

Good Manufacturing Practices GMP



THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC - GMP

Trình bày: Ds. Tạ Thị Phúc Chân – Giám đốc Công ty TNHH Tư vấn quản lý chất lượng CPharma





Tổng quan

GOOD MANUFACTURING PRACTICES

Giới thiệu

Thực hành tốt sản xuất thuốc Pharmaceutical Good Manufacturing Practice



Đảm bảo chất lượng thuốc đối với người tiêu dùng nhà sản xuất, nhà phân phối



Chất lượng của thuốc

ADR/ Adverse Drug Reaction

An toàn

Hiệu quả trong Phòng và
Chữa bệnh

Hiệu quả

Chất
lượng

Đạt tiêu
chuẩn

Đồng nhất

Ổn định

5 yếu tố căn bản trong GMP



Nguyên
liệu

Môi
trường



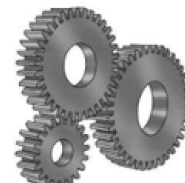
Thiết bị

GMP

Con
người

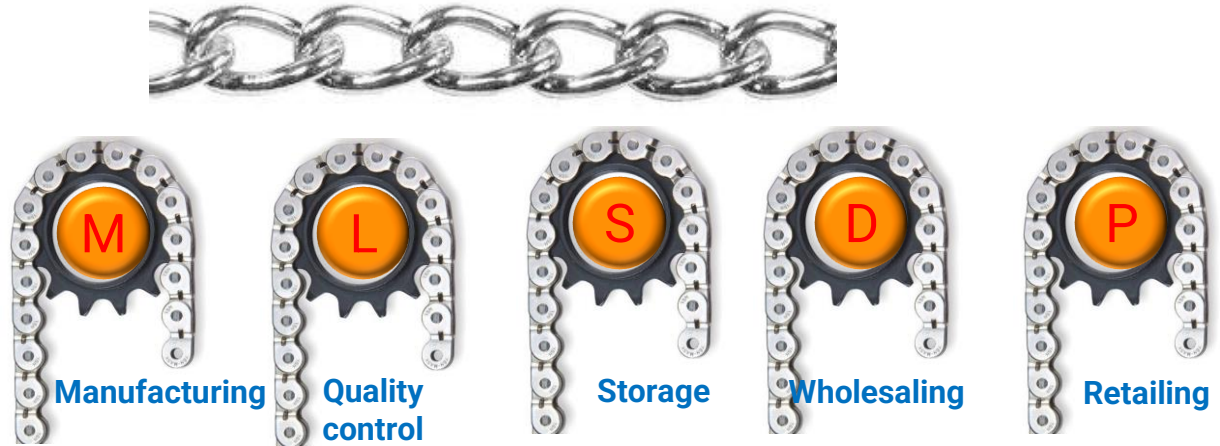


Quy
trình



Hệ thống quản lý chất lượng thuốc

- ▶ Hệ thống chất lượng chỉ vững chắc, đồng bộ và hiệu quả một khi **TẤT CẢ CÁC KHÂU** đều vững chắc như nhau.



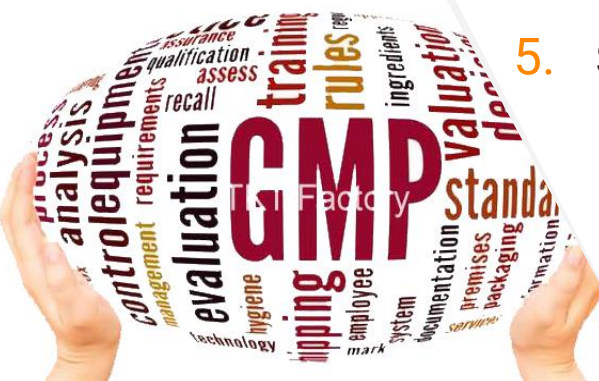
10 yêu cầu cơ bản

1. Viết ra những gì cần làm
2. Làm chính xác theo những gì đã viết.
3. Ghi các kết quả vào hồ sơ.
4. Thẩm định các quy trình
5. Sử dụng hợp lý thiết bị
6. Bảo trì thiết bị theo kế hoạch
7. Đào tạo thường xuyên và cập nhật
8. Giữ gìn sạch sẽ và ngăn nắp
9. Cảnh giác cao về chất lượng
10. Kiểm tra nghiêm ngặt việc thi hành

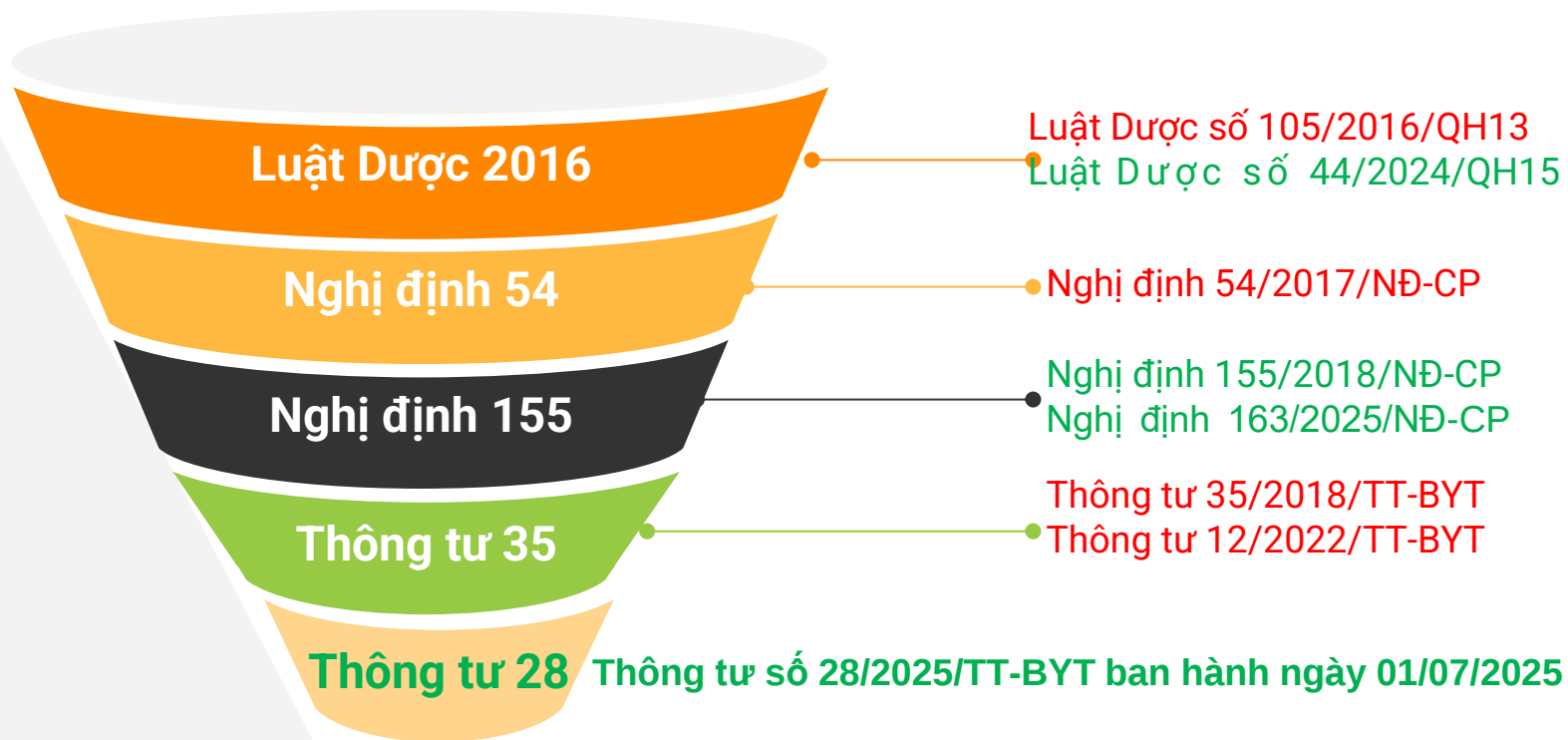
Write what to do !

Do what it right !

Do it right at the first time !



Hệ thống văn bản quy phạm pháp luật



Các nguyên tắc, tiêu chuẩn về GMP bao gồm

- ▶ Nguyên tắc, tiêu chuẩn WHO-GMP – Phụ lục I.
 - ▶ Nguyên tắc, tiêu chuẩn WHO-GMP thuốc sinh học là dẫn xuất của máu, huyết tương người – Phụ lục II.
 - ▶ Nguyên tắc, tiêu chuẩn PIC/S-GMP – Phụ lục III
 - ▶ Nguyên tắc, tiêu chuẩn EU-GMP – Phụ lục IV
 - ▶ Nguyên tắc tiêu chuẩn GMP thuốc dược liệu – Phụ lục V
 - ▶ Nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP thuốc cổ truyền – Phụ lục VI
 - ▶ Nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP vị thuốc cổ truyền – Phụ lục VII
- Nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP tương đương EU-GMP do cơ quan quản lý dược SRA ban hành.

Cục QLĐ công bố cập nhật trong thời hạn 6 tháng.

Áp dụng GMP

- ▶ Nguyên tắc, tiêu chuẩn WHO-GMP – Phụ lục I.
- ▶ Cơ sở sản xuất áp dụng WHO, PIC/S, EU – GMP → PL I, III, IV.
- ▶ Cơ sở sản xuất thuốc sinh học áp dụng WHO-GMP → PL II.
- ▶ Cơ sở sản xuất thuốc dược liệu áp dụng GMP → PL V hoặc WHO, PIC/S hoặc EU-GMP.
- ▶ Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền cao đơn, hoàn tán áp dụng GMP → PL VI-Phần 1 hoặc WHO, PIC/S, EU- GMP hoặc Phần 2 PL VI.
- ▶ Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền dạng bào chế hiện đại áp dụng GMP → PL VI - Phần 2 hoặc WHO, PIC/S hoặc EU-GMP.
- ▶ Cơ sở sản xuất vị thuốc cổ truyền áp dụng GMP → PL VII hoặc WHO, PIC/S, EU-GMP hoặc Phần II PL VI



Các nội dung chính

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

Nội dung

Những lưu ý chung

Giải thích thuật ngữ

- I. Hệ thống chất lượng dược phẩm
- II. Thực hành tốt sản xuất dược phẩm
- III. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh
- IV. Đánh giá và thẩm định
- V. Khiếu nại
- VI. Thu hồi sản phẩm
- VII. Sản xuất, kiểm nghiệm và các hoạt động khác theo hợp đồng
- VIII. Tự thanh tra, thanh tra chất lượng, thanh tra và chấp nhận nhà cung cấp
- IX. Nhân sự
- X. Đào tạo
- XI. Vệ sinh cá nhân
- XII. Nhà xưởng
- XIII. Máy móc thiết bị
- XIV. Nguyên vật liệu
- XV. Hồ sơ tài liệu
- XVI. Thực hành tốt trong sản xuất
- XVII. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng

Lưu ý chung

General notice



Lưu ý chung

- ▶ Hướng dẫn này
 - ▶ là tiêu chuẩn để đánh giá tình trạng thực hiện GMP.
 - ▶ sử dụng để làm tài liệu đào tạo cho các cán bộ thanh tra dược của cơ quan quản lý dược,
 - ▶ sử dụng để làm tài liệu đào tạo cho cán bộ sản xuất, kiểm tra chất lượng và đảm bảo chất lượng của cơ sở sản xuất dược phẩm.

Giải thích từ ngữ

Term Explanation



Giải thích từ ngữ

- ▶ Hoạt chất dược dụng (API)
- ▶ Lô (hoặc mẻ)
- ▶ Chuyển hàng (hay đợt giao hàng)
- ▶ Hồ sơ lô
- ▶ Bán thành phẩm
- ▶ Sản phẩm trung gian
- ▶ Thành phẩm
- ▶ Chốt gió (Airlock)
- ▶ Khu vực sạch
- ▶ Tạp nhiễm
- ▶ Nhiễm chéo
- ▶ Biệt trữ

Giải thích từ ngữ

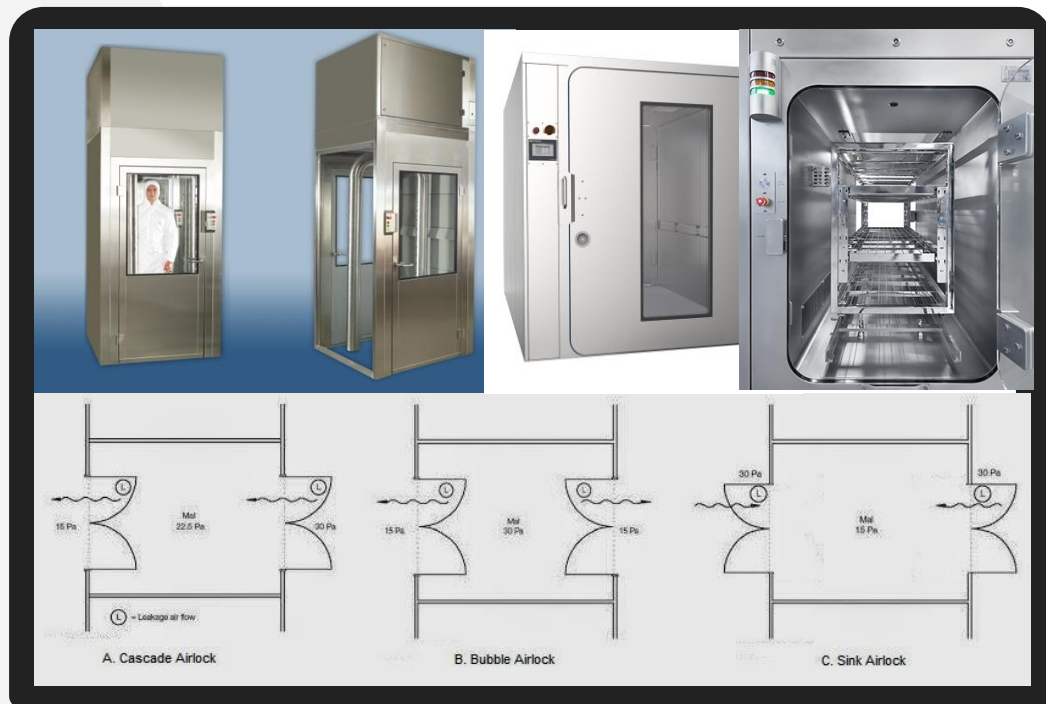
- ▶ **Hoạt chất dược dụng (API):** Bất kỳ một chất hoặc hỗn hợp các chất dự định được sử dụng trong sản xuất một dạng bào chế dược phẩm, và khi được sử dụng, nó là thành phần có tác dụng của sản phẩm đó. Những chất như vậy được dùng với mục đích đem lại tác dụng dược lý hoặc các tác dụng trực tiếp khác 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.
- ▶ **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.
- ▶ **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.

Giải thích từ ngữ

- ▶ **Lô:** Một lượng xác định nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói, hoặc sản phẩm được chế biến trong một quy trình đơn lẻ hoặc một loạt các quy trình và đồng nhất. Đôi khi có thể phải **chia lô thành một số mẻ**, sau đó tập trung lại để hình thành **lô đồng nhất cuối cùng**. 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.
- ▶ **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.

Giải thích từ ngữ

- ▶ **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 tòa nhà tách biệt.
- ▶ **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.



Chốt gió

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

Phân loại cấp sạch

Particules/m ³ ≥ 0.5µm	US 209D non- metric	US 209E 1992 metric	EC cGMP Annex I 1997	Germany VDI 2083 1990	UK BS 5295 1989	Japan JIS B 9920 1989	ISO 14644-1
1							
3,5				0		2	2
10		M 1					
35	1	M 1.5		1		3	3
100		M 2					
353	10	M 2.5		2		4	4
1.000		M 3					
3.520	100	M 3.5	A, B A= unidirectional B= turbulent	3	E or F	5	5
10.000		M 4					
35.200	1.000	M 4.5		4	G or H	6	6
100.000		M 5					
352.000	10.000	M 5.5	C	5	J	7	7
1.000.000		M 6					
3.520.000	100.000	M 6.5	D	6	K	8	8
10.000.000		M 7					

1m³ ~ 35.2 ft³

3.520.000 ps/m³ ~ 100.000 ps/ft³

Phân loại cấp sạch

- ▶ **Cấp độ A:** Khu vực cục bộ cho các thao tác có nguy cơ cao, như đóng lọ và làm kín vô trùng.
- ▶ Điều kiện thường này được tạo ra bởi hệ thống thổi không khí một chiều (unidirectional), cung cấp không khí đồng nhất với tốc độ khoảng 0,36 – 0,54 m/s (giá trị hướng dẫn) tại vị trí xác định dưới 15 - 30 cm so với lọc cuối cùng hoặc hệ thống phân phối khí.
- ▶ Tốc độ gió ở vị trí làm việc không được dưới 0,36 m/s.
- ▶ Tính đồng nhất và tính hiệu quả của luồng không khí thổi một chiều phải được chứng minh bằng phép thử hiển thị dòng không khí.
- ▶ Các dạng **thuốc vô trùng như thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt...** các công đoạn đóng lọ, làm kín thường được thực hiện ở **cấp độ sạch A**

Phân loại cấp sạch

- ▶ **Cấp độ sạch B:** Trong pha chế và đóng lọ vô trùng, cấp độ này là môi trường nền cho khu vực có cấp độ A.
- ▶ **Cấp độ sạch C và D:** Khu vực sạch để thực hiện các công đoạn ít quan trọng hơn trong quá trình sản xuất sản phẩm vô trùng
- ▶ Các công đoạn trong đó sản phẩm không trực tiếp bị phơi nhiễm (ví dụ kết nối vô trùng bằng các đầu nối được thiết kế cho phép kết nối vô trùng và các hoạt động trong một hệ thống kín)
- ▶ Thuốc uống với các dạng bào chế: rắn phân liều, lỏng, nang mềm, viên sủi... thường được sản xuất trong **môi trường cấp độ sạch D**

1. Hệ thống chất lượng

Quality Management System



Nguyên tắc

- ▶ Cơ sở sản xuất thuốc chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm đáp ứng **mục đích sử dụng**, theo đúng **quy định của giấy phép lưu hành**.
- ▶ Đạt mục tiêu chất lượng này là **trách nhiệm** của **Ban lãnh đạo** doanh nghiệp, **tham gia** và **cam kết** của **nhân viên**, các **nhà cung cấp** và **nhà phân phối**.
- ▶ Xây dựng hệ thống chất lượng dược phẩm (PQS) toàn diện, áp dụng đúng đắn, kết hợp chặt chẽ với Thực hành tốt sản xuất (GMP) và quản lý rủi ro (QRM).
- ▶ Ban lãnh đạo có trách nhiệm đảm bảo có hệ thống chất lượng dược phẩm hiệu quả, nguồn nhân lực phù hợp.
- ▶ Ban lãnh đạo phải tham gia tích cực và đảm bảo sự hỗ trợ cũng như cam kết của nhân viên ở tất cả các cấp và các bộ phận

Nguyên tắc

- ▶ 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.
- ▶ Quản lý chất lượng bao gồm toàn bộ các kế hoạch được sắp xếp nhằm đảm bảo các sản phẩm có chất lượng đáp ứng với mục đích sử dụng.
- ▶ Quản lý chất lượng kết hợp cả GMP với các yếu tố khác, kể cả các yếu tố nằm ngoài phạm vi GMP, như thiết kế và phát triển sản phẩm.

Nguyên tắc

- ▶ GMP áp dụng đối với tất cả các giai đoạn của vòng đời sản phẩm (life cycle):
 - ▶ sản xuất các sản phẩm nghiên cứu,
 - ▶ chuyển giao công nghệ,
 - ▶ sản xuất thương mại cho đến khi ngừng sản xuất sản phẩm.
- ▶ Hệ thống chất lượng dược phẩm có thể mở rộng:
 - ▶ phát triển sản phẩm
 - ▶ tạo thuận lợi cho việc đổi mới, cải tiến liên tục
 - ▶ tăng cường sự liên kết giữa phát triển sản phẩm và sản xuất.

Nguyên tắc

- ▶ Hệ thống chất lượng dược phẩm phải đảm bảo có đủ nguồn lực, duy trì liên tục về:
 - ▶ nhân viên có năng lực,
 - ▶ nhà xưởng,
 - ▶ trang thiết bị
 - ▶ cơ sở vật chất phù hợp.

Hệ thống chất lượng

- ▶ Hoạt động quản lý chất lượng:
 - ▶ là một phần trong chức năng quản lý,
 - ▶ đóng vai trò thiết lập và thực hiện chính sách chất lượng,
 - ▶ định hướng tổng thể của cơ sở đối với vấn đề chất lượng và
 - ▶ được phê duyệt bởi người lãnh đạo cao nhất
- ▶ Những yếu tố cơ bản trong quản lý chất lượng gồm có:
 - ▶ Cơ sở hạ tầng hệ thống chất lượng phù hợp gồm cơ cấu tổ chức, các quy trình thao tác, quy trình chế biến và nguồn lực;
 - ▶ Các hoạt động có tính hệ thống đảm bảo sản phẩm sẽ đáp ứng các yêu cầu nhất định về chất lượng.

Hệ thống chất lượng

- ▶ Hệ thống chất lượng cho sản xuất dược phẩm phải đảm bảo:
 - a) Sản xuất sản phẩm thông qua quá trình thiết kế, thẩm định, lập kế hoạch, thực hiện, duy trì và cải tiến liên tục hệ thống;
 - b) Kiến thức về sản phẩm và quá trình phải được quản lý xuyên suốt vòng đời sản phẩm;
 - c) Sản phẩm được thiết kế, phát triển đảm bảo đáp ứng được các yêu cầu của GMP, GLP và Thực hành tốt thử lâm sàng (GCP);
 - d) Thao tác sản xuất, kiểm tra chất lượng và các yêu cầu của GMP được mô tả rõ ràng bằng văn bản và được thông qua
 - e) Trách nhiệm quản lý được nêu rõ ràng trong các bản mô tả công việc;
 - f) Sử dụng đúng loại nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói từ nhà cung cấp đã được đánh giá, phê duyệt;

Hệ thống chất lượng

- ▶ Hệ thống chất lượng cho sản xuất dược phẩm phải đảm bảo:
 - g) Thực hiện kiểm tra nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và sản phẩm chờ đóng gói, cũng như kiểm tra khác trong quá trình sản xuất, hiệu chuẩn và thẩm định;
 - h) Thành phẩm được sản xuất và kiểm tra đúng theo các quy trình đã xác định;
 - i) Sản phẩm chỉ được phép xuất xưởng khi người được uỷ quyền phê duyệt (được sản xuất và kiểm nghiệm đúng theo giấy phép lưu hành và các quy định khác);
 - j) Có các biện pháp để đảm bảo việc quản lý các hoạt động thuê bên ngoài;
 - k) Có quy định về bảo quản, phân phối để đảm bảo chất lượng sản phẩm;
 - l) Có quy trình tự thanh tra và/hoặc kiểm tra về chất lượng;

Hệ thống chất lượng

- ▶ Hệ thống chất lượng cho sản xuất dược phẩm phải đảm bảo:
 - m) Ghi chép đầy đủ hồ sơ sản xuất phục vụ quá trình xuất xưởng lô, trong việc điều tra các sai lệch, đưa ra các hành động phòng ngừa;
 - n) Đặt kế hoạch cho việc đánh giá và phê duyệt các thay đổi, thông báo cho cơ quan quản lý, phải đánh giá sau khi thay đổi để đảm bảo rằng mục tiêu chất lượng vẫn được đáp ứng.
 - o) Thường xuyên rà soát về chất lượng dược phẩm để khẳng định tính ổn định của quy trình và xác định những gì cần cải tiến;
 - p) Thiết lập và duy trì tình hệ thống theo dõi và kiểm soát có hiệu quả đối với hiệu năng của quy trình và chất lượng sản phẩm;

Hệ thống chất lượng

- ▶ Hệ thống chất lượng cho sản xuất dược phẩm phải đảm bảo:
 - q) Tạo điều kiện thuận lợi cho việc cải tiến liên tục, nâng cao chất lượng phù hợp với quy trình và kiến thức hiểu biết về sản phẩm;
 - r) Phải có hệ thống quản lý rủi ro về chất lượng (QRM);
 - s) Sai lệch, sản phẩm nghi ngờ bị lỗi phải được báo cáo, điều tra và ghi vào hồ sơ. Xác định nguyên nhân, tiến hành các hành động khắc phục, phòng ngừa (CAPAs). Theo dõi, đánh giá hiệu quả của CAPAs.

Hệ thống chất lượng

- ▶ Định kỳ hàng năm tiến hành đánh giá hệ thống chất lượng để cải tiến liên tục sản phẩm, quy trình và hệ thống chất lượng.
- ▶ Hệ thống chất lượng phải được xác định và lập thành văn bản.
- ▶ Phải thiết lập sổ tay chất lượng hoặc tài liệu tương đương mô tả hệ thống quản lý chất lượng trong đó có quy định về trách nhiệm quản lý.

Quản lý rủi ro về chất lượng (QRM)

- ▶ Quản lý rủi ro về chất lượng là quá trình đánh giá, kiểm soát, cung cấp thông tin và rà soát một cách có hệ thống các nguy cơ đối với chất lượng của các sản phẩm thuốc.
- ▶ Quản lý rủi ro có thể được tiên lượng chủ động và hồi cứu.
- ▶ Quản lý rủi ro về chất lượng cần đảm bảo:
 - ▶ Đánh giá nguy cơ dựa trên các kiến thức khoa học, kinh nghiệm liên kết đến việc bảo vệ người bệnh;
 - ▶ Mức độ triển khai, hình thức và hồ sơ tài liệu của quá trình QRM phải tương ứng với mức độ rủi ro.

Rà soát chất lượng sản phẩm (PQR)

- ▶ Thực hiện thường xuyên, định kỳ hoặc cuốn chiếu nhằm:
 - ▶ khẳng định tính ổn định của các quy trình hiện
 - ▶ sự phù hợp của các tiêu chuẩn hiện hành đối với cả nguyên liệu và thành phẩm,
 - ▶ xác định bất kỳ xu hướng
 - ▶ đưa ra các cải tiến đối với sản phẩm và quy trình.
- ▶ Rà soát tiến hành hàng năm, lưu hồ sơ được lưu, xem xét với các báo cáo rà soát trước đó.

Rà soát chất lượng sản phẩm bao gồm (PQR)

- a. Nguyên liệu ban đầu và nguyên vật liệu bao bì đặc biệt là từ những nhà cung cấp mới, khả năng truy xuất nguồn gốc của hệ thống cung ứng hoạt chất;
- b. Kiểm tra chất lượng trong quá trình sản xuất, kết quả kiểm tra chất lượng của thành phẩm;
- c. Các lô sản xuất không đạt chất lượng và việc điều tra đối với các lô sản phẩm này;
- d. Sai lệch lớn hoặc sự không phù hợp, việc điều tra liên quan đến các sai lệch này, và hiệu quả đạt được của hành động khắc phục và phòng ngừa (CAPA) đã thực hiện;
- e. Những thay đổi trong quá trình sản xuất, phương pháp kiểm nghiệm;
- f. Thay đổi về hồ sơ sản phẩm đã nộp, được/không được phê duyệt

Rà soát chất lượng sản phẩm bao gồm (PQR)

- g. Kết quả theo dõi độ ổn định của thuốc và bất kỳ xu hướng bất lợi nào về độ ổn định của sản phẩm;
- h. Việc trả lại hàng, khiếu nại và thu hồi liên quan đến chất lượng sản phẩm và việc điều tra nguyên nhân
- i. 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
- k. Thẩm định của các thiết bị và hệ thống phụ trợ liên quan
- l. Các thỏa thuận kỹ thuật để đảm bảo rằng chúng được cập nhật.

Rà soát chất lượng sản phẩm (PQR)

- ▶ Phải có các quy trình cho việc rà soát chất lượng sản phẩm
- ▶ Có thể được nhóm lại theo loại sản phẩm: dạng bào chế rắn, dạng lỏng, các sản phẩm vô trùng
- ▶ Rà soát chất lượng sản phẩm được thực hiện kịp thời và chính xác.

Thực hành tốt sản xuất dược phẩm

- ▶ Các quy trình sản xuất được xác định rõ ràng, rà soát một cách có hệ thống
- ▶ Thẩm định các bước quan trọng trong quá trình sản xuất, và khi thay đổi quy trình
- ▶ Đủ các nguồn lực cần thiết cho GMP, bao gồm:
 - Nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và được đào tạo;
 - Đủ nhà xưởng và không gian;
 - Thiết bị và dịch vụ phù hợp;
 - Đúng chủng loại nguyên vật liệu, bao bì, nhãn mác;
 - Các quy trình và hướng dẫn được phê duyệt;
 - Bảo quản và vận chuyển phù hợp;
 - Nguồn lực cho kiểm tra chất lượng gồm: nhân viên, phòng ốc, máy móc thiết bị

Thực hành tốt sản xuất dược phẩm

- ▶ Hướng dẫn/quy trình phải viết rõ ràng, dễ hiểu
- ▶ Công nhân phải được đào tạo để thực hiện chính xác quy trình;
- ▶ Hồ sơ sản xuất phải được ghi chép đầy đủ tất cả các bước của quy trình sản xuất/hướng dẫn. Sai lệch phải được ghi lại đầy đủ và điều tra
- ▶ Hồ sơ sản xuất phải được lưu giữ theo mẫu đảm bảo dễ hiểu và dễ tiếp cận;
- ▶ Quá trình phân phối sản phẩm phải áp dụng GDP
- ▶ Phải có sẵn hệ thống để có thể thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào
- ▶ Khiếu nại về sản phẩm phải được kiểm tra, điều tra, có biện pháp phù hợp để tránh tái diễn

3. Vệ sinh & Điều kiện vệ sinh

Cleaning and Hygiene Condition



Nguyên tắc, phạm vi

- ▶ Đảm bảo vệ sinh tất cả các khía cạnh của sản xuất
 - ▶ Nhân viên
 - ▶ Nhà xưởng
 - ▶ Thiết bị
 - ▶ Dụng cụ
 - ▶ Nguyên liệu và bao bì sản xuất
 - ▶ Sản phẩm làm sạch và tẩy uế
 - ▶ Tất cả những nguồn nguy cơ nhiễm chéo tiềm ẩn

Vệ sinh cá nhân

- ▶ Nhân viên phải được khám sức khỏe khi tuyển dụng, định kỳ
- ▶ Nhân viên sản xuất phải được đào tạo, tập huấn về các điều kiện vệ sinh nhà xưởng, thiết bị, dụng cụ và vệ sinh cá nhân.
- ▶ Nhân viên có biểu hiện bị ốm hay có vết thương hở không được xử lý nguyên liệu ban đầu, bao bì đóng gói, sản phẩm trung gian, thành phẩm.
- ▶ Tránh tiếp xúc trực tiếp bằng tay với nguyên liệu đầu vào, sản phẩm trung gian. Phải sử dụng găng tay thích hợp.
- ▶ Trang bị đầy đủ trang phục bảo hộ lao động phù hợp, bao gồm cả chụp tóc và giày, dép phù hợp cho từng công đoạn sản xuất, chế biến.
- ▶ Có biện pháp bảo vệ khi tiếp xúc trực tiếp với các chất độc hại, các dược liệu có khả năng gây dị ứng.

Theo công văn số 7517/BYT-ĐTr của Bộ Y tế đã ban hành về quy trình rửa tay thường quy

QUY TRÌNH RỬA TAY 6 BƯỚC CỦA BỘ Y TẾ



Bơm 3 - 5ml dung dịch vào lòng bàn tay



Chà hai lòng bàn vào nhau



Chà lòng bàn tay này lên mu bàn tay kia và ngược lại



Chà 2 lòng bàn tay vào nhau, miết mạnh các ngón tay vào các kẽ ngón tay



Chà mặt ngoài các ngón tay của bàn tay này vào lòng bàn tay kia



Chà ngón tay cái của bàn tay này vào lòng bàn tay kia và ngược lại



Chà các đầu ngón tay này vào lòng bàn tay kia và ngược lại

- Từ bước 1 đến bước 6:
Thực hiện mỗi bước 5 lần

- Làm ướt tay trước khi sử dụng. Rửa lại tay bằng nước sạch và lau khô.

[Xem video](#)

Vệ sinh cá nhân

- ▶ Trang phục bẩn phải được để trong đồ đựng kín cho đến khi được giặt.
- ▶ Không được phép hút thuốc, ăn, uống, để cây cảnh, dự trữ thực phẩm, đồ uống và thuốc lá cũng như thuốc bệnh của cá nhân trong khu vực sản xuất, phòng thử nghiệm, bảo quản.
- ▶ Có tủ có khóa để đựng quần áo và các vật dụng cá nhân.
- ▶ Không sử dụng đồ trang điểm, đồng hồ, trang sức trong khu vực sản xuất.



Vệ sinh nhà xưởng

- ▶ Xây dựng quy trình, phương pháp vệ sinh nhà xưởng và thiết bị phù hợp với yêu cầu của từng dạng bào chế.
- ▶ Dụng cụ sạch sử dụng ở khu vực sản xuất phải không gây ra nguy cơ nhiễm bẩn, phải có bề mặt nhẵn, dễ vệ sinh và khử trùng.
- ▶ Có biện pháp xử lý thường xuyên chất thải từ sản xuất. Chất thải gom vào các thùng thích hợp có nhãn rõ ràng. Không được phép tích trữ các nguyên liệu thải loại trong khu sản xuất.
- ▶ Thuốc diệt chuột, chất diệt côn trùng, chất chống nấm, chất tẩy rửa không gây nhiễm bẩn, ảnh hưởng
- ▶ Không được phép có động vật, vật nuôi gần khu vực sản xuất.

Vệ sinh nhà xưởng

- ▶ Tránh nhiễm chéo thông qua quần áo bảo hộ
 - ▶ Bảo vệ người thao tác và sản phẩm
 - ▶ Những sản phẩm có hoạt lực mạnh hoặc có nguy cơ đặc biệt- cần những quần áo bảo vệ đặc biệt
 - ▶ Nhân viên không được di chuyển giữa các khu vực sản xuất các sản phẩm khác nhau
 - ▶ Quần áo cần được giặt, sấy



Vệ sinh thiết bị

- ▶ Phải có quy trình hướng dẫn vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ sản xuất nêu rõ:
 - ▶ phân công trách nhiệm làm vệ sinh;
 - ▶ lịch làm vệ sinh, bảo dưỡng thiết bị;
 - ▶ phương pháp tiến hành vệ sinh;
 - ▶ thiết bị và nguyên vật liệu được sử dụng để làm vệ sinh;
 - ▶ bảo quản các thiết bị đã được vệ sinh sạch;
 - ▶ kiểm soát tình trạng vệ sinh thiết bị trước khi sử dụng.
 - ▶ Phương pháp tháo dỡ hay lắp lại thiết bị;
 - ▶ Xác định loại bỏ lô sản xuất trước
- ▶ Phải có khu vực để làm vệ sinh, khu vực bảo quản các thiết bị, dụng cụ vệ sinh.

Vệ sinh thiết bị

- ▶ Khi vệ sinh và lắp đặt lại bất kỳ bộ phận nào bị thiếu như ốc vặn, lò xo, kẹp... phải được báo cáo và điều tra ngay lập tức.
- ▶ Nên sử dụng phương pháp làm sạch ướt hoặc làm sạch bằng chân không. Hạn chế máy nén khí, các vật liệu từ sợi và bàn chải.
- ▶ Nếu có thể chỉ cần dùng nước nóng để làm sạch
- ▶ Mức độ làm sạch phụ thuộc vào lô sản phẩm tiếp theo là sản phẩm giống nhau hay khác nhau
- ▶ Kiểm tra các chất làm sạch được loại bỏ hoàn toàn, chất làm sạch cần được pha chế cẩn thận và có hạn dùng
- ▶ Lần tráng cuối cùng thực hiện với nước tinh khiết hoặc nước cất tiệt (cho sản phẩm vô trùng)
- ▶ Lưu hồ sơ về việc vệ sinh, và việc kiểm tra trước khi sử dụng.

3. Đánh giá & Thẩm định

Qualification & Validation



Định nghĩa

- ▶ **Thẩm định (Validation)**
 - ▶ Theo các nguyên tắc về GMP **thẩm định** là các hoạt động được thực hiện để chứng minh rằng bất kỳ quy trình, quá trình, thiết bị, nguyên liệu, hoạt động hoặc hệ thống nào đều thực sự dẫn đến những kết quả mong muốn.
- ▶ **Đánh giá (Qualification)**
 - ▶ Là các hoạt động được thực hiện để chứng minh rằng nhà xưởng, hệ thống hoặc các bộ phận của trang thiết bị hoạt động chính xác và thực sự dẫn đến những kết quả mong muốn.

Thực tế thẩm định và đánh giá thường được dùng như nhau

Thẩm định

- ▶ 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 = Design Qualification**);
- ▶ Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị đã được xây dựng và lắp đặt theo đúng tiêu chuẩn thiết kế (thẩm định lắp đặt hay **IQ = Installation Qualification**);
- ▶ Nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị hoạt động theo đúng tiêu chuẩn thiết kế (thẩm định vận hành hay **OQ= Operation Qualification**);
- ▶ Một quy trình cụ thể sẽ liên tục tạo một kết quả đáp ứng các tiêu chuẩn và đặc tính chất lượng (thẩm định quy trình hay **PV = Process Validation**, còn được gọi là thẩm định hiệu năng hay **PQ = Performance Qualification**).

Nguyên tắc thẩm định đánh giá

- ▶ Khi có thay đổi đáng kể đối với nhà xưởng, cơ sở, trang thiết bị hay quy trình
- ▶ Có chương trình liên tục tiếp theo kết quả đánh giá, thẩm định lần đầu tiên và dựa trên cơ sở của việc rà soát hàng năm.
- ▶ Cam kết duy trì thẩm định liên tục thể hiện trong sổ tay chất lượng hoặc kế hoạch thẩm định gốc.
- ▶ Xác định rõ trách nhiệm cá nhân, bộ phận đối với việc thực hiện thẩm định.
- ▶ Thẩm định được thực hiện đúng đề cương đã được phê duyệt.
- ▶ Lưu báo cáo kết quả, kết luận đánh giá, thẩm định.
- ▶ Xây dựng sửa đổi quy trình phải dựa trên kết quả thẩm định.
- ▶ Đặc biệt lưu ý thẩm định phương pháp phân tích, quy trình vệ sinh, các hệ thống tự động.

5. Khiếu nại thu hồi sản phẩm

Complaint



Khiếu nại về sản phẩm

Tất cả các khiếu nại và các thông tin liên quan đến sản phẩm bị sai hỏng phải được xem xét theo các quy trình và có biện pháp khắc phục.

- ▶ Xây dựng các quy trình xử lý các vấn đề về khiếu nại đối với sản phẩm, bao gồm cả thu hồi kịp.
- ▶ Phân công nhân sự phụ trách, nhân viên hỗ trợ phù hợp.
- ▶ Lập thành hồ sơ với đầy đủ các chi tiết và giấy tờ gốc
- ▶ Kiểm tra các lô khi phát hiện và nghi ngờ ở một lô. Đặc biệt lưu ý khiếu nại liên quan đến sản phẩm bị giả mạo.

Khiếu nại về sản phẩm

- ▶ Ghi chép và lưu giữ đầy đủ hồ sơ xử lý khiếu nại theo hạn sử dụng của lô thuốc bị khiếu nại.
- ▶ Thường xuyên rà soát hồ sơ khiếu nại để tìm ra dấu hiệu của những vấn đề đặc biệt, lặp lại các sai sót có thể dẫn đến việc thu hồi sản phẩm.
- ▶ Lỗi do sản xuất, sản phẩm giảm chất lượng, bị làm giả hoặc vấn đề chất lượng nghiêm trọng, phải thông báo kịp thời cho cơ quan quản lý.
- ▶ Ghi chép, điều tra các phản ánh liên quan đến phản ứng có hại của thuốc. Các báo cáo về phản ứng có hại nghiêm trọng phải gửi ngay cho cơ quan quản lý.

6.Thu hồi sản phẩm

Product Recall



Thu hồi sản phẩm

Phải có hệ thống để thu hồi nhanh chóng và hiệu quả các sản phẩm có nghi ngờ hoặc sản phẩm bị lỗi trên thị trường.

- ▶ Xây dựng các quy trình bằng xử lý việc thu hồi sản phẩm.
- ▶ Các hoạt động thu hồi phải được triển khai nhanh chóng đến tất cả các kênh trong hệ thống phân phối.
- ▶ Cung cấp hồ sơ phân phối bao gồm các thông tin:
 - ▶ tên sản phẩm,
 - ▶ dạng bào chế,
 - ▶ số lượng từng mặt hàng,
 - ▶ số lô,
 - ▶ ngày đơn giao hàng,
 - ▶ danh sách khách hàng bán buôn, bán lẻ

Thu hồi sản phẩm

- ▶ Phân công nhân sự chịu trách nhiệm việc thu hồi, nhân viên hỗ trợ phù hợp
- ▶ Người chịu trách nhiệm thu hồi phải độc lập với đơn vị bán hàng và tiếp thị.
- ▶ Biệt trữ sản phẩm thu hồi trong khi chờ đợi quyết định xử lý.
- ▶ Lập và lưu giữ hồ sơ và báo cáo về thu hồi sản phẩm
- ▶ Đánh giá thường xuyên tính hiệu quả của việc thu hồi.

Sản phẩm bị trả lại

Sản phẩm bị trả lại được tiếp nhận bảo quản đúng điều kiện bảo quản và được xem xét theo các quy trình đến khi có quyết định tái sử dụng hay loại bỏ.

- ▶ Xây dựng quy trình và lập hồ sơ theo dõi, tiếp nhận và xử lý các sản phẩm bị trả lại.
- ▶ Hồ sơ sản phẩm bị trả lại bao gồm: tên và hàm lượng của sản phẩm, dạng bào chế, số lô, lý do trả về, chất lượng của sản phẩm trả về, ngày trả về.
- ▶ Sản phẩm bị trả lại phải được biệt trữ cho tới khi có quyết định về biện pháp xử lý.
- ▶ Duy trì điều kiện bảo quản trong suốt quá trình bảo quản và vận chuyển cho tới khi có quyết định.

Sản phẩm bị trả lại

- ▶ Việc đánh giá, đưa ra quyết định về sản phẩm trả lại phải được thực hiện bởi người có thẩm quyền.
- ▶ Sản phẩm trả lại được đưa sang khu chấp nhận khi:
- ▶ sản phẩm còn nằm trong bao bì gốc chưa mở và trong điều kiện tốt;
- ▶ Được bảo quản và xử lý trong các điều kiện phù hợp;
- ▶ Còn hạn sử dụng;
- ▶ **Đã được kiểm tra và đánh giá bởi người có thẩm quyền.**
- ▶ Khi có bất kỳ nghi ngờ nào về chất lượng của sản phẩm thì không được tái xuất hay tái sử dụng.

7. Sản xuất & Kiểm nghiệm theo hợp đồng

Contract Manufacturing & Analysis



Nguyên tắc

- ▶ Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng phải được định nghĩa, thỏa thuận, kiểm soát một cách phù hợp theo đúng trình tự:
 - ▶ Để tránh hiểu sai, dẫn đến kết quả cho ra những sản phẩm, công việc, kiểm nghiệm kém chất lượng
 - ▶ Một hợp đồng bằng văn bản cần mô tả rõ ràng:
 - ▶ Quyền lợi và nghĩa vụ của mỗi bên tham gia hợp đồng bao gồm cả việc kiểm toán
 - ▶ Cần nêu rõ cách người được ủy quyền có đủ căn cứ để thực hiện trách nhiệm của mình một cách đầy đủ khi cho phép xuất xưởng lô sản phẩm hoặc ban hành phiếu kiểm nghiệm

Quy định chung

- ▶ Tất cả các điều khoản của hợp đồng phải phù hợp với giấy phép lưu hành trên thị trường
- ▶ Văn bản hợp đồng phải bao trùm tất cả các vấn đề có liên quan đến sản xuất, kiểm tra chất lượng và các vấn đề kỹ thuật bất kỳ nào có liên quan đến chất lượng sản phẩm
- ▶ Phải cho phép thanh tra cơ sở của người nhận hợp đồng
- ▶ Trong trường hợp Hợp đồng kiểm tra chất lượng, người có thẩm quyền thanh tra phải là người phê duyệt cho phép xuất lô sản phẩm

Trách nhiệm của người giao hợp đồng

- ▶ Phải đánh giá năng lực thực thi công việc của người nhận hợp đồng
- ▶ Phải đánh giá sự phù hợp và tuân thủ GMP của người nhận hợp đồng
- ▶ Phê duyệt tất cả các công việc của hợp đồng
- ▶ Cung cấp tất cả những thông tin cần thiết cho người nhận hợp đồng để:
 - ▶ Có những thao tác thực hiện phù hợp với giấy phép sản xuất và các yêu cầu pháp luật khác
 - ▶ Nhận thức đầy đủ những vấn đề bất kỳ nào đối với sản phẩm, việc làm, kiểm nghiệm có thể gây ra nguy cơ với cơ sở, thiết bị, người thao tác, các nguyên liệu hoặc sản phẩm khác
- ▶ Đảm bảo nguyên liệu và thành phẩm cung cấp bởi người nhận hợp đồng đạt tiêu chuẩn
- ▶ Các sản phẩm chỉ được phép xuất xưởng khi có sự phê duyệt của người có thẩm quyền

Trách nhiệm của người nhận hợp đồng

- ▶ Phải có chức năng sản xuất, có giấy phép sản xuất để làm loại hợp đồng công việc này.
- ▶ Phải có đầy đủ năng lực
 - ▶ Có đủ các phương tiện, nhà xưởng và thiết bị cần thiết, cả về số lượng và chủng loại để đảm bảo thực hiện hợp đồng.
 - ▶ Nhân viên phải có trình độ chuyên môn, sự huấn luyện và kinh nghiệm cần thiết để có thể thực hiện hợp đồng
- ▶ Không được ký hợp đồng phụ với bên thứ 3 khi không được chấp nhận trước (Để chấp nhận thầu phụ với bên thứ 3, người giao hợp đồng phải được quyền tiến hành việc thanh tra cần thiết đảm bảo năng lực của thầu phụ và phê duyệt hợp đồng thầu phụ)
- ▶ Tất cả các thông tin cần thiết phải được cung cấp cho bên thứ 3.
- ▶ Đảm bảo không có các hoạt động mâu thuẫn gây ảnh hưởng tới sản phẩm

Hợp đồng

- ▶ Phải thể hiện bằng văn bản: Xác định rõ trách nhiệm của mỗi bên tham gia hợp đồng
- ▶ Những khía cạnh kỹ thuật phải được soạn thảo bởi những người có năng lực với kiến thức về kỹ thuật dược phẩm, kiểm nghiệm và GMP
- ▶ Chỉ người được ủy quyền mới được phép ban hành phiếu xuất xưởng lô, phiếu kiểm nghiệm phù hợp với giấy phép lưu hành
- ▶ Việc thỏa thuận về kiểm nghiệm và sản xuất như trong giấy phép lưu hành đã được chấp thuận bởi các bên
- ▶ Mô tả việc xử lý nguyên liệu bị loại bỏ

Hợp đồng

- ▶ Xác định rõ ai sẽ chịu trách nhiệm:
 - ▶ Mua nguyên liệu, kiểm tra nguyên liệu và xuất nguyên liệu
 - ▶ Sản xuất, kiểm soát chất lượng trong quá trình (IPQC)
 - ▶ Lấy mẫu và phân tích
- ▶ Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng cần làm rõ:
 - ▶ Ai lấy mẫu?
 - ▶ Lấy mẫu ở đâu?
 - ▶ Quy trình thực hiện nếu mẫu phân tích bị loại

Hợp đồng

- ▶ Người giao hợp đồng phải được quyền kiểm tra
 - ▶ Chuẩn đối chiếu và mẫu lưu
 - ▶ Ai giữ?
 - ▶ Được bảo quản ở đâu, dưới điều kiện nào?
 - ▶ Hồ sơ
 - ▶ Sản xuất
 - ▶ Kiểm nghiệm
 - ▶ Phân phối
- ▶ Trong trường hợp có nghi ngờ kém chất lượng, khiếu nại, thu hồi sản phẩm người giao hợp đồng được quyền kiểm tra
 - ▶ Tất cả các hồ sơ
 - ▶ Tất cả các SOP

8. Tự thanh tra

Self Inspection



Nguyên tắc

- ▶ Mục đích của tự thanh tra là nhằm đảm bảo rằng mọi hoạt động trong công ty tuân thủ theo GMP
- ▶ Hỗ trợ việc cải tiến chất lượng liên tục
- ▶ Chương trình tự thanh tra phải đảm bảo
 - ▶ Bao trùm lên tất cả các khía cạnh của sản xuất và kiểm tra chất lượng
 - ▶ Được thiết kế để phát hiện thiếu sót trong thực hiện GMP
 - ▶ Khuyến cáo những hành động khắc phục nếu thiếu sót quan sát được
 - ▶ Đặt một thời gian biểu thích hợp cho hoàn tất hành động khắc phục
- ▶ Tiến hành đều đặn định kỳ
- ▶ Trong những trường hợp đặc biệt có thể quyết định tự thanh tra:
 - ▶ Thu hồi
 - ▶ Sản phẩm bị từ chối lắp lại
 - ▶ Cơ quan nhà nước có thẩm quyền thông báo thanh tra GMP

Nguyên tắc

- ▶ Đội thanh tra bao gồm những thành viên có khả năng:
 - ▶ Đánh giá được tình trạng của mục tiêu thanh tra
 - ▶ Không có sự xung đột về lợi ích đối với đối tượng thanh tra không có suy nghĩ trả thù
 - ▶ Phải có kinh nghiệm hoặc huấn luyện về tự thanh tra và đã từng quan sát đoàn thanh tra trước khi trở thành thành viên của đội
 - ▶ Có thể là lãnh đạo đội tự thanh tra có kinh nghiệm như các thành viên
- ▶ Quá trình tự thanh tra cần có hồ sơ ghi chép đầy đủ
- ▶ Cần có các chương trình nối tiếp hiệu quả

Đội tự thanh tra

- ▶ Đội tự thanh tra do lãnh đạo công ty chỉ định là những người:
 - ▶ Có thẩm quyền
 - ▶ Có kinh nghiệm phù hợp
 - ▶ Có thể chỉ định người bên trong hay bên ngoài công ty
 - ▶ Là chuyên gia trong từng lĩnh vực
 - ▶ Quen thuộc với GMP
- ▶ Việc tự thanh tra cần tiến hành với tần suất ít nhất 1 lần/năm:
 - ▶ Phụ thuộc vào yêu cầu của công ty
 - ▶ Quy mô và hoạt động của công ty

Tiến hành tự thanh tra

- ▶ Xây dựng quy trình, tần suất tự thanh tra.
- ▶ Xem những báo cáo thiếu sót thực tế và hành động khắc phục của lần tự thanh tra trước
- ▶ Thanh tra GMP phải tìm kiếm sự tuân thủ thông qua quy trình tự thanh tra –
- ▶ Tìm bằng chứng khách quan của báo cáo và hành động
- ▶ Kiểm tra theo “Chiều dọc” hay đánh giá theo “chiều ngang” đều có thể sử dụng trong tự thanh tra
 - ▶ “chiều dọc” bắt đầu từ hồ sơ cho phép xuất xưởng lô
 - ▶ “chiều ngang” đánh giá từ phòng này tới phòng khác

Tiến hành tự thanh tra

- ▶ Báo cáo sau khi hoàn thành tự thanh tra bao gồm:
 - ▶ Kết quả
 - ▶ Đánh giá
 - ▶ Kết luận
 - ▶ Khuyến cáo biện pháp khắc phục nếu có thể
- ▶ Hành động tiếp theo
 - ▶ Đề xuất các chương trình hành động khắc phục
 - ▶ Lãnh đạo công ty phải đánh giá cả báo cáo và hành động khắc phục

Đánh giá nhà cung cấp

- ▶ Bộ phận đảm bảo chất lượng có trách nhiệm cùng với các phòng liên quan khác phê duyệt lựa chọn nhà cung cấp
- ▶ Cần đảm bảo rằng nhà cung cấp đáng tin cậy có thể cung cấp nguyên liệu tiêu chuẩn chất lượng
- ▶ Cần có danh sách các nhà cung cấp được phê duyệt, tất cả các nhà cung cấp này phải được đánh giá trước khi phê duyệt chấp thuận
- ▶ Phải tìm hiểu, cân nhắc lịch sử hoạt động của nhà cung cấp và bản chất nguyên liệu được cung cấp.
- ▶ Việc thẩm định nhà cung cấp có thể triển khai như một cuộc đánh giá sự tuân thủ GMP

9. Nhân sự

Personnel



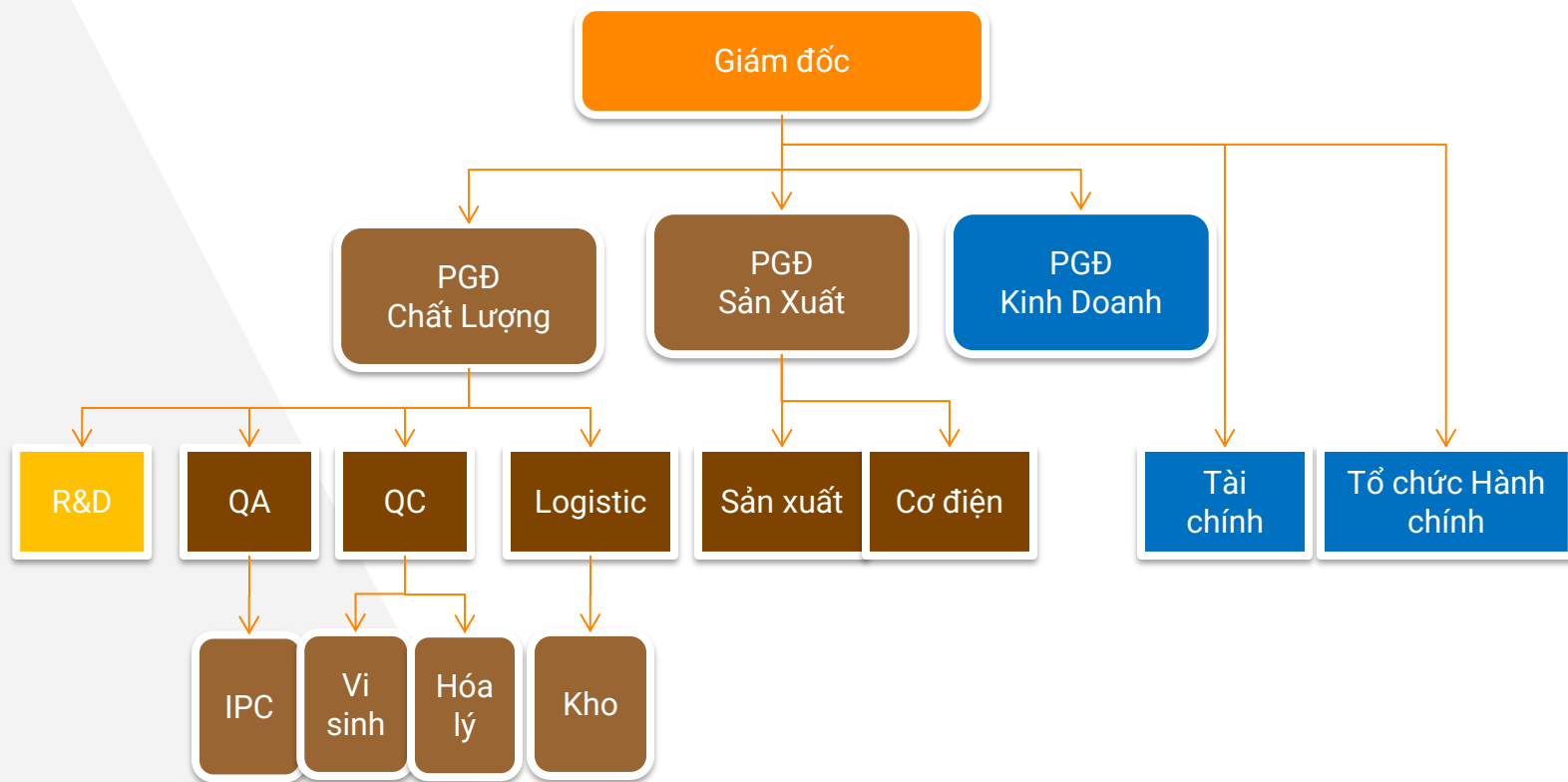
Nguyên tắc

- ▶ Thiết lập và duy trì một hệ thống đảm bảo chất lượng đạt yêu cầu và tính chính xác của việc sản xuất, kiểm tra chất lượng dược phẩm và hoạt chất phụ thuộc vào yếu tố con người.
- ▶ Do đó cần:
 - ▶ Có đủ nhân viên có trình độ để thực hiện tất cả các công việc.
 - ▶ Xác định rõ trách nhiệm của từng cá nhân. Trách nhiệm này phải được cá nhân có liên quan hiểu rõ và được ghi lại trong bản mô tả công việc.

Quy định chung

- ▶ Có đủ nhân viên có trình độ chuyên môn, kinh nghiệm cần thiết. Trách nhiệm của mỗi cá nhân không nên quá nhiều có thể dẫn đến nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm.
- ▶ Cán bộ có trách nhiệm đều phải có bản mô tả công việc cụ thể và phải được giao quyền.
- ▶ Người đứng đầu có thể ủy quyền các nhiệm vụ cho cấp dưới có trình độ đạt yêu cầu.
- ▶ Không nên có những khoảng trống cũng như sự chồng chéo thiếu lý giải về trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng GMP.
- ▶ Nhà sản xuất phải có sơ đồ tổ chức.

Sơ đồ tổ chức



Quy định chung

- ▶ Nhân viên đều phải nắm rõ các nguyên tắc GMP liên quan đến công việc.
- ▶ Nhân viên phải được đào tạo ban đầu, đào tạo liên tục các nội dung liên quan đến công việc , các hướng dẫn vệ sinh.
- ▶ Tất cả nhân viên được khuyến khích việc xây dựng và duy trì các tiêu chuẩn chất lượng cao.
- ▶ Có các biện pháp phòng ngừa người không có nhiệm vụ ra vào khu vực sản xuất, bảo quản và kiểm tra chất lượng.
- ▶ Không được sử dụng khu vực sản xuất, bảo quản, kiểm tra chất lượng này như lối đi xuyên qua.

Nhân sự chủ chốt

- ▶ Nhân sự chủ chốt bao gồm:
 - ▶ Trưởng bộ phận sản xuất,
 - ▶ Trưởng bộ phận chất lượng
 - ▶ Người được ủy quyền.
- ▶ Bộ phận chất lượng (QM) bao gồm đảm bảo chất lượng (QA) và kiểm tra chất lượng (QC)
- ▶ Người được ủy quyền có thể chịu trách nhiệm đối với một hoặc nhiều đơn vị chất lượng này.
- ▶ Các nhân sự chủ chốt phải làm việc toàn thời gian.

Nhân sự chủ chốt

- ▶ Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng phải độc lập với nhau.
- ▶ Có thể ủy quyền một số công việc cho các nhân viên cấp dưới, tuy nhiên người ủy quyền vẫn phải chịu trách nhiệm.
- ▶ Nhân sự chủ chốt phải có đủ kinh nghiệm thực tế trong sản xuất và đảm bảo chất lượng dược phẩm.
- ▶ Nhân sự chủ chốt sự phải được hướng dẫn chuyên môn của chuyên gia để 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 .

Nhân sự chủ chốt

- ▶ Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng phải có trình độ chuyên môn khoa học và kinh nghiệm đạt yêu cầu theo quy định.
- ▶ Chuyên ngành đào tạo bao gồm ngành học kết hợp giữa:
 - a. hóa học (hóa phân tích hoặc hóa hữu cơ) hoặc hóa sinh;
 - b. kỹ thuật hóa học;
 - c. vi sinh;
 - d. khoa học và công nghệ về dược;
 - e. dược lý và độc chất học;
 - f. sinh lý học;
 - g. thực vật học;
 - h. y học cổ truyền
 - i. các khoa học khác có liên quan.

Trách nhiệm của trưởng bộ phận sản xuất

- ▶ Đảm bảo sản phẩm được sản xuất và bảo quản theo đúng hồ sơ tài liệu để có được chất lượng đạt yêu cầu;
- ▶ Phê duyệt các hướng dẫn liên quan đến thao tác sản xuất, kể cả các kiểm tra trong quá trình sản xuất, và đảm bảo được thực hiện một cách nghiêm ngặt;
- ▶ Đảm bảo hồ sơ sản xuất được đánh giá và ký bởi người được giao nhiệm vụ này;

Trách nhiệm của trưởng bộ phận sản xuất

- ▶ Kiểm tra việc bảo trì cơ sở, nhà xưởng và máy móc thiết bị liên quan đến sản xuất;
- ▶ Đảm bảo việc thẩm định quy trình sản xuất, hiệu chuẩn các thiết bị kiểm soát đã được thực hiện, ghi chép lại trong hồ sơ và có báo cáo;
- ▶ 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.



Trách nhiệm của trưởng bộ phận chất lượng

- ▶ 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;
- ▶ Đánh giá hồ sơ lô sản xuất;
- ▶ Đảm bảo tất cả các thử nghiệm cần thiết được thực hiện;
- ▶ Phê duyệt các hướng dẫn lấy mẫu, tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp thử và các quy trình kiểm tra chất lượng khác;
- ▶ Phê duyệt và theo dõi việc thực hiện các thử nghiệm theo hợp đồng;
- ▶ Kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở, nhà xưởng, trang thiết bị;

Trách nhiệm của trưởng bộ phận chất lượng

- ▶ 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;
- ▶ 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;
- ▶ Xây dựng, thực hiện và duy trì hệ thống chất lượng;
- ▶ Giám sát việc đánh giá nội bộ hoặc tự thanh tra;
- ▶ Tham gia đánh giá bên ngoài (đánh giá nhà cung cấp);
- ▶ Tham gia các chương trình thẩm định.

Chia sẻ trách nhiệm

- ▶ Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng chia sẻ nhiệm vụ trách nhiệm:
 - 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;

Chia sẻ trách nhiệm

- ▶ Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng chia sẻ nhiệm vụ trách nhiệm:
 - 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.

Phê duyệt xuất xưởng

- ▶ Người được uỷ quyền liên quan đến chất lượng thành phẩm sẽ phê duyệt cho xuất thành phẩm.
- ▶ Đánh giá thành phẩm phải xem xét điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, hồ sơ sản xuất (kể cả đóng gói), sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm.
- ▶ Phê duyệt của người có thẩm quyền mới được phép xuất xưởng sản Phẩm.
- ▶ Phê duyệt xuất xưởng sản phẩm phải theo quy trình đã được phê duyệt.
- ▶ Đảm bảo chất lượng phê duyệt xuất xưởng thông qua việc rà soát hồ sơ lô.

Các yêu cầu cần đảm bảo khi phê duyệt xuất xưởng

- ▶ 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;
- ▶ các nguyên tắc và hướng dẫn GMP, được đề cập đến trong các hướng dẫn do WHO ban hành đều được thực hiện;
- ▶ các quy trình sản xuất và kiểm nghiệm quan trọng đều đã được thẩm định;
- ▶ 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;
- ▶ bất kỳ thay đổi đã định trước hoặc sai lệch nào trong sản xuất hoặc trong kiểm tra chất lượng đều phải báo cáo

Các yêu cầu cần đảm bảo khi phê duyệt xuất xưởng

- ▶ các hoạt động lấy mẫu, thanh tra, kiểm nghiệm hay kiểm tra bổ sung nào đã được thực hiện khi có thay đổi, có sai lệch;
- ▶ 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;
- ▶ các biện pháp kiểm tra, tự thanh tra và kiểm tra tại chỗ phù hợp đều được thực hiện bởi các nhân viên có kinh nghiệm và được đào tạo thích hợp;
- ▶ trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng đã chấp nhận lô;
- ▶ tất cả các yếu tố có liên quan đều đã được cân nhắc, kể cả các yếu tố không liên quan trực tiếp đến lô đang được xem xét

10. Đào tạo

Training



Huấn luyện đào tạo

- ▶ Huấn luyện đào tạo phù hợp với chương trình đã soạn thảo cho :
 - ▶ Nhân viên làm việc trong khu vực sản xuất, phòng thí nghiệm, kho bảo quản
 - ▶ Những nhân viên mà công việc của họ có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm bao gồm các nhân viên kỹ thuật, nhân viên bảo trì, kể cả nhân viên vệ sinh
- ▶ Huấn luyện ban đầu và liên tục về:
 - ▶ Lý thuyết và thực hành GMP và nhiệm vụ của họ
 - ▶ Huấn luyện trước khi được giao một công việc mới
 - ▶ Kiểm tra tính hiệu quả trong thực tế công việc
- ▶ Cần phải lưu giữ đầy đủ hồ sơ huấn luyện, đào tạo

Huấn luyện đào tạo

- ▶ Cần có chương trình huấn luyện đặc biệt cho những nhân viên làm việc trong khu vực đặc biệt:
 - ▶ Nhân viên làm việc trong khu vực có nguy cơ lây nhiễm
 - ▶ Nhân viên làm việc trong khu vực sạch
 - ▶ Nhân viên làm việc với những chất có hoạt tính cao, độc, lây nhiễm, nhạy cảm
- ▶ Khái niệm đảm bảo chất lượng cần được thảo luận một cách đầy đủ trong quá trình huấn luyện để đảm bảo nhân viên hiểu và triển khai thực hiện hiệu quả.

Khách thăm quan và người bên ngoài

- ▶ Hạn chế vào trong khu vực kiểm soát cấp sạch và khu vực sản xuất, bảo quản, kiểm nghiệm
- ▶ Nếu là trường hợp không thể tránh:
 - ▶ Cần hướng dẫn những thông tin cần thiết, đặc biệt về:
 - Vệ sinh cá nhân
 - Những yêu cầu về mang quần áo bảo hộ phù hợp
 - ▶ Có người đi cùng và giám sát chặt chẽ trong suốt thời gian trong khu vực kiểm soát và khu vực sản xuất

12. Nhà xưởng

Premise



Vị trí

- ▶ Nhà xưởng sản xuất thuốc phải được xây dựng ở vị trí
 - ▶ tránh bị nhiễm bẩn từ môi trường xung quanh như không khí, đất, nguồn nước ô nhiễm hay từ các hoạt động khác,
 - ▶ tránh các tác động của thời tiết, lũ lụt,
 - ▶ tránh rạn nứt nền nhà
 - ▶ tránh được sự xâm nhập hay trú ngụ của sâu bọ, động vật gặm nhấm, chim, côn trùng hoặc động vật khác.
- ▶ Nhà xưởng và khu vực xung quanh phải được duy trì sạch sẽ và ngăn nắp.

Thiết kế

- ▶ Nhà xưởng sản xuất thuốc phải được thiết kế, xây dựng thuận tiện cho:
 - ▶ việc vận hành,
 - ▶ vệ sinh và bảo dưỡng,
 - ▶ tránh được nguy cơ nhầm lẫn, sự nhiễm chéo và
 - ▶ Tránh các sai sót khác gây ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm.
 - ▶ phù hợp với các thao tác trong quá trình sản xuất và
 - ▶ phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở.
 - ▶ không sử dụng cửa trượt

Thiết kế

- ▶ Nhà xưởng sản xuất thuốc dược liệu phải được thiết kế, xây dựng theo hướng:
 - ▶ Lưu chuyển quy trình
 - ▶ Lưu chuyển nguyên liệu
 - ▶ Lưu chuyển người
- ▶ Cần phải phù hợp logic
 - ▶ AL = Airlock
 - ▶ Personal Airlock = **PAL**
 - ▶ Material Airlock = **MAL**



Mặt bằng bố trí nhà xưởng

- ▶ Khu vực thay trang phục lao động lần cuối trước khi đi vào sản xuất phải gần liền và có cùng cấp sạch với khu vực sản xuất;
- ▶ Không đặt nhà vệ sinh, phòng nghỉ ngơi và giải lao trong khu vực sản xuất;
- ▶ **Kiểm soát trong quá trình** thực hiện trong khu vực sản xuất nhưng không được ảnh hưởng hoặc gây nguy cơ cho quá trình sản xuất;
- ▶ Khu vực kiểm tra chất lượng phải tách biệt với khu vực sản xuất.
- ▶ Bộ phận bảo trì nên tách biệt khỏi khu vực sản xuất, kiểm nghiệm.
- ▶ Trang thiết bị hay dụng cụ bảo trì để trong khu vực sản xuất phải được giữ trong phòng hay tủ có khóa.

Mặt bằng bố trí nhà xưởng

- ▶ Đường ống công nghệ và các máy móc khác đặt tránh góc kẹt
- ▶ Thiết kế thoát nước thải:
 - ▶ Trang bị chống trào ngược
 - ▶ Tránh rãnh, mương hở
- ▶ Xử lý không khí hiệu quả thích hợp cho từng loại sản phẩm
- ▶ Thiết kế chuyên biệt và bố trí để tránh nhầm lẫn và nhiễm chéo
- ▶ Mức độ chiếu sáng thích hợp

Kho bảo quản

- ▶ Phải đủ rộng, phù hợp với quy mô sản xuất, có đủ ánh sáng, điều kiện thông gió tốt, được trang bị và sắp xếp hợp lý đảm bảo khô ráo, sạch sẽ
- ▶ Đảm bảo phòng chống được sự xâm nhập của côn trùng, các loài gặm nhấm và các động vật khác.
- ▶ Duy trì ở nhiệt độ, độ ẩm phù hợp với đối tượng bảo quản hoặc theo hướng dẫn của nhà sản xuất.
- ▶ Bố trí giá, kệ phải đảm bảo không khí có thể lưu thông dễ dàng.
- ▶ Các nguyên vật liệu có hoạt tính cao, có tính phóng xạ, chất gây nghiện, hoặc các thuốc nguy hiểm khác và các chất đặc biệt được bảo quản trong bao bì dành riêng hoặc các phòng/khu vực riêng biệt và phải được đánh dấu rõ ràng.
- ▶ Các chất có yêu cầu bảo quản đặc biệt như dung môi, nguyên liệu dễ cháy, nổ, chất độc và các chất tương tự phải được bảo quản ở kho riêng.

Bố trí mặt bằng bảo quản

- ▶ Đảm bảo phân biệt và cách ly phù hợp các khu vực

- ▶ chấp nhận biệt trữ loại bỏ thu hồi, trả về

đối với nguyên liệu, nguyên liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

- ▶ Khu vực nhận và xuất hàng phải riêng biệt và tránh ảnh hưởng của thời tiết.
- ▶ Khu vực nhận hàng cho phép làm sạch các thùng nguyên liệu
- ▶ Khu vực biệt trữ nguyên liệu phải được bố trí tách biệt, có biển hiệu rõ ràng
- ▶ Có kho riêng biệt trữ nguyên liệu hư hỏng, loại bỏ, không đạt chất lượng để tránh nhầm lẫn, nhiễm chéo và phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng.

Khu vực cân và cấp phát

- ▶ Cân nguyên liệu có thể được thực hiện ở khu vực sản xuất hoặc khu vực riêng bố trí trong kho
- ▶ Khu vực cân được thiết kế có cấp sạch phù hợp.
- ▶ Nguyên liệu sau khi cân chia lô, phân mẻ phải được để trên giá kệ, đồ chứa và biện pháp quản lý phù hợp.
- ▶ Trước khi cân, cấp phát phải kiểm tra điều kiện môi trường vệ sinh, nhiệt độ, độ ẩm ...
- ▶ Nhân viên thực hiện phải mang trang phục thích hợp.
- ▶ Có các biện pháp để tránh nhiễm chéo, lẫn lộn trong khi cân.
- ▶ Có quy trình kiểm tra quản lý việc cấp phát dược liệu, nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

Khu vực sản xuất

- ▶ Phải có nhà xưởng chuyên biệt và khép kín cho việc sản xuất những dược phẩm đặc biệt, nguyên vật liệu dễ gây dị ứng (ví dụ penicillin), hoặc sinh phẩm (ví dụ các vi sinh vật sống).
- ▶ Sản phẩm có hoạt tính cao khác, như các kháng sinh, hormone, chất gây độc tế bào và một số sản phẩm không phải là dược phẩm, không được tiến hành trong cùng một nhà xưởng.
- ▶ 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).
- ▶ Sản xuất các chất độc chuyên ngành, ví dụ 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.

Khu vực liên quan

- ▶ Các khu vực sau cần bố trí tách biệt với khu vực sản xuất, kiểm nghiệm và bảo quản
 - ▶ chứa rác thải,
 - ▶ xử lý nước thải,
 - ▶ bảo quản hóa chất dễ cháy nổ,
 - ▶ nhà xe,
 - ▶ phòng thay/gửi đồ, quần áo/tư trang cá nhân,
 - ▶ phòng vệ sinh,
 - ▶ nhà ăn,
 - ▶ phòng nghỉ
- ▶ Phải tiến hành đánh giá đầy đủ điều kiện sản xuất trước khi đưa vào vận hành và phải thực hiện theo định kỳ.
- ▶ Phải thường xuyên thực hiện việc bảo trì, bảo dưỡng nhà xưởng. Đảm bảo không gây ảnh hưởng đến thiết bị và sản xuất

13. Máy móc thiết bị

Equipment and Machine



Thiết bị sản xuất

- ▶ Thiết bị sản xuất phải được thiết kế, lựa chọn, chế tạo, bố trí lắp đặt và bảo dưỡng thích hợp:
 - ▶ đảm bảo thuận lợi, an toàn khi vận hành,
 - ▶ dễ làm vệ sinh;
 - ▶ đảm bảo tránh được sự nhiễm chéo, tích tụ bụi và bắn,
 - ▶ tránh được các tác động bất lợi ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm,

Thiết bị sản xuất

- ▶ Thiết bị cần:
 - ▶ Phải phù hợp với mục đích sử dụng (các thùng, dụng cụ và đường ống nên làm bằng thép không gỉ);
 - ▶ Dễ dàng tháo lắp để vệ sinh và kiểm tra, hoặc chứng minh việc vệ sinh được thực hiện thường xuyên theo quy trình;
 - ▶ Làm giảm tối đa nhiễm bẩn, nguy cơ nhầm lẫn hay bỏ sót các bước trong quá trình sản xuất;
 - ▶ Lắp đặt có khoảng cách thích hợp với các thiết bị khác để tránh việc lộn xộn, nhiễm chéo và đảm bảo các thao tác trong quá trình sản xuất.

Thiết bị sản xuất

- ▶ Thiết bị sản xuất :
 - ▶ không gây nguy cơ nào đối với chất lượng sản phẩm.
 - ▶ Các bộ phận tiếp xúc với sản phẩm không được gây phản ứng, không sinh ra hay hấp thu các chất ở mức độ có thể ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm.
- ▶ Hệ thống đường ống cố định (và van) phải có nhãn rõ ràng chỉ rõ dung dịch bên trong.
- ▶ Nên sử dụng các thiết bị kín,
- ▶ Máy móc thiết bị hờ phải thận trọng để hạn chế tối đa tạp nhiễm.
- ▶ Các thiết bị, vật liệu lọc phải phù hợp với sản phẩm và dung môi chiết, để tránh việc giải phóng hay hấp thụ các chất không mong muốn
- ▶ Thiết bị sấy, rửa và làm vệ sinh không được là nguồn gây tạp nhiễm.

Cân và các thiết bị đo lường

- ▶ Cân và các thiết bị đo lường sử dụng trong hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng phải có:
 - ▶ khoảng đo và độ chính xác phù hợp,
 - ▶ được hiệu chuẩn theo quy định,
 - ▶ kiểm tra và ghi chép định kỳ,
 - ▶ được bảo trì hợp lý.
- ▶ Việc hiệu chuẩn, kiểm tra và bảo trì phải được tiến hành đầy đủ và kết quả phải được ghi chép, lưu giữ.

Máy móc thiết bị

- ▶ Có các quy trình hướng dẫn việc vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ
- ▶ Các thiết bị phải được kiểm tra mức độ sạch trước khi sử dụng.
- ▶ Các đường ống vận chuyển, vòi nước và các sản phẩm đã xử lý phải được làm sạch và vệ sinh theo quy trình.
- ▶ Việc bảo dưỡng và sửa chữa thiết bị không được gây ra nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm.
- ▶ Máy móc và trang thiết bị hỏng, không sử dụng phải được dán nhãn hoặc chuyển ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng.

14. Nguyên vật liệu

Raw material



Quy định chung

- ▶ Nguyên vật liệu gồm: nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, khí, dung môi, chất phụ gia, thuốc thử và các vật liệu nhãn mác.
- ▶ Nguyên liệu đầu vào và sản phẩm phải được biệt trữ ngay sau khi tiếp nhận hoặc chế biến.
- ▶ Nguyên liệu và sản phẩm đều phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp do nhà sản xuất quy định.
- ▶ Nguyên liệu và thành phẩm phải được bảo quản cho phép phân tách được các lô và luân chuyển kho theo nguyên tắc: nhập trước – xuất trước (FIFO), hết hạn trước – xuất trước (FEFO).

Nguyên liệu ban đầu

Raw material



Nguyên liệu ban đầu

- ▶ Tiếp nhận, biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói và phân phối theo đúng các quy trình và phải lưu hồ sơ
- ▶ Mỗi đợt nhận hàng, phải kiểm tra bao bì, niêm phong của từng thùng hàng .
- ▶ Đợt nhận hàng gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được tách riêng để lấy mẫu, kiểm nghiệm trước khi cấp phát.
- ▶ Phải được dán nhãn phù hợp có những thông tin sau: tên sản phẩm, mã nội bộ (khi cần), số lô , số kiểm soát, tình trạng (đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, bị loại, bị trả lại, bị thu hồi); ngày hết hạn hoặc ngày tái kiểm (retest)

Nguyên liệu ban đầu

- ▶ Nếu sử dụng bao bì mới, phải có nhãn có nội dung:
 - ▶ tên hoặc mã số của thành phần/nguyên liệu,
 - ▶ mã số tiếp nhận hoặc mã số kiểm soát,
 - ▶ khối lượng trong bao bì mới.
- ▶ Xuất/xuất bổ sung, từng thành phần/nguyên liệu phải được kiểm tra, giám sát bởi người thứ hai đảm bảo đúng theo lệnh xuất kho.
- ▶ Có biện pháp phân biệt thùng nguyên liệu đã được lấy mẫu.
- ▶ Mỗi mẫu được lấy cần có thông tin:
 - ▶ tên của người lấy mẫu,
 - ▶ số lượng mẫu lấy được,
 - ▶ đồ đựng mẫu,
 - ▶ ngày lấy mẫu.

Nguyên liệu ban đầu

- ▶ Phải được biệt trữ cho tới khi được chấp nhận và cho phép sử dụng.
- ▶ Chỉ sử dụng những nguyên liệu ban đầu đã được duyệt xuất của bộ phận quản lý chất lượng và còn thời hạn sử dụng.
- ▶ Việc cấp phát nguyên liệu ban đầu phải theo một quy trình đảm bảo đúng chủng loại, số lượng, khối lượng, dán nhãn đúng.
- ▶ Mỗi đợt nhận hàng, phải kiểm tra bao bì, niêm phong của từng thùng hàng .
- ▶ Đợt nhận hàng gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được tách riêng để lấy mẫu, kiểm nghiệm trước khi cấp phát.

Nguyên liệu ban đầu

- ▶ Để các nguyên liệu cấp phát để sản xuất một lô thành phẩm cùng nhau, có dán nhãn rõ ràng.
- ▶ Lập hồ sơ ghi chép nhập, xuất, tồn kho của nguyên liệu, bán thành phẩm;
- ▶ Nguyên liệu bị loại bỏ phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng.
- ▶ Bảo quản an toàn và tách biệt nguyên liệu bị loại bỏ khỏi các nguyên liệu được chấp nhận.

Nguyên liệu bao gói

Packaging Material



Nguyên liệu đóng gói

- ▶ Phải có tiêu chuẩn của bao bì đóng gói trực tiếp và bao bì in sẵn.
- ▶ Mua, quản lý, kiểm tra các nguyên liệu đóng gói như đối với nguyên liệu ban đầu.
- ▶ Bảo quản trong điều kiện an toàn, giám sát khi cấp phát
- ▶ Nhãn cắt rời đã in khác phải được bảo quản và vận chuyển riêng, đóng kín để tránh nhầm lẫn.
- ▶ Quản lý theo lô hoặc mã hóa để truy xuất được các thông tin về lô sản phẩm.
- ▶ Giao nhận phải kiểm tra số lượng, nhận dạng
- ▶ Hỏng, hết hạn phải tiêu hủy
- ▶ Cấp sạch khu vực xử lý cuối cùng của bao bì tiếp xúc trực tiếp phải cùng cấp sạch môi trường chế biến thuốc

15. Hồ sơ tài liệu

Document & Records



Nguyên tắc

- ▶ Hệ thống hồ sơ tài liệu giúp
 - ▶ Xác định công thức, hướng dẫn, quy trình sản xuất
 - ▶ Tiêu chuẩn cho tất cả các nguyên liệu, thành phẩm
 - ▶ Nhân viên sản xuất đều hiểu và thực hiện đúng
 - ▶ Người được uỷ quyền có đầy đủ thông tin
 - ▶ Đảm bảo việc truy tìm nguồn gốc.

Yêu cầu chung đối với hồ sơ tài liệu

- ▶ Phải được thiết kế, soạn thảo, rà soát và phân phát thận trọng.
- ▶ Phải được người có thẩm quyền phê duyệt
- ▶ Nội dung rõ ràng, đầy đủ thông tin, trình bày có trật tự, dễ kiểm tra.
- ▶ Thường xuyên rà soát và cập nhật hồ sơ tài liệu
- ▶ Những tài liệu thay thế phải được lưu lại trong một khoảng thời gian phù hợp.
- ▶ Số liệu nhập phải rõ ràng, dễ đọc và không tẩy xóa được, có đủ chỗ trống để nhập số liệu.
- ▶ Sửa đổi dữ liệu trong hồ sơ phải được ký và ghi rõ ngày thay đổi, lý do thay đổi; cho phép đọc được các thông tin ban đầu (không ghi đè)
- ▶ Hồ sơ phải ghi ngay thời điểm thực hiện

Yêu cầu chung đối với hồ sơ tài liệu

- ▶ Hồ sơ sản xuất và các mẫu lưu phải được lưu giữ ít nhất 1 năm sau ngày hết hạn
- ▶ Hồ sơ sản xuất bán thành phẩm sử dụng chung cho nhiều sản phẩm chỉ rõ đường dẫn truy cập hồ sơ gốc khi cần thiết.
- ▶ Dữ liệu có thể là số liệu điện tử, hình ảnh hoặc các phương tiện đáng tin cậy khác, tuy nhiên phải có quy trình chi tiết liên quan đến hệ thống được sử dụng và độ chính xác của số liệu ghi chép phải được kiểm tra.
- ▶ Có quy trình ghi chép, truy cập, sử dụng số liệu
- ▶ Hồ sơ lô sản xuất điện tử phải được sao lại sang băng từ, vi phim, in ra giấy, hoặc các biện pháp khác.

Hồ sơ tài liệu cần thiết

- ▶ Nhãn
- ▶ Tiêu chuẩn
 - ▶ Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói
 - ▶ Tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm
 - ▶ Tiêu chuẩn thành phẩm
- ▶ Công thức gốc
- ▶ Hướng dẫn đóng gói
- ▶ Hồ sơ chế biến lô
- ▶ Hồ sơ đóng gói lô
- ▶ Quy trình thao tác chuẩn

Nhãn

- ▶ Nhãn phải rõ ràng, theo mẫu chung thống nhất của công ty. Có thể dùng màu sắc
- ▶ Đối với chất chuẩn: nhãn, 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, số kiểm soát (nếu có)

Nhãn thuốc thành phẩm

- ▶ Thông tin tối thiểu bắt buộc:
 - ▶ Tên sản phẩm
 - ▶ Danh mục hoạt chất
 - ▶ Số lô của nhà sản xuất
 - ▶ Hạn dùng, ngày hết hạn
 - ▶ Những điều kiện bảo quản đặc biệt
 - ▶ Hướng dẫn sử dụng và những cảnh báo và thận trọng cần thiết;
 - ▶ Tên, địa chỉ của nhà sản xuất hoặc công ty hay người chịu trách nhiệm đưa sản phẩm ra thị trường

Công thức gốc

- ▶ Công thức gốc được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm và mỗi cỡ lô sản xuất; Công thức gốc cần có:
 - a. tên sản phẩm, có mã tham chiếu đến tiêu chuẩn
 - b. mô tả dạng bào chế, hàm lượng, cỡ lô;
 - c. danh mục các nguyên liệu ban đầu, khối lượng của mỗi chất (cần nêu rõ chất nào sẽ bị mất đi trong quá trình chế biến);
 - d. sản lượng thành phẩm dự kiến và giới hạn cho phép, và sản lượng sản phẩm trung gian, nếu có.
 - e. địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu;
 - f. các phương pháp chuẩn bị để vận hành các máy móc thiết bị quan trọng, (làm vệ sinh, lắp đặt, hiệu chuẩn, vô trùng, ...)

Công thức gốc

- 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. quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn, điều kiện bảo quản đặc biệt;
- j. lưu ý đặc biệt

Hướng dẫn đóng gói

- ▶ Nội dung hướng dẫn đóng gói
 - a. tên sản phẩm;
 - b. dạng bào chế, hàm lượng, các sử dụng (nếu có)
 - c. quy cách đóng gói (số lượng, trọng lượng, thể tích) trong bao bì ngoài cùng;
 - d. danh mục nguyên vật liệu bao gói một cỡ lô chuẩn: số lượng, cỡ, và dạng, tiêu chuẩn
 - e. mẫu bao bì trên đó chỉ rõ chỗ nào ghi số lô và ngày hết hạn;
 - f. lưu ý đặc biệt đảm bảo dọn quang dây chuyền trước và sau khi thực hiện hoạt động đóng gói;
 - g. mô tả thao tác đóng gói, bao gồm cả thao tác phụ trợ quan trọng, máy móc thiết bị sử dụng;
 - h. chi tiết kiểm tra trong quá trình đóng gói, có hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn cho phép

Hồ sơ chế biến lô

- ▶ Thông tin hồ sơ chế biến lô
 - a. tên sản phẩm;
 - b. số lô đang sản xuất;
 - c. thời gian: bắt đầu, các công đoạn trung gian chính, 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, người kiểm tra mỗi thao tác (ví dụ khi cân);
 - f. số lô , khối lượng thực tế của mỗi nguyên liệu ban đầu vào
 - g. bất kỳ thao tác chế biến liên có quan nào, máy móc thiết bị chính
 - h. kiểm tra trong quá trình sản xuất, chữ ký tắt, kết quả;
 - i. sản lượng sản phẩm ở mỗi công đoạn chính, (nếu có sai lệch cần có giải thích)
 - j. 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

- ▶ Thông tin hồ sơ đóng gói lô
 - a. tên sản phẩm, số lô, bán thành phẩm chờ đóng gói, lượng thành phẩm dự kiến, lượng thành phẩm thực tế
 - b. Thời gian thực hiện đóng gói;
 - c. tên người chịu trách nhiệm 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 thao tác đóng gói thực hiện, máy móc thiết bị
 - g. hướng dẫn về việc bảo quản sản phẩm chưa đóng gói
 - h. lưu lại mẫu bao bì in sẵn, kể cả mẫu được duyệt để đem in,

Hồ sơ đóng gói lô

- ▶ Thông tin hồ sơ đóng gói lô
 - i. ghi lại 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;
 - j. số lượng, nhận dạng của tất cả:
 - bao bì in sẵn,
 - bán thành phẩm đã xuất ra đóng gói,
 - đã đóng gói,
 - đã huỷ
 - đã trả về kho,
 - sản phẩm hoàn thiện

16. Thực hành tốt trong sản xuất

Processing



Nguyên tắc

- ▶ Sản xuất theo đúng quy trình đã đăng ký trong giấy phép sản xuất và lưu hành thuốc.
- ▶ Số lượng nhân viên sản xuất phù hợp, có biện pháp thích hợp giám sát tất cả các thao tác chế biến.
- ▶ Các nhân viên phải mặc bảo hộ thích hợp
- ▶ Các sản phẩm khác nhau không được tiến hành đồng thời hoặc liên tiếp trong cùng phòng trừ khi không có nguy cơ nhầm lẫn hoặc nhiễm chéo.
- ▶ Nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được biệt trữ đúng điều kiện bảo quản chờ kiểm tra chất lượng
- ▶ Xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm từ khâu 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 và có lưu hồ sơ

Nguyên tắc

- ▶ Trong sản xuất nếu có xảy ra sai lệch, thì sai lệch đó phải được thực hiện theo quy trình đã duyệt.
- ▶ Kiểm tra về sản lượng và cân đối số lượng khi cần thiết để đảm bảo không có sự khác biệt so với giới hạn cho phép .
- ▶ Nguyên liệu và các sản phẩm sinh bụi phải có biện pháp phòng ngừa đặc biệt để ngăn chặn sự phát sinh và phân tán của bụi.
- ▶ Ở mỗi giai đoạn chế biến, bảo vệ sản phẩm và nguyên liệu vi sinh, tạp nhiễm khác.

Đề phòng nhiễm chéo

Prevention of cross contamination



Đề phòng nhiễm chéo trong sản xuất

- ▶ Nguy cơ nhiễm chéo xảy ra do:
 - ▶ thiếu kiểm soát sự phân tán bụi, khí, tiểu phân, hơi, bụi nước,
 - ▶ vi sinh vật từ các nguyên vật liệu và sản phẩm trong quá trình sản xuất,
 - ▶ tồn dư bám lại trên máy móc thiết bị,
 - ▶ trang phục và cơ thể của nhân viên vận hành
- ▶ Triển khai các biện pháp tránh nhiễm chéo
 - ▶ Sản xuất ở các khu vực khép kín và riêng biệt hoặc sản xuất theo chiến dịch và sau đó vệ sinh
 - ▶ Sử dụng các chốt gió, chênh lệch áp suất, hệ thống xử lý không khí

Đề phòng nhiễm chéo trong sản xuất

- ▶ Triển khai các biện pháp tránh nhiễm chéo
 - ▶ Hạn chế tối đa nguy cơ tạp nhiễm gây ra khi sử dụng khí tuần hoàn hoặc hồi lưu
 - ▶ Giữ quần áo bảo hộ bên trong khu vực nơi sản xuất các sản phẩm có nguy cơ nhiễm chéo;
 - ▶ Quy trình vệ sinh và khử trùng cần được thẩm định;
 - ▶ Sử dụng một “hệ thống khép kín” trong sản xuất;
 - ▶ Kiểm tra dư lượng;
 - ▶ Sử dụng nhãn ghi tình trạng sạch trên máy móc.
 - ▶ Việc lấy mẫu, cân, pha trộn và việc xử lý các nguyên liệu thô có khả năng sinh bụi cần quy định riêng
 - ▶ Kiểm tra định kỳ các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của các biện pháp.

Đề phòng nhiễm chéo trong sản xuất

- ▶ Kiểm tra dọn quang dây chuyền
 - ▶ Tất cả nguyên liệu, tài liệu của lô sản xuất trước phải được loại bỏ
 - ▶ Tất cả máy móc thiết bị phải qua làm sạch dán nhãn tình trạng thích hợp
 - ▶ Nên sử dụng danh mục kiểm tra (check list)
- ▶ Kiểm tra dọn quang dây chuyền phải được tiến hành bởi 2 người
 - ▶ Giữa các lô của sản phẩm giống nhau, có thể cho phép 2 người kiểm tra là người của bộ phận sản xuất
 - ▶ Thay đổi sản phẩm, người tham gia kiểm tra thứ 2 là nhân viên QC
- ▶ Việc kiểm tra phải tiến hành phù hợp với SOP đã được phê duyệt, kết quả kiểm tra phải được ghi vào hồ sơ lô.

Dán nhãn, đóng gói

- ▶ Phải có phân cách cơ học để tránh sự nhầm lẫn của sản phẩm và bao bì đóng gói.
- ▶ Tên sản phẩm và số lô phải hiển thị ở khu vực đang thực hiện công đoạn đóng gói sản phẩm.
- ▶ Phải dọn quang dây chuyền trước khi đóng gói
- ▶ Lưu trong hồ sơ lô các mẫu nhãn và mẫu bao bì đã được in
- ▶ Có các khu vực biệt trữ riêng biệt và an toàn cho các thành phẩm chờ cho phép xuất xưởng.
- ▶ In (số lô, hạn dùng) phải độc lập với quá trình đóng gói
- ▶ Kiểm tra vật liệu đóng gói đúng chủng loại, số lượng khi giao nhận



THANK
YOU

The image features the words "THANK YOU" in a large, white, sans-serif font. The letters are three-dimensional and appear to be hanging from thin white strings, each with a small white knot at the top. The background is a solid, vibrant orange. In the bottom-left corner, there is a dark gray diagonal shape that cuts across the frame.



Giải đáp thắc mắc

Trả lời câu hỏi.



SCAN ME

Tải về tài liệu tập huấn



LEADING GMP CONSULTANCY



8 nhánh 15/28 phố Phương Mai,
phường Kim Liên, Hà Nội



<https://cpharma.vn>



0906 094 868



chungnt@cpharm.vn