) Có các kế hoạch cho sản xuất, cung ứng, và sử dụng đúng loại nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói, lựa chọn và đánh giá nhà cung cấp và để khẳng định rằng mỗi lần cung cấp đều đúng loại nguyên liệu từ nhà cung cấp đã được phê duyệt;
 - g) Tất cả các bước kiểm tra cần thiết đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và bán thành phẩm, cũng như kiểm tra trong quá trình sản xuất, hiệu chuẩn và thẩm định phải được thực hiện;
 - h) Thành phẩm được sản xuất và kiểm tra đúng theo các quy trình đã quy định;
 - i) Sản phẩm không được bán hay cung cấp trước khi người được uỷ quyền (xem thêm phần 9.11 và 9.12) chứng nhận mỗi lô sản phẩm đã được sản xuất và kiểm nghiệm theo đúng các yêu cầu nêu trong giấy phép lưu hành và các quy định khác có liên quan đến việc sản xuất, kiểm tra chất lượng và xuất lô dược phẩm;

- j) Có các biện pháp để đảm bảo việc quản lý các hoạt động thuê bên ngoài;
 - k) Có các biện pháp thỏa đáng để đảm bảo tới mức tối đa là sản phẩm được bảo quản, phân phối và sau đó là quản lý sao cho chất lượng sản phẩm được duy trì trong suốt tuổi thọ của sản phẩm;
 - l) Có một quy trình tự thanh tra và/hoặc kiểm tra về chất lượng để thường xuyên đánh giá hiệu quả và tính phù hợp của hệ thống PQS;
 - m) Sản phẩm và quá trình phải được theo dõi, và kết quả được xem xét để xuất xưởng lô, nhằm phát hiện các sai lệch, đưa ra các hành động phòng ngừa để tránh các sai lệch có thể xảy ra trong tương lai;
 - n) Cần đặt ra các kế hoạch cho việc đánh giá và phê duyệt các thay đổi đã định trước và các thay đổi này cần phải được phê duyệt trước khi thực hiện, lưu ý việc thông báo cho cơ quan quản lý và phải được phê duyệt theo quy định. Sau khi thực hiện bất kỳ sự thay đổi nào, cần đánh giá để đảm bảo rằng mục tiêu chất lượng vẫn được đáp ứng và không có ảnh hưởng tiêu cực nào đến chất lượng sản phẩm.
 - o) Cần thường xuyên rà soát về chất lượng dược phẩm với mục đích khẳng định tính ổn định của quy trình và xác định những gì cần được cải tiến;
 - p) Cần thiết lập và duy trì hệ thống kiểm soát bằng cách phát triển và sử dụng hiệu quả hệ thống theo dõi và kiểm soát đối với hiệu suất của quy trình và chất lượng sản phẩm;
 - q) Cần tạo điều kiện thuận lợi cho việc cải tiến liên tục thông qua việc thực hiện nâng cao chất lượng phù hợp với mức độ hiện tại của quy trình và kiến thức sản phẩm;
 - r) Cần có hệ thống quản lý rủi ro về chất lượng (QRM);
 - s) Các sai lệch, các sản phẩm nghi ngờ bị lỗi và các vấn đề khác cần được báo cáo, điều tra và ghi vào hồ sơ. Việc phân tích nguyên nhân với mức độ phù hợp cần được áp dụng trong quá trình điều tra này. Nguyên nhân có khả năng cao nhất phải được xác định và các hành động khắc phục và/hoặc hành động phòng ngừa (CAPAs) phải được xác định và thực hiện. Hiệu quả của các hành động khắc phục phòng ngừa cần được theo dõi.
- 1.6.** Cần thực hiện việc xem xét định kỳ của lãnh đạo, với sự tham gia của người quản lý cấp cao, về các hoạt động của hệ thống chất lượng để xác định cơ hội cải tiến liên tục sản phẩm, quy trình và ngay chính hệ thống chất lượng. Ngoại trừ các trường hợp quy định riêng, việc đánh giá cần được thực hiện ít nhất hàng năm.
- 1.7.** Hệ thống chất lượng cần được xác định và dưới dạng văn bản. Cần thiết lập sổ tay chất lượng hoặc tài liệu tương đương mô tả về hệ thống quản lý chất lượng trong đó có quy định về trách nhiệm quản lý.

Quản lý rủi ro về chất lượng

1.8. Quản lý rủi ro về chất lượng là quá trình đánh giá, kiểm soát, cung cấp thông tin và xem xét một cách có hệ thống các nguy cơ đối với chất lượng của các sản phẩm thuốc. Hệ thống có thể được áp dụng với cả phòng ngừa và quá trình hồi cứu.

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

- Đánh giá các nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm dựa trên các kiến thức khoa học, kinh nghiệm trong sản xuất và các nguyên tắc cơ bản để bảo vệ người bệnh;
- Mức độ triển khai, hình thức và hồ sơ tài liệu của quá trình QRM phải tương ứng với mức độ rủi ro.

Rà soát chất lượng sản phẩm

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

- a) Rửa soát các nguyên liệu ban đầu và nguyên vật liệu bao bì được sử dụng cho sản phẩm, đặc biệt là nguyên liệu từ những nhà cung cấp mới và đặc biệt là đánh giá khả năng truy xuất nguồn gốc của hệ thống cung ứng hoạt chất;
- b) Rửa soát việc kiểm tra chất lượng trong quá trình sản xuất ở các công đoạn quan trọng và các kết quả kiểm tra chất lượng của thành phẩm;
- c) Rửa soát tất cả các lô sản xuất không đạt chất lượng theo tiêu chuẩn quy định và việc điều tra các lô sản phẩm này;
- d) Rửa soát về tất cả các sai lệch lớn hoặc sự không phù hợp, điều tra các yếu tố liên quan, và hiệu quả đạt được của hành động khắc phục và phòng ngừa đã thực hiện;
- e) Rửa soát về tất cả những thay đổi trong quá trình sản xuất hoặc phương pháp kiểm nghiệm;
- f) Rửa soát các thay đổi về hồ sơ sản phẩm đã nộp, được phê duyệt và không được phê duyệt;
- g) Rửa soát về kết quả của chương trình theo dõi độ ổn định của thuốc và bất kỳ xu hướng bất lợi nào;
- h) Rửa soát về việc trả lại hàng, khiếu nại và thu hồi liên quan đến chất lượng sản phẩm và việc điều tra nguyên nhân đã thực hiện vào thời gian đó;
- i) Rửa soát về sự phù hợp của các hành động khắc phục trước đó đối với quá trình sản xuất hay thiết bị;
- j) Các cam kết sau bán hàng đối với các sản phẩm mới hoặc sản phẩm có thay đổi;

- k) Tình trạng thẩm định của các thiết bị và hệ thống phụ trợ liên quan, ví dụ hệ thống HVAC (gia nhiệt, thông gió, điều hòa không khí), hệ thống nước, khí nén và báo cáo kết quả theo dõi hoạt động của các thiết bị và hệ thống này;
- l) Rà soát về các thỏa thuận kỹ thuật để đảm bảo rằng chúng được cập nhật.

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

2. Thực hành tốt sản xuất dược phẩm

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

- a) Tất cả các quy trình sản xuất đều được xác định rõ ràng, được rà soát về các nguy cơ tiềm tàng một cách có hệ thống dựa trên kiến thức khoa học và kinh nghiệm, và cho thấy có thể sản xuất một cách ổn định ra các sản phẩm đạt yêu cầu chất lượng theo các tiêu chuẩn quy định;
- b) Việc thẩm định phải được thực hiện;
- c) Có tất cả các nguồn lực cần thiết, bao gồm:
 - (i) đủ nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và đã qua đào tạo;
 - (ii) nhà xưởng và không gian phù hợp;
 - (iii) máy móc thiết bị và dịch vụ phù hợp;
 - (iv) nguyên vật liệu, bao bì và nhãn mác phù hợp;
 - (v) các quy trình và hướng dẫn đã được duyệt;
 - (vi) bảo quản và vận chuyển phù hợp; và

- (vii) có đủ nhân viên, phòng kiểm nghiệm và máy móc thiết bị cho việc kiểm tra trong quá trình sản xuất.
- d) Các hướng dẫn và quy trình được viết bằng ngôn ngữ dễ hiểu, rõ nghĩa, áp dụng được cụ thể cho từng phương tiện, máy móc;
 - e) Công nhân vận hành được đào tạo để thực hiện quy trình một cách chính xác;
 - f) Có ghi chép lại (bằng tay hoặc bằng thiết bị ghi chép) trong khi sản xuất để cho thấy mọi công đoạn nêu trong quy trình và hướng dẫn đều được thực hiện trong thực tế và số lượng cũng như chất lượng sản phẩm đạt yêu cầu; bất cứ sai lệch đáng kể nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra nhằm mục đích tìm ra nguyên nhân gốc rễ và hành động khắc phục và phòng ngừa thích hợp phải được thực thi;
 - g) Hồ sơ ghi lại việc sản xuất và phân phối giúp cho có thể tra cứu lại toàn bộ lịch sử của một lô sản phẩm, phải được lưu giữ theo mẫu đảm bảo dễ hiểu và dễ tiếp cận;
 - h) Bảo quản và phân phối sản phẩm phù hợp để hạn chế tối đa bất cứ nguy cơ nào đối với chất lượng và áp dụng thực hành tốt phân phối (GDP);
 - i) Có hệ thống để thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào đang được bán hay cung cấp;
 - j) Những khiếu nại về các sản phẩm đang lưu hành phải được kiểm tra, tìm ra nguyên nhân thiếu sót về chất lượng, và có biện pháp phù hợp đối với sản phẩm có sai hỏng và ngăn chặn việc lặp lại các sai hỏng này.

3. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh

3.1. 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, thiết bị và dụng cụ, nguyên vật liệu sản xuất và bao gói, sản phẩm dùng để làm vệ sinh và tẩy trùng, và bất kỳ thứ gì có thể trở thành nguồn gây tạp nhiễm đối với sản phẩm. 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* xem phần 11, và *vệ sinh nhà xưởng* xem phần 12, “Nhà xưởng”).

4. Đánh giá và thẩm định

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

- 4.3.** Việc đánh giá và 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 như yêu cầu của GMP (thẩm định thiết kế hay DQ);
 - Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị đã được xây dựng và lắp đặt theo đúng tiêu chuẩn thiết kế của chúng (thẩm định lắp đặt hay IQ);
 - Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị hoạt động theo đúng tiêu chuẩn thiết kế của chúng (thẩm định vận hành hay OQ);
 - Một quy trình cụ thể sẽ sản xuất ra một sản phẩm thống nhất đáp ứng các tiêu chuẩn và đặc tính chất lượng định trước của nó (thẩm định quy trình hay PV, còn được gọi là thẩm định hiệu năng hay PQ).
- 4.4.** Bất kỳ khía cạnh nào của 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 đều phải được đánh giá và thẩm định.
- 4.5.** Không nên coi việc đánh giá và thẩm định là bài tập làm một lần. Cần phải có chương trình lâu dài theo kết quả thẩm định đầu tiên và dựa trên cơ sở của việc rà soát hàng năm.
- 4.6.** Cần có tuyên bố cam kết duy trì tình trạng thẩm định liên tục trong các tài liệu liên quan của công ty, ví dụ như sổ tay chất lượng hoặc kế hoạch thẩm định gốc.
- 4.7.** Cần xác định rõ trách nhiệm đối với việc thực hiện thẩm định.
- 4.8.** 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 phê duyệt.
- 4.9.** Cần chuẩn bị và lưu giữ một bản báo cáo tóm tắt các kết quả thu được và kết luận.
- 4.10.** Cần xây dựng các quy trình sản xuất và quy trình thao tác trên cơ sở các kết quả thẩm định.
- 4.11.** Cần đặc biệt lưu ý việc thẩm định các phương pháp phân tích, hệ thống tự động và quy trình vệ sinh.

5. Khiếu nại

- 5.1.** *Nguyên tắc.* Tất cả các khiếu nại và các thông tin khác liên quan đến sản phẩm có khả năng bị sai hỏng đều phải được xem xét kỹ lưỡng theo các quy trình bằng văn bản và phải có biện pháp khắc phục.
- 5.2.** Cần phân công một người chịu trách nhiệm xử lý các khiếu nại và quyết định các biện pháp xử lý, bên cạnh đó phải có đủ nhân viên hỗ trợ người này. Nếu người này không phải là người được uỷ quyền, thì người được uỷ quyền phải được thông báo về bất kỳ khiếu nại, điều tra hay thu hồi nào.

- 5.3. Cần có một quy trình bằng văn bản mô tả biện pháp tiến hành, bao gồm cả các yêu cầu cần xem xét đối với việc thu hồi, trong trường hợp khiếu nại liên quan đến một sai hỏng có thể xảy ra với sản phẩm.
- 5.4. Cần đặc biệt lưu ý để xác định xem sản phẩm khiếu nại nhận được có phải là sản phẩm bị sai hỏng không.
- 5.5. Bất kỳ khiếu nại nào liên quan đến sản phẩm bị sai hỏng phải được lưu lại hồ sơ đầy đủ thông tin chi tiết về nguồn gốc và quá trình điều tra. Người chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng thường phải tham gia vào việc điều tra này.
- 5.6. Nếu sản phẩm bị sai hỏng được phát hiện và nghi ngờ ở một lô, cần tính đến việc kiểm tra các lô khác nhằm xác định xem chúng có bị ảnh hưởng tương tự không. Đặc biệt phải kiểm tra các lô có sử dụng sản phẩm tái chế từ lô có sai hỏng.
- 5.7. 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.
- 5.8. 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.
- 5.9. Hồ sơ về khiếu nại cần được rà soát một cách thường xuyên để tìm ra dấu hiệu của những vấn đề đặc biệt hoặc việc lặp lại các sai sót có thể dẫn đến việc thu hồi những sản phẩm đã lưu hành.
- 5.10. 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 sản xuất, sản phẩm hỏng, có nghi ngờ hoặc bất kỳ vấn đề chất lượng nghiêm trọng nào của một sản phẩm.

6. Thu hồi sản phẩm

- 6.1. *Nguyên tắc.* Cần có một hệ thống để thu hồi một cách nhanh chóng và hiệu quả các sản phẩm được biết hoặc nghi ngờ là có sai hỏng trên thị trường.
- 6.2. 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 của việc thu hồi ở mức độ khẩn cấp thích hợp.
- 6.3. 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.
- 6.4. Cần có một quy trình bằng văn bản hướng dẫn bảo quản các sản phẩm được thu hồi tại một khu vực biệt lập an toàn trong khi chờ quyết định xử lý.
- 6.5. Cần ngay lập tức thông báo cho tất cả các cơ quan có thẩm quyền của tất cả các nước nơi sản phẩm đã được phân phối về việc thu hồi một sản phẩm vì nó bị sai hỏng hoặc nghi ngờ bị sai hỏng.

- 6.6. Hồ sơ phân phối phải đảm bảo sẵn sàng để người được uỷ quyền xem xét, hồ sơ này phải có đầy đủ thông tin về những đại lý bán buôn và những khách hàng được cung cấp trực tiếp (bao gồm đối với các sản phẩm xuất khẩu, những người nhận mẫu thử lâm sàng và mẫu cho bác sỹ) để việc thu hồi có hiệu quả.
- 6.7. Phải theo dõi và ghi lại vào hồ sơ diễn tiến của quá trình thu hồi. Hồ sơ phải bao gồm biện pháp xử lý đối với sản phẩm bị thu hồi. Cần có một bản báo cáo cuối cùng, trong đó có số liệu đối chiếu giữa số lượng sản phẩm đã phân phối và số lượng sản phẩm thu hồi về.
- 6.8. Hiệu quả của kế hoạch thu hồi cần được thường xuyên kiểm tra và đánh giá.

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

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

Quy định chung

- 7.2. Tất cả kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, kể cả việc chuyển giao công nghệ và bất kỳ những thay đổi dự kiến nào về kỹ thuật hoặc các kế hoạch khác, đều phải theo đúng giấy phép lưu hành của sản phẩm có liên quan.
- 7.3. Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng được kiểm tra cơ sở và các hoạt động của bên nhận hợp đồng, hoặc được thỏa thuận bằng hợp đồng phụ.
- 7.4. Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, việc duyệt xuất xưởng phải do người được uỷ quyền thực hiện phù hợp với nguyên tắc GMP và giấy phép lưu hành sản phẩm được nêu rõ trong hợp đồng.

Bên hợp đồng

- 7.5. Hệ thống chất lượng dược phẩm của bên hợp đồng cần có quy định việc kiểm tra và giám sát các hoạt động thuê ngoài. Bên hợp đồng phải chịu trách nhiệm đánh giá năng lực của bên nhận hợp đồng về tính hợp pháp, mức độ phù hợp và khả năng thực hiện thành công các công việc hoặc thử nghiệm được yêu cầu, để chấp nhận các hoạt động theo hợp đồng, và để đảm bảo thông qua hợp đồng các nguyên tắc GMP kết hợp với việc quản lý rủi ro về chất lượng đã được tuân thủ.
- 7.6. Bên hợp đồng cần 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 luật pháp khác. Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng bên nhận hợp đồng nhận thức đầy đủ về các nguy hại liên quan đến sản phẩm, công việc hay thử nghiệm có thể gây hại cho nhà xưởng, máy móc thiết bị, nhân viên, các nguyên vật liệu hoặc các sản phẩm khác.

- 7.7. Bên hợp đồng cần xem xét và đánh giá hồ sơ và các kết quả liên quan đến các hoạt động bên ngoài. Bên hợp đồng cần đảm bảo rằng tất cả các sản phẩm và nguyên liệu được cung cấp bởi bên nhận hợp đồng đã được sản xuất theo đúng nguyên tắc GMP và giấy phép lưu hành sản phẩm; đạt tiêu chuẩn chất lượng và sản phẩm được xuất xưởng do người được uỷ quyền ra quyết định phù hợp với nguyên tắc GMP và giấy phép lưu hành sản phẩm.
- 7.8. Bên hợp đồng cần theo dõi và xem xét việc thực hiện của bên nhận hợp đồng bao gồm cả việc tiến hành bất kỳ các cải tiến cần thiết nào và tính hiệu quả của nó.
- 7.9. Bên hợp đồng có trách nhiệm đảm bảo rằng bên nhận hợp đồng hiểu được các hoạt động của họ có thể chịu sự thanh kiểm tra của cơ quan có thẩm quyền.

Bên nhận hợp đồng

- 7.10. Bên nhận hợp đồng phải có đủ nhà xưởng, máy móc thiết bị, kiến thức và kinh nghiệm cũng như nhân viên đủ năng lực để thực hiện thoả đáng công việc do bên hợp đồng đặt ra. Chỉ những cơ sở có giấy phép sản xuất còn hiệu lực mới được thực hiện sản xuất theo hợp đồng.
- 7.11. Bên nhận hợp đồng không được chuyển cho bên thứ ba công việc đã được giao cho mình theo hợp đồng đã ký khi chưa được bên hợp đồng đánh giá và chấp nhận kế hoạch đó. Các kế hoạch đặt ra giữa bên nhận hợp đồng và bên thứ ba phải đảm bảo sao cho các thông tin về sản xuất và kiểm nghiệm cung cấp cho bên thứ ba tương tự như đã thực hiện giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng.
- 7.12. Bên nhận hợp đồng phải tránh những việc làm có thể có ảnh hưởng xấu đến chất lượng của sản phẩm sản xuất và/hoặc kiểm nghiệm cho bên hợp đồng.

Hợp đồng

- 7.13. Phải xây dựng bản hợp đồng giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng trong đó quy định rõ trách nhiệm của mỗi bên, bao gồm các hoạt động thuê bên ngoài, các sản phẩm hoặc các hoạt động liên quan, quá trình trao đổi thông tin liên quan đến các hoạt động thuê bên ngoài hoặc các thỏa thuận kỹ thuật kèm theo.
- 7.14. Hợp đồng phải quy định rõ cách người được uỷ quyền, trong việc phê duyệt xuất xưởng mỗi lô sản phẩm ra thị trường hoặc ban hành phiếu kiểm nghiệm, thực hiện đầy đủ trách nhiệm của mình và đảm bảo rằng mỗi lô thuốc đã được sản xuất và kiểm tra đạt theo các yêu cầu của giấy phép lưu hành.

- 7.15. Những khía cạnh kỹ thuật của hợp đồng phải do những người có thẩm quyền với đủ kiến thức phù hợp về công nghệ dược, kiểm nghiệm dược phẩm và về GMP soạn thảo.
- 7.16. Tất cả các kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm phải theo đúng giấy phép lưu hành sản phẩm và được thống nhất giữa hai bên.
- 7.17. Bản hợp đồng phải chỉ rõ ai là người chịu trách nhiệm các nội dung đã ký kết, ví dụ quản lý kiến thức, chuyển giao công nghệ, hệ thống nhà cung cấp, hợp đồng phụ, kiểm nghiệm và xuất nguyên liệu, và tiến hành sản xuất và kiểm tra chất lượng, kể cả kiểm tra trong quá trình sản xuất, và ai chịu trách nhiệm lấy mẫu và kiểm nghiệm. Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, bản hợp đồng phải nêu rõ việc bên nhận hợp đồng có lấy mẫu tại cơ sở của nhà sản xuất hay không.
- 7.18. Hồ sơ sản xuất, kiểm nghiệm, phân phối và mẫu đối chiếu phải được lưu trữ bởi hoặc phải có sẵn cung cấp cho bên hợp đồng. Bất cứ hồ sơ nào có liên quan tới việc đánh giá chất lượng của một sản phẩm bị khiếu nại hoặc nghi ngờ có sai hỏng, hoặc để điều tra trong trường hợp sản phẩm giả mạo hoặc nghi ngờ gian lận của phòng thí nghiệm, phải được truy cập và đề cập đến trong quy trình xử lý của bên hợp đồng.
- 7.19. Bản hợp đồng phải mô tả việc xử lý nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm nếu chúng bị loại. Cũng cần mô tả quá trình thực hiện nếu việc kiểm nghiệm theo hợp đồng cho thấy sản phẩm được kiểm nghiệm phải bị loại.

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

- 8.1. *Nguyên tắc.* Mục đích của tự thanh tra là để đánh giá việc tuân thủ của nhà sản xuất theo nguyên tắc GMP trong mọi lĩnh vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. 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 trường hợp đặc biệt, ví dụ trong trường hợp thu hồi sản phẩm hoặc sản phẩm liên tiếp bị loại, hoặc khi có thông báo về kế hoạch thanh tra của cơ quan quản lý y tế. Nhóm chịu trách nhiệm về tự thanh tra cần bao gồm những nhân viên có thể đánh giá một cách khách quan việc thực hiện GMP. Tất cả các biện pháp khắc phục đã khuyến nghị đều phải được thực thi. Quy trình tự thanh tra phải được lập thành văn bản, và cần có chương trình khắc phục tiếp theo có hiệu quả.

Những mục tự thanh tra

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

- a) Nhân viên;
- b) Nhà xưởng, kể cả khu vực dành cho nhân viên;
- c) Việc bảo dưỡng nhà xưởng và máy móc thiết bị;
- d) Việc bảo quản nguyên liệu ban đầu và thành phẩm;
- e) Máy móc thiết bị;
- f) Sản xuất và kiểm tra trong quá trình sản xuất;
- g) Kiểm tra chất lượng;
- h) Hồ sơ tài liệu;
- i) Vệ sinh và điều kiện vệ sinh;
- j) Các chương trình thẩm định và thẩm định lại;
- k) Hiệu chuẩn thiết bị và hệ thống đo lường;
- l) Quy trình thu hồi
- m) Xử lý khiếu nại;
- n) Kiểm soát nhân;
- o) Kết quả những lần tự thanh tra trước và những biện pháp khắc phục đã thực hiện.

Nhóm tự thanh tra

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

Tần suất tự thanh tra

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

Báo cáo tự thanh tra

8.5. Cần có báo cáo sau khi kết thúc đợt thanh tra nội bộ. Báo cáo cần bao gồm:

- a) kết quả thanh tra nội bộ;
- b) đánh giá và kết luận;
- c) khuyến nghị các biện pháp khắc phục.

Hành động sau thanh tra

- 8.6.** Cần có một chương trình sau thanh tra 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.

Thanh tra về chất lượng

- 8.7.** Việc thực hiện thanh tra về chất lượng nhằm hỗ trợ cho tự thanh tra. Thanh tra về chất lượng bao gồm việc kiểm tra và đánh giá toàn bộ hoặc một phần hệ thống chất lượng với mục đích cụ thể là để 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 (xem mục 7: “Hợp đồng sản xuất và kiểm nghiệm”).

Thanh tra và chấp nhận nhà cung cấp

- 8.8.** Cán bộ chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng có trách nhiệm phối hợp với các bộ phận chức năng có liên quan khác trong việc chấp nhận nhà cung cấp để đảm bảo đó là những nhà cung cấp đáng tin cậy, có thể cung cấp các nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói đạt các tiêu chuẩn quy định.
- 8.9.** Trước khi nhà cung cấp được chọn để đưa vào danh sách các nhà cung cấp hay tiêu chuẩn được chấp nhận cần phải tiến hành đánh giá họ. Việc đánh giá này phải xem xét đến lịch sử của nhà cung cấp và tính chất của nguyên liệu cung cấp. Nếu tiến hành thanh tra cơ sở của nhà cung cấp, phải xác định được khả năng của nhà cung cấp trong việc tuân thủ các nguyên tắc GMP.

9. Nhân sự

- 9.1.** *Nguyên tắc.* Việc thiết lập và duy trì một hệ thống đảm bảo chất lượng đạt yêu cầu và tính chính xác của việc sản xuất cũng như kiểm tra chất lượng được phẩm và hoạt chất dược dụng 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.

Quy định chung

- 9.2.** 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.
- 9.3.** Tất cả các cán bộ có trách nhiệm đều phải có bản mô tả công việc cụ thể và phải được giao quyền thích hợp để thực hiện các trách nhiệm đó. Nhiệm vụ của họ có thể được uỷ quyền cho các cán bộ cấp phó có trình độ đạt yêu cầu. Không nên có những khoảng

trống cũng như sự chông chéo thiếu lý giải về trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng GMP. Nhà sản xuất phải có một sơ đồ tổ chức.

- 9.4.** Tất cả nhân viên đều phải nắm bắt được các nguyên tắc GMP có ảnh hưởng tới họ và phải được đào tạo ban đầu cũng như đào tạo liên tục liên quan đến yêu cầu công việc của họ, kể cả về các hướng dẫn vệ sinh. Tất cả nhân viên đều phải được khuyến khích ủng hộ việc xây dựng và duy trì các tiêu chuẩn chất lượng cao.
- 9.5.** 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 như lối qua lại.

Nhân sự chủ chốt

- 9.6.** Các nhân sự chủ chốt bao gồm Trưởng các bộ phận sản xuất, Trưởng bộ phận chất lượng và người được ủy quyền. Các bộ phận chất lượng điển hình bao gồm các chức năng đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng. Trong một số trường hợp, các đơn vị này có thể được kết hợp lại thành một bộ phận. Người được ủy quyền có thể chịu trách nhiệm đối với một hoặc nhiều đơn vị chất lượng này. Thông thường, các nhân sự chủ chốt phải làm việc toàn thời gian. Trưởng các bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng cần phải độc lập với nhau. Ở các công ty lớn, có thể cần phải ủy quyền một số công việc, tuy nhiên trách nhiệm thì không thể ủy quyền.
- 9.7.** Nhân sự chủ chốt chịu trách nhiệm giám sát bộ phận sản xuất và bộ phận chất lượng được phẩm phải có trình độ chuyên môn khoa học và kinh nghiệm trong thực hành đạt yêu cầu theo quy định của quốc gia. Chuyên ngành đào tạo của họ nên bao gồm ngành học kết hợp giữa:
- hóa học (hóa phân tích hoặc hóa hữu cơ) hoặc hóa sinh;
 - kỹ thuật hóa học;
 - vi sinh;
 - khoa học và công nghệ về dược;
 - dược lý và độc chất học;
 - sinh lý học;
 - các khoa học khác có liên quan.

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

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

- a) Phê chuẩn các quy trình và các tài liệu khác, bao gồm cả việc sửa đổi chúng;
- b) Theo dõi và kiểm soát điều kiện môi trường sản xuất;
- c) Vệ sinh nhà máy;
- d) Thẩm định quy trình và hiệu chuẩn các thiết bị phân tích;
- e) Đào tạo, bao gồm việc áp dụng và các nguyên tắc của QA;
- f) Phê duyệt và theo dõi các nhà cung cấp nguyên liệu;
- g) Phê duyệt và theo dõi các nhà sản xuất theo hợp đồng;
- h) Thiết lập và theo dõi điều kiện bảo quản các nguyên liệu và thành phẩm;
- i) Thực hiện và đánh giá việc kiểm tra trong quá trình;
- j) Lưu giữ hồ sơ;
- k) Theo dõi sự tuân thủ các yêu cầu của GMP;
- l) Thanh tra, điều tra và lấy mẫu để theo dõi các yếu tố có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.

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

- a) đảm bảo sản phẩm được sản xuất và bảo quản theo đúng hồ sơ tài liệu phù hợp để có được chất lượng đạt yêu cầu;
- b) phê duyệt các hướng dẫn liên quan đến thao tác sản xuất, kể cả các kiểm tra trong quá trình sản xuất, và đảm bảo chúng được thực hiện một cách nghiêm ngặt;
- c) đảm bảo hồ sơ sản xuất được đánh giá và ký bởi người được giao nhiệm vụ này;
- d) kiểm tra việc bảo trì cơ sở, nhà xưởng và máy móc thiết bị liên quan đến sản xuất;
- e) đảm bảo việc thẩm định quy trình sản xuất và hiệu chuẩn các thiết bị kiểm soát đã được thực hiện và ghi chép lại trong hồ sơ và có báo cáo;
- f) đảm bảo thực hiện việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên sản xuất và việc đào tạo được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu.

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

- a) Chấp nhận hoặc loại bỏ các nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm so với tiêu chuẩn chất lượng của chúng;
- b) Đánh giá hồ sơ lô sản xuất;
- c) Đảm bảo tất cả các thử nghiệm cần thiết được thực hiện;
- d) Phê duyệt các hướng dẫn lấy mẫu, tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp thử và các quy trình kiểm tra chất lượng khác;
- e) Phê duyệt và theo dõi việc thực hiện các thử nghiệm theo hợp đồng;
- f) Kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở, nhà xưởng, trang thiết bị;

- g) Đảm bảo việc thẩm định phù hợp, bao gồm cả thẩm định các quy trình phân tích, và hiệu chuẩn các thiết bị phân tích được thực hiện;
- h) Đảm bảo việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục các nhân viên bộ phận chất lượng được thực hiện và đáp ứng với yêu cầu công việc;
- i) Xây dựng, thực hiện và duy trì hệ thống chất lượng;
- j) Giám sát việc đánh giá nội bộ hoặc tự thanh tra;
- k) Tham gia đánh giá bên ngoài (đánh giá nhà cung cấp);
- l) Tham gia các chương trình thẩm định.

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

- 9.11.** Người được uỷ quyền chịu trách nhiệm 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.
- 9.12.** Đánh giá thành phẩm cần xem xét đến tất cả các yếu tố liên quan, bao gồm các điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất, hồ sơ sản xuất (kể cả việc đóng gói), sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm, và việc đánh giá đồ bao gói cuối cùng.
- 9.13.** Không lô sản phẩm nào được phép xuất xưởng để bán hay cung cấp trước khi có chứng nhận của người có thẩm quyền. Ở một số nước, luật pháp quy định, việc xuất xưởng lô là trách nhiệm của người có thẩm quyền ở bộ phận sản xuất kết hợp với người có thẩm quyền ở bộ phận kiểm tra chất lượng.
- 9.14.** Người có thẩm quyền phê duyệt xuất xưởng lô phải luôn đảm bảo rằng những yêu cầu sau đây được đáp ứng:
 - a) các yêu cầu trong giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất sản phẩm đều được đáp ứng đối với lô sản phẩm có liên quan;
 - b) các nguyên tắc và hướng dẫn GMP, được đề cập đến trong các hướng dẫn do WHO ban hành đều được thực hiện;
 - c) các quy trình sản xuất và kiểm nghiệm quan trọng đều đã được thẩm định;
 - d) tất cả các biện pháp kiểm tra và kiểm soát đều đã được thực hiện, có tính đến điều kiện sản xuất và hồ sơ sản xuất;
 - e) bất kỳ thay đổi đã định trước hoặc sai lệch nào trong sản xuất hoặc trong kiểm tra chất lượng đều phải báo cáo theo một hệ thống báo cáo được xác lập trước khi cho xuất bất kỳ sản phẩm nào. Những thay đổi như vậy có thể cần phải thông báo, và phải được phê duyệt bởi cơ quan quản lý dược;
 - f) các hoạt động lấy mẫu, thanh tra, kiểm nghiệm hay kiểm tra bổ sung nào đã được thực hiện hoặc triển khai, nếu cần, phải bao trùm cả những thay đổi và các sai lệch đã có dự định trước;

- g) tất cả hồ sơ sản xuất và kiểm tra chất lượng đều đã được hoàn tất và được thông qua bởi các cán bộ giám sát được đào tạo phù hợp;
- h) các biện pháp kiểm tra, tự thanh tra và kiểm tra tại chỗ phù hợp đều được thực hiện bởi các nhân viên có kinh nghiệm và được đào tạo thích hợp;
- i) trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng đã chấp nhận lô;
- j) tất cả các yếu tố có liên quan đều đã được cân nhắc, kể cả các yếu tố không liên quan cụ thể đến lô đang được xem xét (ví dụ việc chia nhỏ các lô từ một lượng đầu vào chung, những yếu tố liên quan đến quá trình sản xuất liên tục)

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

10. Đào tạo

- 10.1.** 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 hay phòng kiểm tra chất lượng (kể cả nhân viên kỹ thuật, bảo dưỡng và làm vệ sinh), và cho những nhân viên khác nếu cần.
- 10.2.** Bên cạnh việc đào tạo cơ bản về lý thuyết và thực hành GMP, nhân viên mới tuyển dụng cần được đào tạo về những nội dung phù hợp với nhiệm vụ được giao. Việc đào tạo phải liên tục, và hiệu quả đào tạo phải được đánh giá định kỳ. Cần có chương trình đào tạo được phê duyệt chính thức. Hồ sơ về đào tạo phải được lưu giữ.
- 10.3.** Nhân viên làm việc trong những khu vực có nguy cơ bị tạp nhiễm, ví dụ khu vực sạch hoặc những khu vực xử lý các nguyên vật liệu có hoạt tính cao, độc, truyền nhiễm hoặc dễ gây dị ứng, cần được đào tạo chuyên sâu.
- 10.4.** Khái niệm đảm bảo chất lượng và tất cả các biện pháp có khả năng nâng cao nhận thức và việc thực hiện đảm bảo chất lượng cần được bàn luận thấu đáo trong các khoá đào tạo.
- 10.5.** Khách tham quan và nhân viên chưa qua đào tạo tốt nhất là không nên cho vào khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không tránh được việc này họ phải được thông báo trước những thông tin có liên quan (đặc biệt là về vệ sinh cá nhân) và được trang bị các trang phục bảo hộ cần thiết. Cần giám sát họ chặt chẽ.
- 10.6.** Người tư vấn và các nhân viên hợp đồng phải có chuyên môn về dịch vụ mà họ cung cấp. Các giấy tờ chứng minh trình độ chuyên môn cần phải được bổ sung vào hồ sơ đào tạo.

11. Vệ sinh cá nhân

- 11.1.** Tất cả nhân viên cần được kiểm tra sức khoẻ trước và khi đang được tuyển dụng. Những nhân viên thực hiện việc kiểm tra bằng mắt cần phải định kỳ kiểm tra mắt.
- 11.2.** 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 hướng dẫn thực hiện kèm theo.
- 11.3.** Bất kỳ ai vào bất kỳ lúc nào có biểu hiện bị ốm đau rõ rệt hoặc có vết thương hở có thể có ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm đều không được phép tham gia xử lý nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, hoặc sản phẩm, cho tới khi tình trạng sức khoẻ được đánh giá là không còn nguy cơ nữa.
- 11.4.** Tất cả nhân viên phải được hướng dẫn và khuyến khích báo cáo cho người phụ trách trực tiếp bất kỳ tình trạng nào (liên quan đến nhà máy, máy móc thiết bị hoặc nhân viên) mà họ cho là có thể ảnh hưởng bất lợi đến sản phẩm.
- 11.5.** Nhân viên vận hành 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.
- 11.6.** Để bảo vệ sản phẩm khỏi bị tạp nhiễm, nhân viên cần 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.
- 11.7.** Không được phép hút thuốc, ăn, uống, nhai, để cây cối, thực phẩm, đồ uống và thuốc hút cũng như thuốc chữa bệnh của cá nhân trong khu vực sản xuất, phòng kiểm tra chất lượng và khu vực bảo quản, hoặc trong các khu vực khác có thể gây ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng sản phẩm.
- 11.8.** Quy trình vệ sinh cá nhân, kể cả việc sử dụng quần áo bảo hộ phải áp dụng cho tất cả nhân viên đi vào khu vực sản xuất, cho dù là nhân viên chính thức hay thời vụ, hoặc không phải là nhân viên, ví dụ như nhân viên của bên nhận hợp đồng, khách tham quan, các cán bộ quản lý cao cấp, và thanh tra viên.

12. Nhà xưởng

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

Quy định chung

- 12.2.** Bố trí mặt bằng và thiết kế của nhà xưởng phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và đảm bảo làm vệ sinh cũng như bảo dưỡng có hiệu quả để tránh nhiễm

chéo, tích tụ bụi hoặc rác, và nói chung, bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào tới chất lượng sản phẩm.

- 12.3. Ở những khu vực sinh bụi (ví dụ trong các thao tác lấy mẫu, cân, trộn và chế biến, đóng gói thuốc bột), cần có biện pháp để tránh nhiễm chéo và tạo điều kiện làm vệ sinh dễ dàng.
- 12.4. Nhà xưởng phải được đặt trong môi trường 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.
- 12.5. 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.
- 12.6. Nhà xưởng cần được bảo dưỡng cẩn thận, phải đảm bảo các hoạt động bảo dưỡng và sửa chữa không gây bất kỳ nguy cơ nào đối với chất lượng sản phẩm.
- 12.7. Nhà xưởng phải được làm vệ sinh, và tẩy trùng nếu cần, theo các quy trình chi tiết bằng văn bản. Cần lưu hồ sơ vệ sinh.
- 12.8. Nguồn điện, ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và thông gió phải phù hợp sao cho chúng không có ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp tới dược phẩm trong khi sản xuất và bảo quản, hoặc ảnh hưởng đến việc vận hành chính xác của máy móc thiết bị.
- 12.9. Nhà xưởng phải được thiết kế và trang bị sao cho có thể bảo vệ tối đa khỏi sự xâm nhập của côn trùng, chim chóc hoặc các động vật khác. Cần có một quy trình kiểm soát loài gặm nhấm và động vật gây hại.
- 12.10. Nhà xưởng phải được thiết kế để đảm bảo đường di chuyển hợp lý của nguyên vật liệu và nhân viên.

Khu phụ

- 12.11. Các phòng vệ sinh và nghỉ giải lao phải tách biệt khỏi khu vực sản xuất và kiểm nghiệm.
- 12.12. Phòng thay và lưu giữ quần áo, khu vực tắm rửa và vệ sinh phải dễ dàng tiếp cận và phù hợp với số người sử dụng. Nhà vệ sinh không được thông trực tiếp với khu vực sản xuất và bảo quản.
- 12.13. Nếu điều kiện cho phép, xưởng bảo dưỡng nên tách khỏi khu vực sản xuất. Nếu phụ tùng và dụng cụ được để trong khu vực sản xuất, phải để trong phòng hoặc tủ có khoá dành riêng cho mục đích đó.
- 12.14. Nhà nuôi động vật phải cách ly khỏi các khu vực khác, với lối ra vào riêng (lối vào chỉ riêng cho động vật) và thiết bị xử lý không khí riêng.

Khu vực bảo quản

- 12.15.** Khu vực bảo quản phải đủ rộng, cho phép bảo quản có trật tự nhiều loại nguyên vật liệu và sản phẩm, có sự phân biệt và cách ly phù hợp: nguyên liệu ban đầu và nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm đã được phép xuất, sản phẩm bị loại, bị trả về hay sản phẩm thu hồi.
- 12.16.** Khu vực bảo quản phải được thiết kế hoặc điều chỉnh để đảm bảo điều kiện bảo quản tốt. Đặc biệt là phải sạch sẽ, khô ráo, đủ ánh sáng và duy trì ở nhiệt độ chấp nhận được. Các khu vực yêu cầu điều kiện bảo quản đặc biệt (ví dụ như về nhiệt độ, độ ẩm) thì phải đảm bảo các điều kiện này, kiểm soát, theo dõi và ghi chép lại một cách thích hợp.
- 12.17.** Khu vực nhận và xuất hàng phải bố trí tách biệt và bảo vệ được nguyên vật liệu và sản phẩm trước thời tiết. Khu vực tiếp nhận phải được thiết kế và trang bị cho phép các thùng nguyên liệu được làm sạch nếu cần trước khi bảo quản.
- 12.18.** Khi biệt trữ được bảo đảm bằng cách bảo quản ở những khu vực riêng biệt, những khu vực này phải có biển hiệu rõ ràng và chỉ những người có thẩm quyền mới được phép ra vào. Nếu sử dụng một hệ thống khác thay thế để thay thế biệt trữ cơ học hệ thống đó phải đảm bảo an toàn ở mức tương đương.
- 12.19.** Cần bảo quản riêng biệt các nguyên liệu và sản phẩm bị loại, thu hồi hoặc bị trả về.
- 12.20.** Những nguyên vật liệu có hoạt tính cao và có tính phóng xạ, chất gây nghiện, hoặc các thuốc nguy hiểm, và các chất đặc biệt có nguy cơ bị lạm dụng, nguy cơ cháy hoặc nổ phải được bảo quản ở khu vực an toàn và được bảo vệ.
- 12.21.** Nguyên vật liệu bao gói in sẵn 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, bảo quản an toàn và bảo vệ những nguyên vật liệu này.
- 12.22.** Thường cần phải có khu vực riêng để lấy mẫu nguyên liệu ban đầu (Nếu việc lấy mẫu được thực hiện ở ngay khu vực bảo quản, phải tiến hành sao để tránh được tạp nhiễm hay nhiễm chéo).

Khu vực cân

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

Khu vực sản xuất

- 12.24.** Để hạn chế tối đa nguy cơ gây nguy hiểm nghiêm trọng cho sức khỏe do sản phẩm bị nhiễm chéo, cần có nhà xưởng chuyên biệt và khép kín cho việc sản xuất những

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

- 12.25.** Mặt bằng nhà xưởng phải được bố trí sao cho việc sản xuất được thực hiện trong những khu vực tiếp nối nhau, theo một trật tự hợp lý tương ứng với trình tự của các hoạt động sản xuất và tương ứng với mức độ sạch cần thiết.
- 12.26.** Phải có đủ diện tích làm việc và bảo quản trong quá trình sản xuất để có thể đặt máy móc thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, sao cho hạn chế tối đa nguy cơ lẫn lộn giữa các sản phẩm hoặc các thành phần của sản phẩm, tránh nhiễm chéo, và giảm tối đa nguy cơ bỏ sót hoặc áp dụng sai bất kỳ một bước sản xuất hay kiểm tra nào.
- 12.27.** Ở những nơi nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói trực tiếp và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, bề mặt bên trong (của tường, sàn và trần nhà) phải nhẵn và không có kẽ nứt cũng như chỗ 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.
- 12.28.** Các ống dẫn, máng đèn, các điểm thông gió và các dịch vụ khác phải được thiết kế và lắp đặt sao cho tránh tạo ra các hốc khó làm vệ sinh. Khi bảo dưỡng, cần tiếp cận những dịch vụ này từ bên ngoài khu vực sản xuất, nếu được.
- 12.29.** Các đường thoát nước phải đủ lớn, được thiết kế và trang bị để tránh trào ngược. Nếu có thể, cần tránh đường thoát nước hở. Nhưng nếu cần thiết phải có thì nên xây nông để dễ làm vệ sinh và tẩy trùng.
- 12.30.** Khu vực sản xuất phải được thông gió tốt, có thiết bị kiểm soát không khí (bao gồm thiết bị lọc gió ở mức đủ để ngăn ngừa tạp nhiễm và nhiễm chéo cũng như kiểm soát được nhiệt độ, và độ ẩm nếu cần) phù hợp với các sản phẩm đang được sản xuất, phù hợp với hoạt động sản xuất và với môi trường bên ngoài. Những khu vực này cần được theo dõi thường xuyên trong quá trình sản xuất và cả khi không sản xuất để đảm bảo vẫn đáp ứng được tiêu chuẩn thiết kế.
- 12.31.** Khu vực xưởng đóng gói dược phẩm phải được thiết kế và bố trí đặc biệt để tránh lẫn lộn, tạp nhiễm và nhiễm chéo.
- 12.32.** Khu vực sản xuất phải đủ sáng, đặc biệt ở những nơi thực hiện việc kiểm tra bằng mắt thường trong quá trình sản xuất.

Khu vực kiểm tra chất lượng

- 12.33.** Phòng kiểm nghiệm phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Những khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh, hoặc thử đồng vị phóng xạ phải cách biệt nhau.
- 12.34.** Phòng kiểm nghiệm phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành tại đó. Cần có đủ diện tích để tránh lẫn lộn và nhiễm chéo. Cần có đủ diện tích phù hợp để bảo quản mẫu, chất chuẩn (nếu cần, có hệ thống làm mát), dung môi, thuốc thử và hồ sơ.
- 12.35.** Thiết kế các phòng kiểm nghiệm phải tính đến tính phù hợp của vật liệu xây dựng, tránh khói và thông gió. Cần có hệ thống cấp không khí riêng biệt cho khu vực sản xuất và các phòng kiểm nghiệm. Các phòng kiểm nghiệm sinh học, vi sinh và đồng vị phóng xạ phải có riêng thiết bị xử lý không khí và các thiết bị khác.
- 12.36.** Có thể cần có phòng riêng cho thiết bị để bảo vệ chúng khỏi bị nhiễu điện từ, rung động, tiếp xúc với độ ẩm quá mức, và các yếu tố ngoại cảnh khác, hoặc khi cần phải tách riêng các thiết bị này.

13. Máy móc thiết bị

- 13.1.** 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 bố trí và thiết kế của máy móc phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và cho phép làm vệ sinh và bảo dưỡng có hiệu quả, nhằm tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi và bắn, và nói chung là tránh những tác động bất lợi đối với chất lượng sản phẩm.
- 13.2.** Máy móc thiết bị phải được lắp đặt sao cho hạn chế được tối đa nguy cơ sai sót hoặc tạp nhiễm.
- 13.3.** Các đường ống cố định cần được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ nội dung bên trong, và hướng dòng chảy, nếu thích hợp.
- 13.4.** Tất cả các đường ống và thiết bị phục vụ đều phải được đánh dấu thích hợp. Cần đặc biệt lưu ý đến những điểm nối hoặc thiết bị nối không đổi chỗ được của các đường dẫn khí hoặc dung dịch nguy hiểm.
- 13.5.** Phải có cân và những thiết bị đo lường khác có khoảng và độ chính xác phù hợp cho các hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng. Các thiết bị này phải được hiệu chuẩn theo lịch cụ thể.
- 13.6.** Máy móc thiết bị sản xuất phải được làm vệ sinh toàn diện theo một kế hoạch cụ thể.
- 13.7.** Thiết bị và dụng cụ dùng trong phòng kiểm nghiệm phải phù hợp với quy trình thử nghiệm cần thực hiện.

- 13.8. Máy móc thiết bị sấy, rửa và làm vệ sinh phải được lựa chọn và sử dụng sao cho không trở thành nguồn gây tạp nhiễm.
- 13.9. Máy móc thiết bị sản xuất không được gây nguy hiểm cho sản phẩm. Những bộ phận của máy móc thiết bị sản xuất có tiếp xúc với sản phẩm không được gây phản ứng, tạo ra thêm chất hay hấp thu chất ở mức độ có thể ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm.
- 13.10. Máy móc bị hỏng cần được đưa ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không chuyển ra ngoài được, ít nhất thiết bị cũng phải được dán nhãn ghi rõ là đã hỏng, đề phòng vô ý sử dụng.
- 13.11. Bất cứ khi nào có thể, nên sử dụng các thiết bị kín. Khi dùng các máy móc thiết bị hở, hoặc khi mở máy móc thiết bị, cần thận trọng hạn chế tối đa tạp nhiễm.
- 13.12. 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 gây tạp nhiễm.
- 13.13. Cần lưu giữ bản vẽ của các máy móc thiết bị và hệ thống thiết bị phụ trợ.

14. Nguyên vật liệu

- 14.1. *Nguyên tắc.* Mục tiêu chính của một nhà máy dược phẩm là sản xuất ra thành phẩm dùng cho bệnh nhân bằng việc phối hợp các nguyên vật liệu (nguyên liệu ban đầu và bao bì)
- 14.2. Nguyên vật liệu gồm có nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, khí, dung môi, chất phụ gia, thuốc thử và các vật liệu nhãn mác.

Quy định chung

- 14.3. Không một nguyên vật liệu nào sử dụng cho các hoạt động như làm vệ sinh, bôi trơn thiết bị và kiểm soát côn trùng được cho tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm. Nếu có thể, những nguyên vật liệu này phải đạt một tiêu chuẩn phù hợp (ví dụ tiêu chuẩn thực phẩm) nhằm hạn chế tối đa nguy cơ cho sức khỏe.
- 14.4. Tất cả 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.
- 14.5. Tất cả nguyên liệu và sản phẩm đều phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp do nhà sản xuất quy định và theo trật tự giúp phân biệt được các lô và theo nguyên tắc hết hạn trước - ra trước (FEFO).
- 14.6. Nước dùng trong sản xuất dược phẩm phải phù hợp với mục đích sử dụng.

Nguyên liệu ban đầu

- 14.7.** Việc mua nguyên liệu ban đầu là một hoạt động quan trọng cần có sự tham gia của những nhân viên có hiểu biết sâu và toàn diện về sản phẩm và các nhà cung cấp.
- 14.8.** Nguyên liệu ban đầu chỉ nên mua của những nhà cung cấp đã được duyệt, và nếu có thể, mua trực tiếp của 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 những 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, đều được nhất trí bằng hợp đồng giữa nhà sản xuất và nhà cung cấp.
- 14.9.** Với mỗi chuyến hàng, thùng hàng ít nhất phải được kiểm tra xem bao bì và niêm phong có nguyên vẹn không, và sự tương ứng giữa đơn đặt hàng, phiếu giao hàng và nhãn của nhà cung cấp.
- 14.10.** Tất cả nguyên liệu trước khi nhập kho đều phải được kiểm tra để đảm bảo đã giao đúng với đơn đặt hàng. Các thùng hàng phải được làm sạch khi cần, và dán nhãn nếu cần thiết với những thông tin quy định. Khi dán nhãn phụ trên thùng hàng, không được che mất thông tin gốc.
- 14.11.** Thùng hàng bị hư hại hoặc bị bất kỳ vấn đề gì có thể ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng của nguyên liệu cũng phải được ghi chép lại và báo cáo cho bộ phận kiểm tra chất lượng, sau đó phải tiến hành điều tra.
- 14.12.** Nếu một đợt giao hàng bao gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được tách riêng để lấy mẫu, kiểm nghiệm và xuất cho sử dụng.
- 14.13.** Nguyên liệu ban đầu ở khu vực bảo quản phải được dán nhãn phù hợp. Nhãn ít nhất phải có những thông tin sau:
- tên sản phẩm và mã nội bộ khi cần áp dụng;
 - số lô do nhà cung cấp quy định, và số kiểm soát hoặc số lô của nhà sản xuất, nếu có, đều phải được ghi vào hồ sơ để đảm bảo truy lại nguồn gốc;
 - tình trạng của nguyên liệu đựng bên trong (ví dụ: đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, bị loại, bị trả lại, bị thu hồi);
 - nếu thích hợp, ghi ngày hết hạn hoặc ngày cần phải tiến hành kiểm nghiệm lại. Khi sử dụng hệ thống bảo quản hoàn toàn bằng máy tính đã được thẩm định, không nhất thiết phải có tất cả các thông tin này ghi rõ ràng trên nhãn.
- 14.14.** 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 được lấy mẫu.
- 14.15.** Chỉ những nguyên liệu ban đầu đã được bộ phận kiểm tra chất lượng duyệt cho xuất để sử dụng và vẫn còn trong hạn dùng mới được đem sử dụng.

- 14.16. Chỉ người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên liệu ban đầu theo một quy trình bằng văn bản, đảm bảo đúng loại nguyên liệu được cân hoặc đo lường chính xác vào các thùng đựng sạch có dán nhãn đúng.
- 14.17. Mỗi nguyên liệu 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.
- 14.18. Nguyên liệu cấp phát để sản xuất mỗi lô thành phẩm phải được giữ cùng với nhau và dán nhãn rõ ràng để nhận biết điều đó.

Nguyên liệu bao gói

- 14.19. Việc mua, quản lý, kiểm tra các nguyên liệu bao gói trực tiếp và bao bì in sẵn đều phải thực hiện như đối với nguyên liệu ban đầu.
- 14.20. Cần đặc biệt chú ý đến bao bì in sẵn. Bao bì in sẵn phải được bảo quản trong điều kiện an toàn để loại trừ khả năng bị tiếp cận trái phép. Nên sử dụng nhãn dính dạng cuộn nếu có thể. Các loại nhãn cắt rời đã in khác phải được bảo quản và vận chuyển trong các thùng riêng đóng kín để tránh lẫn lộn. Chỉ có người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên liệu bao gói theo một quy trình bằng văn bản đã được duyệt
- 14.21. Mỗi lần giao hàng hoặc mỗi lô bao bì trực tiếp hoặc bao bì in sẵn phải được cấp một số mã đặc biệt hoặc một ký hiệu nhận dạng riêng.
- 14.22. Bao bì đóng gói trực tiếp hoặc bao bì in sẵn hết hạn hoặc không còn dùng được phải đem huỷ và việc huỷ bỏ này phải được đưa vào hồ sơ.
- 14.23. 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.

Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

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

Thành phẩm

- 14.26. Thành phẩm phải được biệt trữ cho tới khi được phép xuất, sau đó chúng được bảo quản vào khu vực hàng sử dụng được trong những điều kiện do nhà sản xuất quy định.
- 14.27. Việc đánh giá thành phẩm và hồ sơ tài liệu cần thiết cho việc ra lệnh xuất một sản phẩm ra bán được mô tả trong phần 17: “Thực hành tốt kiểm tra chất lượng”.

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

- 14.28.** Nguyên vật liệu và sản phẩm bị loại cần phải 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 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 trong hồ sơ.
- 14.29.** Việc tái chế hoặc phục hồi sản phẩm bị loại chỉ được phép trong trường hợp ngoại lệ và chỉ được thực hiện nếu chất lượng của thành phẩm không bị ảnh hưởng, nếu các chỉ tiêu chất lượng vẫn đạt, và nếu được thực hiện theo đúng các quy trình xác định đã được duyệt, sau khi đã đánh giá những nguy cơ có thể xảy ra. Cần lập hồ sơ theo dõi việc tái chế và phục hồi. Lô tái chế sẽ được cho một số lô mới.
- 14.30.** Việc đưa một phần hoặc toàn bộ những lô trước đó đã đạt chất lượng yêu cầu, vào một lô sau của cùng sản phẩm ở một công đoạn sản xuất nhất định đều phải được phê duyệt trước. Việc phục hồi này phải được thực hiện theo đúng quy trình đã định sau khi đã đánh giá những nguy cơ có thể xảy ra, kể cả ảnh hưởng có thể có đối với tuổi thọ sản phẩm. Việc phục hồi phải được ghi vào hồ sơ.
- 14.31.** Bộ phận kiểm tra chất lượng 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 nhắc lại hoặc có sử dụng sản phẩm phục hồi từ lô trước.

Sản phẩm thu hồi

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

Hàng hoá bị trả về

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

Thuốc thử và môi trường nuôi cấy

- 14.34.** Tất cả các thuốc thử và môi trường nuôi cấy đều phải ghi vào hồ sơ sau khi nhận hoặc pha chế.
- 14.35.** Các thuốc thử được chuẩn bị tại phòng kiểm nghiệm phải được pha chế theo các quy trình bằng văn bản và dán nhãn phù hợp. Nhãn phải chỉ rõ nồng độ, hệ số hiệu chuẩn, tuổi thọ, ngày cần chuẩn lại, và điều kiện bảo quản. Trên nhãn phải có chữ ký của người pha chế và ghi ngày pha chế.
- 14.36.** Phải áp dụng cả các phép thử dương tính và âm tính để xác minh tính phù hợp của môi trường nuôi cấy mỗi khi pha chế và sử dụng. Kích cỡ của chủng sử dụng trong phép thử dương tính phải phù hợp với độ nhạy cần thiết.

Chuẩn đối chiếu

- 14.37.** Cần sử dụng chất chuẩn chính thức bất cứ khi nào có thể.
- 14.38.** Chất chuẩn chính thức chỉ nên dùng vào mục đích được mô tả trong chuyên luận tương ứng của dược điển.
- 14.39.** Chất chuẩn do nhà sản xuất tự pha chế phải được thử nghiệm, cấp phát và bảo quản như đối với chất chuẩn chính thức. Chất chuẩn phải do một người được ủy quyền chịu trách nhiệm bảo quản ở khu vực an toàn
- 14.40.** Chất chuẩn thứ cấp hoặc chất chuẩn làm việc có thể được thiết lập bằng cách áp dụng các phép thử và kiểm tra phù hợp theo định kỳ để đảm bảo sự chuẩn hoá.
- 14.41.** Chất chuẩn phải được dán nhãn phù hợp, nhãn ít nhất phải có các thông tin sau:
- tên chất chuẩn;
 - số lô/mẻ hoặc số kiểm soát;
 - ngày pha chế;
 - tuổi thọ;
 - hoạt lực;
 - điều kiện bảo quản
- 14.42.** Tất cả các chất chuẩn của nhà sản xuất đều phải được chuẩn hoá theo chất chuẩn chính thức, nếu có, ngay sau khi pha chế và định kỳ sau đó.
- 14.43.** Tất cả chất chuẩn đều phải được bảo quản và sử dụng sao cho không ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng của chúng.

Nguyên vật liệu phế thải

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

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

Những vấn đề khác

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

15. Hồ sơ tài liệu

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

Quy định chung

15.2. Hồ sơ tài liệu 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.

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

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

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

- 15.6. Những hồ sơ tài liệu đòi hỏi phải nhập số liệu, thì số liệu nhập phải rõ ràng, dễ đọc và không tẩy xóa được. Cần có đủ khoảng trống cho việc nhập số liệu đó.
- 15.7. Bất kỳ thay đổi nào đối với một tài liệu cũng phải được ký và ghi ngày; việc thay đổi phải bảo đảm có thể đọc được thông tin cũ. Khi cần phải ghi lại cả lý do thay đổi.
- 15.8. 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 giữ cho đến ít nhất một năm sau khi thành phẩm liên quan hết hạn.
- 15.9. Số liệu (và hồ sơ cần lưu giữ) có thể được ghi lại bằng hệ thống xử lý số liệu điện tử hoặc cách ghi hình hoặc các phương tiện đáng tin cậy khác. Cần phải có công thức gốc và quy trình thao tác chuẩn chi tiết liên quan đến hệ thống sử dụng và phải 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 lại các thay đổi hay xóa bỏ đó. Phải hạn chế truy cập bằng cách sử dụng mật khẩu hoặc các biện pháp khác và việc nhập các số liệu quan trọng 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.

Những hồ sơ, tài liệu cần thiết

Nhãn

- 15.10. Nhãn dùng cho bao bì đựng, máy móc thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng, không mập mờ và phải theo mẫu chung thống nhất của công ty. Thường bên cạnh câu chữ trên nhãn, việc sử dụng màu sắc để chỉ tình trạng cũng rất hữu ích (ví dụ đang biệt trữ, đã được chấp nhận, bị loại hoặc sạch).
- 15.11. Tất cả thuốc thành phẩm đều phải được nhận dạng bằng nhãn theo quy định của quốc gia, và ít nhất phải có những thông tin sau:
 - a) Tên sản phẩm;
 - b) Danh mục hoạt chất (nếu được, ghi tên chung quốc tế không sở hữu - INN), chỉ rõ lượng của mỗi hoạt chất, và công bố lượng tịnh, (ví dụ: số đơn vị liều lượng, cân nặng hoặc thể tích);
 - c) Số lô do nhà sản xuất đặt;
 - d) Ngày hết hạn ở dạng không mã hoá;
 - e) Những điều kiện bảo quản đặc biệt hoặc những thận trọng cần thiết trong xử lý;
 - f) Hướng dẫn sử dụng và những cảnh báo và thận trọng cần thiết;

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

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

Tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm

15.13. Quy trình 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;

15.14. Cần có các tiêu chuẩn được phê duyệt phù hợp và ghi ngày tháng, bao gồm các phép thử định tính, định lượng, tạp chất, và chất lượng, đối với nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói và thành phẩm; nếu được 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 bazơ) sử dụng trong sản xuất.

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

15.16. Có thể 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.

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

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

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

- a) tên được đặt (nếu có thể nêu cả tên INN) và mã số nội bộ;
- b) tham chiếu đến chuyên luận của dược điển, nếu có
- c) các yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép.
- d) Tùy thuộc vào yêu cầu của công ty, tiêu chuẩn có thể có thêm các thông tin khác, ví dụ như:
 - e) nhà cung cấp và nhà sản xuất gốc của nguyên vật liệu;
 - f) một mẫu bao bì có in ấn;
 - g) hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;
 - h) điều kiện bảo quản và các thận trọng;

i) thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm nghiệm lại.

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.

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

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

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

Tiêu chuẩn thành phẩm

15.21. Tiêu chuẩn thành phẩm cần có:

- a) tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có;
- b) tên mỗi hoạt chất (và tên chung quốc tế không bị sở hữu - INN, nếu có);
- c) công thức hoặc tham chiếu công thức;
- d) mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói;
- e) hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;
- f) yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép;
- g) điều kiện bảo quản và các thận trọng nếu có;
- h) tuổi thọ.

Công thức gốc

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

15.23. Công thức gốc cần có:

- a) tên sản phẩm, có mã tham khảo của sản phẩm liên quan đến tiêu chuẩn của nó;
- b) mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và cỡ lô;
- c) danh mục các nguyên liệu ban đầu được sử dụng (tên INN nếu có), lượng của mỗi chất, được mô tả bằng tên và ký hiệu tham khảo thống nhất cho loại nguyên liệu đó (cần nêu rõ chất nào sẽ bị mất đi trong quá trình chế biến);
- d) công bố sản lượng thành phẩm dự kiến và giới hạn cho phép, và sản lượng sản phẩm trung gian, nếu có.
- e) nêu địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu;

- f) các phương pháp, hoặc tham chiếu phương pháp, được sử dụng để chuẩn bị và vận hành các máy móc thiết bị quan trọng, ví dụ như làm vệ sinh (đặc biệt sau khi thay đổi sản phẩm), lắp đặt, hiệu chuẩn, vô trùng, sử dụng;
- g) hướng dẫn chế biến chi tiết lần lượt từng bước (ví dụ: kiểm tra nguyên vật liệu, xử lý sơ bộ, trình tự thêm các nguyên vật liệu, thời gian trộn, nhiệt độ);
- h) hướng dẫn đối với các kiểm tra trong quá trình sản xuất và các giới hạn tương ứng;
- i) nếu cần, quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn và các điều kiện bảo quản đặc biệt;
- j) những điều cần đặc biệt thận trọng.

Hướng dẫn đóng gói

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

- a) tên sản phẩm;
- b) mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và đường sử dụng nếu có;
- c) quy cách đóng gói được nêu bằng số lượng, trọng lượng, hoặc thể tích sản phẩm trong bao bì ngoài cùng;
- d) danh mục đầy đủ tất cả các nguyên vật liệu bao gói 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;
- e) nếu phù hợp, có ví dụ hoặc bản sao của nguyên vật liệu có in ấn có liên quan và mẫu của chúng, trên đó chỉ rõ chỗ nào ghi số lô và ngày hết hạn;
- f) các thận trọng đặc biệt cần được thực hiện, kể cả phải kiểm tra kỹ khu vực và thiết bị đóng gói nhằm đảm bảo đã dọn quang dây chuyền trước và sau khi thực hiện hoạt động đóng gói;
- g) mô tả thao tác đóng gói, bao gồm cả những thao tác phụ trợ quan trọng, và máy móc thiết bị sử dụng;
- h) chi tiết những lần kiểm tra trong quá trình đóng gói, có hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn cho phép.

Hồ sơ chế biến lô

15.25. Cần lưu giữ hồ sơ chế biến lô cho mỗi một lô sản xuất. Hồ sơ cần dựa trên những phần liên quan trong tiêu chuẩn gốc đã được duyệt hiện 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 việc chép tay lại các tài liệu đã được duyệt)

15.26. 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.

15.27. 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:

- a) tên sản phẩm;
- b) số lô đang sản xuất;
- c) ngày và giờ bắt đầu, ngày giờ thực hiện các công đoạn trung gian chính, và ngày giờ hoàn thành việc sản xuất;
- d) tên người chịu trách nhiệm ở mỗi công đoạn sản xuất;
- e) chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở mỗi bước sản xuất chính và, nếu phù hợp, của người kiểm tra mỗi thao tác (ví dụ khi cân);
- f) số lô và/hoặc số kiểm soát phân tích và khối lượng thực tế của mỗi nguyên liệu ban đầu (kể cả số lô và khối lượng của nguyên liệu phục hồi hoặc tái chế cho thêm vào);
- g) bất kỳ thao tác chế biến liên có quan nào, và những máy móc thiết bị chính được sử dụng;
- h) các kiểm tra trong quá trình sản xuất đã thực hiện, chữ ký tắt của người thực hiện, và kết quả;
- i) lượng sản phẩm có được ở mỗi công đoạn sản xuất trọng tâm (sản lượng), và những nhận xét hoặc giải thích về những sai lệch có ý nghĩa so với sản lượng dự kiến;
- j) ghi chú về những sự cố đặc biệt, nêu rõ chi tiết, có chữ ký duyệt những sai lệch so với công thức gốc.

Hồ sơ đóng gói lô

15.28. 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. (Nêu sử dụng biện pháp sao chụp hoặc dùng các chương trình máy tính đã được thẩm định. Tránh chép tay lại các tài liệu đã được duyệt)

15.29. 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.

15.30. 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 mật khẩu máy tính:

- a) tên sản phẩm, số lô, lượng bán thành phẩm chờ đóng gói, cũng như số lô và lượng thành phẩm dự kiến, lượng thành phẩm có được trong thực tế, và đối chiếu;
- b) ngày và giờ thực hiện thao tác đóng gói;
- c) tên người chịu trách nhiệm tiến hành các thao tác đóng gói;
- d) chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở các bước chính;
- e) các kiểm tra nhận dạng và kiểm tra việc tuân thủ theo hướng dẫn đóng gói, kể cả các kết quả kiểm tra trong quá trình đóng gói;
- f) chi tiết các thao tác đóng gói đã thực hiện, có nêu cả máy móc thiết bị và dây chuyền đóng gói đã sử dụng, và nếu cần, các hướng dẫn về việc bảo quản sản phẩm chưa đóng gói, hoặc hồ sơ ghi lại việc trả sản phẩm chưa đóng gói về khu vực bảo quản;
- g) bất cứ khi nào có thể, lưu lại mẫu bao bì in sẵn, kể cả mẫu được duyệt để đem in, việc kiểm tra thường xuyên (nếu phù hợp) đối với số lô, ngày hết hạn và bất kỳ thông tin in thêm nào;
- h) ghi chú về bất kỳ sự cố đặc biệt nào, bao gồm chi tiết những sai lệch so với hướng dẫn đóng gói, có văn bản phê duyệt của người có thẩm quyền;
- i) số lượng và số tham khảo hay nhận dạng của tất cả bao bì in sẵn và bán thành phẩm đã xuất ra đóng gói, đã đóng gói, đã huỷ hoặc đã trả về kho, và số lượng sản phẩm có được để có thể đối chiếu đầy đủ.

Quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ ghi chép

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

- a) Việc lắp đặt và thẩm định máy móc thiết bị;
- b) Các thiết bị phân tích và việc hiệu chuẩn thiết bị phân tích;
- c) Việc bảo dưỡng, làm vệ sinh và khử trùng;
- d) Những vấn đề cá nhân, bao gồm cả trình độ, đào tạo, trang phục và vệ sinh;
- e) Việc theo dõi môi trường;
- f) Việc kiểm soát côn trùng;
- g) Khiếu nại;
- h) Thu hồi;
- i) Những trường hợp bị trả lại.

- 15.32.** Cần có quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ về việc tiếp nhận nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói sơ cấp hoặc bao bì có in ấn.
- 15.33.** Hồ sơ nhận hàng cần có:
- tên nguyên vật liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;
 - tên nội bộ và/hoặc mã nguyên vật liệu nếu khác so với tên ở mục (a);
 - ngày nhận;
 - tên nhà cung cấp, và nếu có thể, tên nhà sản xuất;
 - số lô hoặc số tham khảo của nhà sản xuất;
 - tổng khối lượng, và số thùng hàng đã nhận;
 - số lô quy định sau khi nhận;
 - bất kỳ nhận xét có liên quan nào khác (ví dụ tình trạng thùng hàng...)
- 15.34.** Cần có các quy trình thao tác chuẩn cho việc dán nhãn, biệt trữ, và bảo quản nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói và các nguyên vật liệu khác, nếu phù hợp.
- 15.35.** Cần có quy trình thao tác chuẩn cho mỗi loại thiết bị và dụng cụ (ví dụ: về việc sử dụng, hiệu chuẩn, vệ sinh, bảo dưỡng), các quy trình này phải được để gần máy móc thiết bị.
- 15.36.** Cần có quy trình thao tác chuẩn cho việc lấy mẫu, trong đó chỉ rõ người được ủy quyền lấy mẫu.
- 15.37.** 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 vật liệu;
 - lượng mẫu cần lấy;
 - hướng dẫn việc chia nhỏ mẫu khi cần thiết;
 - loại bao bì dùng 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 việc lấy mẫu nguyên vật liệu vô trùng hay độc hại.
- 15.38.** Cần có quy trình thao tác chuẩn mô tả chi tiết hệ thống đánh số lô (mê), mục đích là để đảm bảo mỗi lô sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hay thành phẩm đều được nhận dạng bằng một số đặc trưng riêng.
- 15.39.** Quy trình thao tác chuẩn cho việc đánh số lô áp dụng cho công đoạn chế biến và công đoạn đóng gói tương ứng phải liên quan đến nhau.

- 15.40.** Quy trình thao tác chuẩn cho việc đánh số lô phải đảm bảo không sử dụng trùng lặp cùng một số lô; điều này áp dụng cho cả việc tái chế;
- 15.41.** Phải ngay lập tức ghi lại việc đánh số lô, ví dụ vào ghi trong nhật ký sản xuất. Khi ghi chép ít nhất phải nêu rõ ngày ra số lô, nhận dạng sản phẩm và cỡ lô.
- 15.42.** 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.
- 15.43.** 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 và tính toán, và tham chiếu tiêu chuẩn (giới hạn);
 - ngày và số tham chiếu của thử nghiệm;
 - chữ ký tắt của người thực hiện phép thử;
 - ngày tháng và chữ ký tắt của người xác minh phép thử và tính toán, nếu thích hợp;
 - một tuyên bố rõ ràng cho đạt hoặc loại (hoặc các quyết định khác về tình trạng) và ngày tháng và chữ ký của người được giao trách nhiệm.
- 15.44.** 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.
- 15.45.** 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 lô sản phẩm khi cần.
- 15.46.** Cần lưu giữ hồ sơ về việc thẩm định, hiệu chuẩn, bảo dưỡng, làm vệ sinh, hoặc sửa chữa các máy móc thiết bị chính và quan trọng, nếu phù hợp, có nêu rõ ngày tháng và tên người thực hiện những công việc đó.
- 15.47.** Việc sử dụng các máy móc thiết bị chính và quan trọng cũng như khu vực tiến hành chế biến sản phẩm cần được lưu hồ sơ thích hợp theo trật tự thời gian.
- 15.48.** 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 được làm vệ sinh. Những quy trình bằng văn bản này đó phải được thực hiện

16. Thực hành tốt trong sản xuất

- 16.1.** *Nguyên tắc.* Các thao tác sản xuất phải được thực hiện theo quy trình đã định đúng với giấy phép sản xuất và lưu hành, mục đích là để có được những sản phẩm có chất lượng yêu cầu.

Quy định chung

- 16.2.** Việc xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm, ví dụ như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói, và phân phối đều phải thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và được ghi chép lại nếu cần thiết.
- 16.3.** Cần hết sức tránh những sai lệch so với quy trình hoặc hướng dẫn. Nếu có xảy ra sai lệch, thì sai lệch đó cần phải được thực hiện theo quy trình đã duyệt. Sai lệch phải có sự phê duyệt bằng văn bản của người có trách nhiệm, với sự tham gia của bộ phận kiểm tra chất lượng, nếu thích hợp.
- 16.4.** Cần tiến hành kiểm tra về sản lượng và cân đối số lượng khi cần để đảm bảo không có sự khác biệt so với giới hạn cho phép.
- 16.5.** Thao tác trên các sản phẩm khác nhau không nên tiến hành đồng thời hoặc liên tiếp trong cùng phòng trừ khi không có nguy cơ lẫn lộn hoặc nhiễm chéo.
- 16.6.** Trong suốt thời gian chế biến, tất cả nguyên vật liệu, bao bì đựng bán thành phẩm, những máy móc thiết bị chính, và nếu được cả các phòng và dây chuyền đóng gói đang được sử dụng đều phải được dán nhãn hoặc nếu không phải có ký hiệu nhận dạng ghi tên sản phẩm hoặc nguyên vật liệu đang được chế biến, nồng độ (nếu thích hợp), và số lô. Nếu được nên nêu cả công đoạn sản xuất. Trong một số trường hợp có thể cũng cần phải ghi lại tên của sản phẩm được chế biến trước đó.
- 16.7.** Việc ra vào nhà xưởng sản xuất nên hạn chế chỉ nhân viên có thẩm quyền mới được ra vào.
- 16.8.** Thông thường, những sản phẩm không phải là thuốc không được sản xuất ở cùng khu vực hoặc trên cùng máy móc thiết bị dùng để sản xuất dược phẩm.
- 16.9.** Các biện pháp kiểm tra trong quá trình sản xuất thường được thực hiện trong khu vực sản xuất. Việc thực hiện các kiểm tra này không được có ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm đang chế biến hoặc sản phẩm khác (ví dụ gây nhiễm chéo hay lẫn lộn)

Đề phòng nhiễm chéo và nhiễm khuẩn trong sản xuất

- 16.10.** Khi nguyên vật liệu và sản phẩm không 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)
- 16.11.** Cần tránh để một nguyên liệu ban đầu hoặc một sản phẩm nhiễm vào một nguyên liệu hay sản phẩm khác. Nguy cơ nhiễm chéo vô tình này có thể xảy ra do thiếu

kiểm soát sự phân tán bụi, khí, tiểu phân, hơi, bụi nước, hoặc vi sinh vật từ các nguyên vật liệu và sản phẩm trong quá trình sản xuất, từ dư chất bám lại trên máy móc thiết bị, từ côn trùng xâm nhập, từ trang phục và da của nhân viên vận hành, v.v. Mức độ nghiêm trọng của nguy cơ này thay đổi tùy thuộc vào loại yếu tố gây nhiễm và loại sản phẩm bị nhiễm. Trong số những yếu tố gây nhiễm nguy hiểm nhất có các nguyên liệu gây dị ứng, các chế phẩm sinh học ví dụ như các vi sinh vật sống, một số loại học môn, các chất độc tế bào, và các nguyên vật liệu có hoạt tính cao khác. Những sản phẩm khi bị tạp nhiễm dễ gây nguy hiểm nhất là những sản phẩm dùng đường tiêm truyền hoặc dùng trên các vết thương hở, và những sản phẩm dùng với liều lớn và/hoặc lâu dài.

16.12. Cần tránh nhiễm chéo bằng các biện pháp kỹ thuật và tổ chức phù hợp, ví dụ:

- a) sản xuất ở các khu vực khép kín và riêng biệt (có thể cần thiết cho những sản phẩm như penicillin, vaccine sống, các chế phẩm vi khuẩn sống và một số sinh phẩm khác);
- b) tiến hành sản xuất theo chiến dịch (tách biệt bằng thời gian) sau đó được làm vệ sinh thích đáng theo quy trình làm vệ sinh đã được thẩm định;
- c) có các chốt gió phù hợp, chênh lệch áp suất, hệ thống cấp và thải không khí;
- d) hạn chế tối đa nguy cơ tạp nhiễm gây ra do sự tái tuần hoàn hoặc tái lưu của không khí không qua xử lý hoặc xử lý chưa đảm bảo;
- e) mặc trang phục bảo hộ ở những khu vực chế biến các sản phẩm; hoặc nguyên liệu;
- f) sử dụng các quy trình làm vệ sinh và khử trùng đã được đánh giá về hiệu quả;
- g) sử dụng một “hệ thống khép kín” trong sản xuất;
- h) kiểm tra dư chất;
- i) sử dụng nhãn ghi tình trạng sạch trên máy móc.

16.13. Cần kiểm tra định kỳ các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của chúng theo các quy trình thao tác chuẩn.

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

Thao tác chế biến

16.15. Trước khi bắt đầu bất kỳ thao tác chế biến nào, 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.

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

- 16.17. 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 bị hỏng phải ngừng sử dụng cho tới khi hư hỏng được khắc phục. Sau khi sử dụng, máy móc thiết bị sản xuất phải được làm vệ sinh ngay theo các quy trình chi tiết bằng văn bản và bảo quản ở điều kiện sạch và khô trong khu vực riêng biệt sao cho tránh bị tạp nhiễm.
- 16.18. Giới hạn thời gian bảo quản máy móc thiết bị từ sau khi làm vệ sinh đến trước khi sử dụng phải được nêu rõ và dựa trên số liệu rõ ràng.
- 16.19. Bao bì để đóng thuốc phải được làm sạch trước khi đóng thuốc. Cần chú ý tránh và loại sạch mọi yếu tố gây tạp nhiễm, ví dụ như mảnh vỡ của thủy tinh, hoặc các mảnh kim loại.
- 16.20. Cần ghi chép và điều tra mọi sai lệch đáng kể so với sản lượng dự kiến.
- 16.21. Cần kiểm tra để đảm bảo rằng các ống dẫn và các máy móc thiết bị sử dụng để chuyển sản phẩm từ khu vực này sang khu vực kia được tiếp nối đúng cách.
- 16.22. Ống dẫn nước cất hoặc nước khử i-on và các đường ống nước khác, nếu có, phải được làm vệ sinh và bảo quản theo đúng quy trình thao tác bằng văn bản trong đó nêu chi tiết các giới hạn về vi sinh vật và biện pháp cần tiến hành khi giới hạn này không đạt.
- 16.23. Máy móc và dụng cụ đo lường, cân, ghi chép, và kiểm soát phải được bảo dưỡng và hiệu chuẩn theo định kỳ nhất định và việc bảo dưỡng, hiệu chuẩn phải được lưu hồ sơ. Để đảm bảo máy móc thiết bị hoạt động đạt yêu cầu, 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 ngay trên nhãn dán trên thiết bị.
- 16.24. Các thao tác sửa chữa và bảo dưỡng không được gây nguy hiểm cho chất lượng sản phẩm.

Thao tác đóng gói

- 16.25. Khi đang lập chương trình cho các thao tác đóng gói, cần đặc biệt chú ý giảm tối đa nguy cơ gây nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc bị tráo đổi. Các sản phẩm khác nhau không nên được đóng gói trong những khu vực gần nhau, trừ khi có vách ngăn cơ học hoặc một hệ thống ngăn cách nào khác có mức đảm bảo tương đương.
- 16.26. Trước khi bắt đầu thao tác đóng gói, cần có các bước kiểm tra để đảm bảo là khu vực làm việc, dây chuyền đóng gói, máy in, và các máy móc thiết bị khác đã sạch và không có sản phẩm, nguyên vật liệu hay tài liệu dùng trước đó mà không cần cho thao tác hiện thời. Việc dọn quang dây chuyền cần tiến hành theo đúng quy trình phù hợp và danh mục kiểm tra, và phải được lưu hồ sơ.

- 16.27.** Tên và số lô của sản phẩm đang được xử lý trên dây chuyền phải được treo ở mỗi điểm hoặc dây chuyền đóng gói.
- 16.28.** 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.
- 16.29.** 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.
- 16.30.** Cần đặc biệt thận trọng khi dùng nhãn đã cắt rời và khi thực hiện in đè ở ngoài dây chuyền và trong các thao tác đóng gói tay. Thường nên sử dụng cuộn nhãn cắt khi dán để tránh lẫn lộn. Dùng phương pháp kiểm tra nhãn bằng thiết bị điện tử tự động ngay trên dây chuyền sẽ giúp ích trong việc ngăn ngừa lẫn lộn, nhưng cần kiểm tra để đảm bảo rằng máy đọc mã, máy đếm nhãn hoặc các thiết bị điện tử tương tự khác hoạt động chính xác. Khi nhãn được dán bằng tay, cần thực hiện các kiểm tra trong quá trình thường xuyên hơn.
- 16.31.** Những thông tin được in hoặc dập trên bao bì đóng gói phải rõ ràng, khó phai hoặc khó tẩy xoá.
- 16.32.** Kiểm tra thường xuyên sản phẩm trên dây chuyền trong khi đóng gói ít nhất phải bao gồm việc kiểm tra đối với:
- a) hình thức chung của bao gói;
 - b) xem việc đóng gói có hoàn thiện không;
 - c) xem có dùng đúng sản phẩm và bao gói không;
 - d) xem việc in đè có đúng không;
 - e) máy giám sát trên dây chuyền có hoạt động chính xác không.
- Mẫu đã lấy ra khỏi dây chuyền đóng gói không được để trở lại.
- 16.33.** Những sản phẩm có liên quan đến một sự cố bất thường trong đóng gói chỉ được đưa trở lại quy trình sau khi đã qua kiểm tra, điều tra đặc biệt và được người có thẩm quyền cho phép. Cần có hồ sơ chi tiết về thao tác này.
- 16.34.** Những khác biệt có ý nghĩa hoặc bất thường trong việc đối chiếu lượng sản phẩm 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 hồ sơ trước khi cho xuất lô.
- 16.35.** Khi hoàn thành thao tác đóng gói, mọi nguyên liệu bao gói đã in số lô mà chưa dùng đến đều phải huỷ, việc huỷ bỏ phải được ghi hồ sơ. Nếu bao bì in sẵn chưa có số lô được trả về thì phải theo một quy trình trong đó quy định rõ các kiểm tra cần thực hiện trước khi trả lại nguyên vật liệu chưa dùng về kho.

16.36. Hồ sơ sản xuất phải được xem xét như một phần của quá trình xét duyệt xuất lô trước khi chuyển cho người được ủy quyền. Bất kỳ sai lệch hoặc không đáp ứng tiêu chuẩn sản xuất nào của lô đó cũng phải được điều tra thấu đáo. Nếu cần việc điều tra phải mở rộng sang các lô khác của cùng sản phẩm và cả các sản phẩm khác có thể có liên quan đến sự sai hỏng hoặc thiếu sót đó. Cần lập hồ sơ điều tra trong đó có nêu kết luận và biện pháp tiếp theo.

17. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng

17.1. Kiểm tra chất lượng là một phần của GMP liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và kiểm nghiệm, cũng đồng thời liên quan đến vấn đề tổ chức, hồ sơ tài liệu để đảm bảo đã tiến hành các phép thử phù hợp và cần thiết, và nguyên vật liệu không được xuất cho sử dụng hoặc sản phẩm không được xuất đem bán hay cung cấp, nếu như chúng chưa được đánh giá là đạt chất lượng theo yêu cầu. Kiểm tra chất lượng không chỉ bó hẹp trong các hoạt động của phòng thí nghiệm, mà bao gồm mọi quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm.

17.2. Tính độc lập của bộ phận kiểm tra chất lượng so với bộ phận sản xuất được coi là yêu cầu cơ bản.

17.3. Mỗi nhà sản xuất (chủ sở hữu giấy phép sản xuất) đều phải có bộ phận kiểm tra chất lượng. Bộ phận kiểm tra chất lượng 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 về kiểm tra chất lượng đều được thực hiện có hiệu quả và đáng tin cậy. Các yêu cầu cơ bản đối với kiểm tra chất lượng như sau:

- a) Phải có đủ cơ sở trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt để thực hiện việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, và nếu cần để theo dõi điều kiện môi trường vì mục đích tuân thủ nguyên tắc GMP;
- b) Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải được thực hiện bằng các phương pháp và do những nhân viên được bộ phận kiểm tra chất lượng phê duyệt;
- c) Phải thực hiện việc thẩm định;
- d) Phải lập hồ sơ (bằng tay và/hoặc bằng thiết bị ghi chép) để chứng minh rằng tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và 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;
- e) Thành phẩm phải có chứa các chất theo đúng thành phần định tính và định lượng của sản phẩm như được mô tả trong giấy phép lưu hành; các thành phần phải đạt mức độ tinh khiết quy định, được đóng trong bao bì phù hợp và dán nhãn đúng;

- f) Phải ghi lại kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các nguyên vật liệu và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm; việc đánh giá sản phẩm phải bao gồm cả việc rà soát và đánh giá các hồ sơ tài liệu về sản xuất có liên quan, việc đánh giá những sai lệch so với quy trình đã định;
- g) 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 phải được giữ trong bao bì ngoài trừ khi bao bì ngoài có kích cỡ đặc biệt lớn. Trong trường hợp này có thể sử dụng bao bì tương đương với hệ thống đóng gói đang được lưu hành trên thị trường.

17.4. Các trách nhiệm khác của QC bao gồm:

- a) Xây dựng, thẩm định và áp dụng tất cả các quy trình kiểm tra chất lượng
- b) Đánh giá, duy trì và bảo quản chất chuẩn
- c) Đảm bảo việc ghi nhãn chính xác cho bao bì chứa nguyên vật liệu và sản phẩm
- d) Đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của hoạt chất và sản phẩm
- e) Tham gia điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng sản phẩm
- f) Tham gia giám sát môi trường
- g) Tham gia vào chương trình QRM (Quản lý rủi ro)

Tất cả các hoạt động này đều cần phải được thực hiện theo quy trình bằng văn bản và ghi vào hồ sơ, nếu cần thiết

17.5. Nhân viên bộ phận kiểm tra chất lượng phải tiếp cận được khu vực sản xuất để lấy mẫu và điều tra, nếu cần.

Kiểm soát nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm

17.6. Tất cả các phép thử phải theo các hướng dẫn trong các quy trình thử nghiệm bằng văn bản có liên quan đối với mỗi nguyên vật liệu và sản phẩm. Kết quả phải được giám sát viên kiểm tra lại trước khi nguyên vật liệu hay sản phẩm được xuất hay bị loại.

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

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

17.9. Cần thận trọng khi lấy mẫu để tránh gây tạp nhiễm hay lẫn lộn cho nguyên vật liệu được lấy mẫu hoặc khiến nó gây tạp nhiễm hoặc lẫn lộn cho những nguyên vật liệu khác. Tất cả dụng cụ lấy mẫu có tiếp xúc với nguyên vật liệu phải sạch. Phải đặc biệt thận trọng với một số loại nguyên vật liệu đặc biệt nguy hiểm hoặc có hoạt lực mạnh.

- 17.10.** Dụng cụ lấy mẫu phải được làm vệ sinh và nếu cần phải được vô trùng trước và sau mỗi lần sử dụng, dụng cụ lấy mẫu phải được bảo quản riêng không cùng chỗ với các thiết bị kiểm nghiệm khác.
- 17.11.** Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn mang những thông tin sau:
- a) tên nguyên vật liệu được lấy mẫu;
 - b) số lô hoặc mẻ;
 - c) số của thùng hàng từ đó mẫu được lấy;
 - d) số mẫu lấy;
 - e) chữ ký của người lấy mẫu; và
 - f) ngày lấy mẫu.
- 17.12.** Những kết quả không đạt thu được khi kiểm nghiệm nguyên vật liệu hoặc sản phẩm cần được điều tra theo một quy trình đã được duyệt. Cần lưu hồ sơ về vấn đề này.

Yêu cầu thử nghiệm

Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói

- 17.13.** Trước khi cho xuất một nguyên liệu ban đầu hay nguyên vật liệu bao gói cho sử dụng, trưởng phòng kiểm tra chất lượng phải đảm bảo rằng nguyên vật liệu đó đã được kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn về định tính, nồng độ, độ tinh khiết và các chỉ tiêu chất lượng khác.
- 17.14.** Mỗi thùng hàng nguyên liệu ban đầu phải được lấy mẫu để kiểm tra định tính (xem thêm khoản 14.14). Có thể chấp thuận việc chỉ lấy mẫu một tỷ lệ nhất định các thùng chứa nếu như đã thiết lập một quy trình đã thẩm định nhằm đảm bảo rằng không có thùng chứa nguyên liệu ban đầu đơn lẻ nào có thể bị dán nhãn không đúng. Việc thẩm định này cần chú ý đến ít nhất các khía cạnh sau:
- Bản chất và uy tín của nhà sản xuất và nhà cung cấp và hiểu biết của họ về các yêu cầu của GMP;
 - Hệ thống đảm bảo chất lượng của nhà sản xuất nguyên liệu ban đầu;
 - Các điều kiện cơ sở sản xuất tại đó nguyên liệu ban đầu được sản xuất và kiểm tra chất lượng;
 - Tính chất của nguyên liệu ban đầu và các sản phẩm dược phẩm được sản xuất từ nguyên liệu đó;

Với một hệ thống như vậy, có thể chấp nhận có một quy trình đã được thẩm định về việc miễn trừ yêu cầu định tính mỗi thùng chứa nguyên liệu ban đầu nếu thỏa mãn các điều kiện sau đây :

- Nguyên liệu ban đầu được cung cấp từ một nhà sản xuất hoặc nhà máy sản xuất duy nhất một sản phẩm; hoặc
- Nguyên liệu ban đầu được cung cấp trực tiếp từ nhà sản xuất hoặc trong bao bì được niêm phong của nhà sản xuất, nơi có một lịch sử đáng tin cậy và có hệ thống đảm bảo chất lượng được thanh tra định kỳ bởi bên mua (nhà sản xuất thành phẩm thuốc) hoặc bởi tổ chức chứng nhận phù hợp đã được công nhận chính thức.

Không thể áp dụng một quy trình được thẩm định như trên cho các trường hợp:

- Nguyên liệu ban đầu được cung cấp qua trung gian, như qua người môi giới, khi nguồn gốc sản xuất không biết được, hoặc không được thanh tra, đánh giá; hoặc
- Nguyên liệu ban đầu dùng cho các sản phẩm thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền;

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

17.16. Thay vì nhà sản xuất tiến hành kiểm nghiệm, có thể chấp nhận phiếu kiểm nghiệm của nhà cung cấp, với điều kiện là nhà sản xuất phải xác định được độ tin cậy của các kiểm nghiệm của nhà cung cấp thông qua việc thẩm định kết quả kiểm nghiệm của nhà cung cấp theo định kỳ phù hợp (xem khoản 8.8 và 8.9) và thông qua việc kiểm tra cơ sở thực tế để đánh giá năng lực của nhà cung cấp. (Điều này không ảnh hưởng tới khoản 17.15). Phiếu kiểm nghiệm phải là bản gốc (không phải bản chụp) hoặc nếu không thì phải đảm bảo về tính pháp lý của chúng. Phiếu kiểm nghiệm ít nhất phải có các thông tin sau (7):

- a) đặc điểm nhận dạng (tên và địa chỉ) của nhà cung cấp đã cấp phiếu;
- b) chữ ký của cán bộ có thẩm quyền, và công bố về trình độ của người đó;
- c) tên của nguyên vật liệu được kiểm nghiệm;
- d) số lô của nguyên vật liệu được kiểm nghiệm;
- e) tiêu chuẩn và phương pháp sử dụng;
- f) kết quả kiểm nghiệm;
- g) ngày kiểm nghiệm;

Kiểm tra trong quá trình sản xuất

17.17. Hồ sơ về kiểm tra trong quá trình sản xuất phải được lưu giữ và trở thành một phần trong hồ sơ lô (xem khoản 15.25).

Thành phẩm

17.18. Đối với mỗi lô thành phẩm, cần phải xác định bằng biện pháp kiểm nghiệm phù hợp rằng sản phẩm thoả mãn các tiêu chuẩn thành phẩm trước khi được xuất.

17.19. Những sản phẩm không đạt tiêu chuẩn quy định hoặc bất kỳ tiêu chí chất lượng phù hợp nào đều phải bị loại.

Xem xét hồ sơ lô

- 17.20.** Hồ sơ kiểm nghiệm phải được xem xét, việc này là một hoạt động nằm trong quy trình phê duyệt để xuất lô sản phẩm. Bất kỳ sai lệch hoặc không đáp ứng tiêu chuẩn nào của lô đó cũng phải được điều tra thấu đáo. Nếu cần việc điều tra phải mở rộng sang các lô khác của cùng sản phẩm và cả các sản phẩm khác có thể có liên quan đến sự sai hỏng hoặc thiếu sót đó. Cần lập hồ sơ điều tra trong đó có nêu kết luận và biện pháp tiếp theo.
- 17.21.** Mẫu lưu của mỗi lô thành phẩm phải được lưu giữ cho tới sau khi hết hạn sử dụng ít nhất một năm. Thành phẩm thường phải được lưu trong bao bì ngoài và bảo quản trong điều kiện khuyến cáo. Nếu bao bì ngoài đặc biệt lớn, có thể lưu mẫu nhỏ hơn trong các bao bì phù hợp. Mẫu lưu của hoạt chất phải được lưu giữ cho tới ít nhất một năm sau khi hết hạn sử dụng của thành phẩm tương ứng. Các nguyên liệu ban đầu khác (không phải là dung môi, khí và nước), phải được lưu tối thiểu hai năm nếu độ ổn định của chúng cho phép. Mẫu lưu của nguyên liệu và sản phẩm phải đủ cho ít nhất hai lần kiểm nghiệm lại đầy đủ tất cả các chỉ tiêu.

Nghiên cứu độ ổn định

- 17.22.** Bộ phận kiểm tra chất lượng phải đánh giá chất lượng và độ ổn định của thành phẩm được và nếu cần thì của cả nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian.
- 17.23.** Bộ phận kiểm tra chất lượng phải thiết lập được ngày hết hạn và các tiêu chuẩn về tuổi thọ dựa trên cơ sở các thử nghiệm về độ ổn định liên quan đến điều kiện bảo quản.
- 17.24.** 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:
- a) mô tả đầy đủ về thuốc được nghiên cứu độ ổn định;
 - b) bộ tiêu chí thử nghiệm đầy đủ và phương pháp thử nghiệm, có mô tả tất cả phép thử về hoạt lực, độ tinh khiết, các đặc tính vật lý và các dẫn chứng có trong hồ sơ tài liệu cho thấy những thử nghiệm này chứng minh được độ ổn định;
 - c) quy định có đủ số lượng lô nghiên cứu;
 - d) lịch thử nghiệm cho mỗi thuốc;
 - e) quy định điều kiện bảo quản đặc biệt;
 - f) quy định việc lưu đủ mẫu; và
 - g) tóm tắt tất cả các số liệu thu được, kể cả việc đánh giá và kết luận nghiên cứu.
- 17.25.** Độ ổn định cần được xác định trước khi cho lưu hành sản phẩm và sau khi có những thay đổi đáng kể đối với quy trình sản xuất, máy móc thiết bị, nguyên vật liệu bao gói...

Tài liệu tham khảo

1. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 4.
2. Validation of analytical procedures used in the examination of pharmaceutical materials. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823), Annex 5.
3. EudraLex – Volume 4. Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. European Commission.
(http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm).
4. Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). In: Guide to good manufacturing practice for medicinal plants. Geneva, PIC/S Secretariat, 2000.
5. Quality assurance of pharmaceuticals. WHO guidelines, related guidance and GXP training modules. Geneva, World Health Organization, 2013 (CD-ROM).
6. Good manufacturing practices for pharmaceutical products, Part one. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823), Annex 1; and in: Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, 2nd updated edition. Good manufacturing practices and Inspection. Geneva, World Health Organization, 2007; and in: Quality assurance of pharmaceuticals. WHO guidelines, related guidance and GXP training modules. Geneva, World Health Organization, 2013 (CD-ROM).
7. Model certificate of analysis. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 902), Annex 10.

DỊCH THUẬT

Bản dịch ❖01 (10-06-2015)
Người dịch: Nguyễn Đức Toàn (Phần 1 - 12)
Nguyễn Tuấn Anh (Phần 13 - 17)
Hiệu đính: Đặng Thị Minh Hằng