

BỘ Y TẾ**BỘ Y TẾ****CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM****Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 15/2008/QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 21 tháng 4 năm 2008

QUYẾT ĐỊNH**ban hành Quy định tạm thời nguyên tắc cơ bản để sản xuất
thuốc từ dược liệu giai đoạn tới 31/12/2010****BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ**

*Căn cứ Luật dược số 34/2005/QH11
ngày 14 tháng 6 năm 2005;*

*Căn cứ Nghị định số 188/2007/NĐ-CP
ngày 27 tháng 12 năm 2007 của Chính
phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền
hạn và cơ cấu tổ chức bộ máy Bộ Y tế;*

*Căn cứ Nghị định số 79/2006/NĐ-CP
ngày 09 tháng 8 năm 2006 của Chính
phủ quy định chi tiết thi hành một số điều
của Luật dược;*

*Căn cứ Quyết định số 108/2002/QĐ-
TTg ngày 15 tháng 8 năm 2002 của
Thủ tướng Chính phủ về việc phê duyệt
“Chiến lược phát triển ngành Dược giai
đoạn đến năm 2010”;*

*Xét tình hình thực tiễn triển khai
nguyên tắc “Thực hành tốt sản xuất
thuốc” theo khuyến cáo của Tổ chức Y*

*tế Thế giới tại các cơ sở sản xuất, kinh
doanh thuốc từ dược liệu;*

*Xét đề nghị của Cục trưởng Cục Quản
lý Dược,*

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết
định này Quy định tạm thời nguyên tắc
cơ bản để sản xuất thuốc từ dược liệu
giai đoạn tới 31/12/2010 (Sau đây gọi tắt
là Quy định về sản xuất thuốc từ dược
liệu). Quy định này được xây dựng trên
cơ sở nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành
tốt sản xuất thuốc” theo khuyến cáo của
Tổ chức Y tế Thế giới.

Điều 2. Trong giai đoạn trước ngày
31/12/2010, các cơ sở sản xuất thuốc
từ dược liệu đáp ứng các nguyên tắc tại

Quy định về sản xuất thuốc từ dược liệu mới đủ điều kiện hoạt động. Khuyến khích các cơ sở sản xuất thuốc từ dược liệu triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới.

Điều 3. Giao Cục trưởng Cục Quản lý dược căn cứ Quy định về sản xuất thuốc từ dược liệu xây dựng và ban hành “Danh mục kiểm tra điều kiện sản xuất thuốc có nguồn gốc từ dược liệu” làm cơ sở để tự kiểm tra và kiểm tra điều kiện sản xuất của các cơ sở sản xuất thuốc từ dược liệu giai đoạn đến 31/12/2010.

Điều 4. Quyết định này có hiệu lực sau 15 ngày, kể từ ngày đăng Công báo.

Điều 5. Các Ông, Bà Chánh Văn phòng Bộ, Chánh Thanh tra Bộ, Cục trưởng Cục Quản lý Dược, Thủ trưởng các đơn vị trực thuộc Bộ, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương, Y tế ngành chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG

Cao Minh Quang

QUY ĐỊNH TẠM THỜI

nguyên tắc cơ bản để sản xuất thuốc từ dược liệu giai đoạn tới 31/12/2010
(ban hành kèm theo Quyết định số 15/QĐ-BYT ngày 21 tháng 4 năm 2008)

I. GIẢI THÍCH THUẬT NGỮ:**Số lô**

Các định nghĩa nêu ra dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ sử dụng trong quy định tạm thời này căn cứ vào hướng dẫn Thực hành tốt sản xuất thuốc theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới.

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, vv...

Thuốc từ dược liệu**Hồ sơ lô**

Thuốc từ dược liệu là thuốc được sản xuất từ nguyên liệu có nguồn gốc tự nhiên từ động vật, thực vật hoặc khoáng chất.

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.

Lô**Bán thành phẩm**

Là một lượng xác định nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói, hoặc sản phẩm được chế biến trong một quy trình đơn lẻ hoặc một loạt các quy trình và có tính đồng nhất. Đôi khi có thể cần phải chia lô thành một số mẻ, sau đó tập trung lại 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 phần xác định trong 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 cố định.

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

Hiệu chuẩn

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

Khu vực sạch

Một khu vực có thực hiện các biện

pháp kiểm soát môi trường xác định đối với các tiểu phân và vi sinh vật, được xây dựng và sử dụng theo cách thức sao cho có thể giảm việc đem vào, tạo nên và lưu giữ các yếu tố gây tạp nhiễm trong phạm vi khu vực đó.

Chuyến hàng (hay đợt giao hàng)

Một lượng dược phẩm được sản xuất bởi một nhà sản xuất và được cung cấp một đợt (tại một thời điểm) theo một 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 sản phẩm của một hoặc nhiều lô.

Tạp nhiễm

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

Thao tác quan trọng

Một thao tác trong quá trình sản xuất có thể gây ra những biến đổi 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

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

Sản phẩm trung gian

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

Nhà sản xuất

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

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 chỉ dẫn về chế biến, kể cả kiểm tra trong quá trình sản xuất.

Hồ sơ lô 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, để cho một bán thành phẩm trở thành một thành phẩm. Đóng chai một sản phẩm vô trùng trong điều kiện vô trùng, hoặc một sản phẩm sẽ được tiệt trùng ở công đoạn cuối thường không được coi là một phần của đóng gói.

Nguyên liệu bao gói

Nguyên vật liệu, kể cả vật liệu có in ấn, sử dụng trong đóng gói một dược phẩm, trừ đóng gói bên ngoài để vận chuyển. Nguyên liệu bao gói đề cập đến ở đây được gọi là bao bì sơ cấp hoặc thứ cấp tùy thuộc vào việc 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 trình bày ở dạng bào chế thành phẩm hoặc ở dạng nguyên liệu ban đầu dùng cho dạng thành phẩm đó, phải chịu sự điều chỉnh của luật lệ về dược ở cả quốc gia xuất khẩu và/hoặc quốc gia nhập khẩu.

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.

Đảm bảo chất lượng

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

Kiểm tra chất lượng

Kiểm tra chất lượng là một công đoạn liên quan tới việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và kiểm nghiệm, cũng đồng thời liên quan tới vấn đề tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình duyệt xuất để đảm bảo đã tiến hành các phép thử phù hợp và cần thiết, và nguyên vật liệu không được xuất cho sử dụng hoặc sản phẩm không được xuất đem bán hay cung cấp, nếu như chúng chưa được đánh giá là đạt chất lượng.

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

Đổi chiếu

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

Chế biến lại

Việc đem toàn bộ hoặc một phần của một lô/mẻ thuộc 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 như vậy là trường hợp không mong muốn và không được phê duyệt trước trong giấy phép 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 tách biệt, nhưng không nhất thiết phải đặt ở hai tòa nhà riêng 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 và 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; làm 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

phẩm và hồ sơ sản xuất lô gốc cho sản phẩm cụ thể.

Nguyên liệu ban đầu

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

Thẩm định

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.

II. CÁC NGUYÊN TẮC

1. Chất lượng dược liệu

Nguyên tắc

Dược liệu đưa vào chế biến, sản xuất phải đảm bảo chất lượng theo đúng quy định.

Nguồn gốc dược liệu

Tất cả các dược liệu đều phải có thông tin chi tiết về nguồn cung cấp, nguồn gốc, phương pháp thu hái, chế biến và bảo quản. Các nguyên liệu này cần được bảo quản trong các điều kiện được kiểm soát, theo dõi và phải được sắp xếp có hệ thống.

Việc mua dược liệu ban đầu phải có hợp đồng với người cung cấp, trong đó có điều khoản đảm bảo chất lượng và độ

ổn định của nguyên liệu, bao gồm cả báo cáo về thay đổi trong quá trình thu hái, sản xuất, sơ chế và chế biến dược liệu.

Tất cả dược liệu trước khi nhập kho đều phải được kiểm tra chất lượng về mặt cảm quan và độ ẩm cùng các chỉ tiêu liên quan. Cần có hồ sơ theo dõi và định kỳ kiểm tra, ghi chép xuất, nhập, tồn kho.

Kiểm tra chất lượng

Tất cả các dược liệu và nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong quá trình sản xuất đều phải có tiêu chuẩn chất lượng.

Cần 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 dược liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

Cần có sẵn các mẫu dược liệu đối chiếu để sử dụng trong các thử nghiệm so sánh: kiểm tra bằng cảm quan, kính hiển vi, và bằng các phương pháp hóa học khác nhau.

Việc lấy mẫu dược liệu, 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.

Cần có hồ sơ ghi chép, để chứng minh rằng tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm cần thiết đều đã thực sự được 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.

Phải ghi lại kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các dược liệu, nguyên vật liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

Cần lưu giữ đủ lượng mẫu lưu của dược liệu, nguyên vật liệu, bán thành phẩm và thành phẩm để có thể kiểm nghiệm sản phẩm sau này nếu cần thiết.

Bảo quản

Dược liệu cần được bảo quản trong những khu vực riêng. Khu vực bảo quản cần được thông khí tốt, và phải được thiết kế theo cách có khả năng chống côn trùng hay các loại động vật khác xâm nhập, đặc biệt là các loài gặm nhấm. Phải có biện pháp ngăn ngừa khả năng lan truyền của bất kỳ loài động vật hay vi sinh vật nào theo vào cùng dược liệu và ngăn ngừa nhiễm chéo.

Phải đặc biệt chú ý về vệ sinh và bảo dưỡng tốt khu vực bảo quản đặc biệt khi có phát sinh bụi.

Bảo quản dược liệu, dịch chiết, cao chiết hay các loại chế phẩm khác phải tuân theo những điều kiện đặc biệt về độ ẩm, nhiệt độ và ánh sáng; những điều kiện này cần phải được duy trì và giám sát.

Khi dược liệu và các sản phẩm trung gian được đưa vào khu vực kho, phải

được bảo quản riêng rẽ ở các khu vực biệt trữ của kho và dán nhãn biệt trữ.

Phải có hệ thống nhãn kiểm tra chất lượng: có các loại nhãn khác nhau dành cho biệt trữ, chấp nhận và loại bỏ với các thông tin cần thiết: tên nguyên liệu, số lô, số kiểm nghiệm, ngày xuất/loại bỏ, ngày thử nghiệm lại/ngày hết hạn. Chỉ những người có trách nhiệm kiểm tra chất lượng được chỉ định mới được dán nhãn xác định tình trạng nguyên liệu ban đầu;

Dược liệu bị loại bỏ cần được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và được bảo quản riêng và tách biệt khỏi các dược liệu được chấp nhận.

2. Nhân sự, đào tạo

Nguyên tắc

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.

Nhân sự

Phải có đủ nhân viên có trình độ và kinh nghiệm phù hợp cho các bộ phận. Có sự phân tách rõ ràng nhân sự trong sản xuất, kiểm nghiệm và kho.

Nhân sự phải được đào tạo chuyên sâu về chế biến, sản xuất dược liệu, có đủ

bằng cấp chuyên môn và kinh nghiệm thực tế trong sản xuất thuốc và thuốc từ dược liệu.

Phụ trách các bộ phận sản xuất, kiểm tra chất lượng, kho phải có kiến thức, chuyên môn được đặc biệt là về dược liệu.

Có đủ số lượng nhân sự chủ yếu chịu trách nhiệm giám sát các hoạt động. Các cá nhân chịu trách nhiệm giám sát phải được đào tạo và có đủ trình độ chuyên môn, kinh nghiệm trong các lĩnh vực được phân công. Phải có bản mô tả chức năng, nhiệm vụ của các cán bộ chủ chốt.

Đào tạo

Nhân viên phải được đào tạo và đào tạo lại. Phải có chương trình đào tạo định kỳ, hàng năm được phê duyệt. Nhân viên phải có hồ sơ nhân sự thể hiện trình độ và việc đào tạo cá nhân.

3. Nhà xưởng, thiết bị

Nguyên tắc

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

3.1. Khu vực bảo quản

Khu vực bảo quản phải đủ rộng, phù hợp với quy mô sản xuất, 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, bị loại, bị trả về hay sản phẩm thu hồi.

Có khu vực dành riêng cho các chất có yêu cầu bảo quản đặc biệt như dung môi, nguyên liệu dễ cháy, chất độc, hương tâm thần và các chất tương tự.

Các khu vực bảo quản phải đóng kín và có khóa ở nơi cần thiết.

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. Có dụng cụ để theo dõi độ ẩm, nhiệt độ và phải có hồ sơ ghi chép theo dõi.

Kho phải có biện pháp phòng chống sự xâm nhập của côn trùng, loài gặm nhấm, chim muông...

3.2. Khu vực sản xuất

Để dễ dàng làm vệ sinh và ngăn ngừa nhiễm chéo khi các thao tác sản xuất có sinh bụi, cần có các biện pháp đặc biệt trong khi lấy mẫu, cân, trộn, pha chế (Ví dụ: việc sử dụng hệ thống hút bụi hoặc khu vực riêng cho mỗi loại sản phẩm)

Khu vực sơ chế/xử lý dược liệu

Phải có các khu vực riêng để xử lý, sơ chế dược liệu thô như: làm tinh sạch và loại bỏ tạp chất, đất cát, các bộ phận dùng không dùng đến, rửa, cắt, sấy khô

và xử lý dược liệu thô (nơi rửa dược liệu, sân phơi hoặc sấy khô dược liệu theo yêu cầu). Mỗi khu vực sơ chế phải được bố trí sắp xếp để dễ vệ sinh và thao tác thuận lợi. Có hệ thống nước sạch để xử lý dược liệu đảm bảo tiêu chuẩn vệ sinh.

Khu vực chế biến dược liệu

Phải riêng biệt với các khu vực sản xuất thuốc khác. Khu vực chế biến dược liệu như: chiết xuất, nấu cao, sao tẩm, chiết tách..., phải thông thoáng, đảm bảo an toàn vệ sinh và chất lượng của dược liệu.

Khu vực sản xuất thuốc thành phẩm

Nhà xưởng phải có vị trí thích hợp, không bị ô nhiễm, được thiết kế, xây dựng đảm bảo vận hành tiện lợi, bảo dưỡng và làm sạch phù hợp, tránh được các ảnh hưởng bất lợi của thời tiết.

Nhà xưởng phải có các khu vực xác định và được kiểm soát thích hợp cho các công đoạn sản xuất. Nhà xưởng phải được xây dựng, bảo dưỡng và bảo vệ chống sâu bọ, loài gặm nhấm, chim muông, côn trùng và các động vật khác xâm nhập và cư trú.

Có hệ thống nước thải và xử lý các chất phế thải, phế liệu thích hợp. Phải có hệ thống nước sinh hoạt, nước tinh khiết phục vụ sản xuất.

Thiết kế, bố trí các phòng phải đảm bảo nguyên tắc một chiều đối với việc

lưu chuyển của nguyên vật liệu, nhân viên, sản phẩm, rác thải để phòng ngừa các sản phẩm bị trộn lẫn và/hoặc nhiễm chéo.

Việc cân nguyên vật liệu ban đầu cần được thực hiện ở khu cân riêng biệt được thiết kế cho mục đích này.

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

Hệ thống thiết bị chiếu sáng được thiết kế và lắp đặt đầy đủ đảm bảo các công việc được tiến hành chính xác.

Nhà xưởng đảm bảo gọn gàng, sạch sẽ, được bảo trì, bảo dưỡng ở tình trạng tốt.

3.3. Khu vực kiểm tra chất lượng

Khu vực kiểm nghiệm phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Những khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh phải cách biệt nhau.

Phòng kiểm tra chất lượng phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành tại đó, phải có diện tích đủ rộng để tránh sự lẫn lộn, nhiễm chéo, và đủ để bảo quản mẫu, chất chuẩn, dung môi, thuốc thử và hồ sơ.

3.4. Hệ thống phụ trợ

Hệ thống xử lý không khí

Nhà xưởng phải có hệ thống xử lý không khí hoặc điều hòa tách riêng cho

các khu vực khác nhau: sản xuất, kiểm nghiệm, bảo quản, khu vực kiểm nghiệm vi sinh, khu vực sản xuất các chất nhạy cảm, độc tính mạnh.

Hệ thống xử lý nước

Nhà xưởng phải có hệ thống xử lý nước đạt tiêu chuẩn phù hợp phục vụ sản xuất thuốc và phải có chương trình, kế hoạch lấy mẫu, kiểm tra chất lượng nước.

Hệ thống xử lý nước thải

Nhà xưởng phải có hệ thống xử lý nước thải.

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.

Hệ thống phòng cháy, chữa cháy

Có trang bị hệ thống phòng cháy, chữa cháy được xác nhận còn hiệu lực của cơ quan quản lý liên quan về tình trạng hoạt động của hệ thống phòng cháy, chữa cháy.

3.5. Trang thiết bị sản xuất

Nhà máy phải được trang bị đủ các thiết bị cần thiết phù hợp cho việc sản xuất các mặt hàng thuốc cần sản xuất.

Các thiết bị phải được thiết kế, lựa chọn, chế tạo, bố trí lắp đặt và bảo dưỡng thích hợp nhằm mục đích giảm tối đa

nguy cơ sai sót và cho phép làm vệ sinh và bảo dưỡng có hiệu quả, nhằm tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi và bẩn, và nói chung là tránh những tác động bất lợi đối với chất lượng sản phẩm.

Cân và các thiết bị đo lường phải được hiệu chuẩn theo lịch. Việc hiệu chuẩn, và thẩm định phải được tiến hành đầy đủ và kết quả hiệu chuẩn phải được ghi chép lại.

Phải có các quy trình hướng dẫn việc vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ và phải được tuân thủ đầy đủ.

3.6. Khu vực vệ sinh

Khu vực vệ sinh và giải lao phải tách biệt khỏi các khu vực khác. Phòng thay và giữ quần áo, khu vực tắm rửa 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.

4. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh

Nguyên tắc

Cần thực hiện các nguyên tắc vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân ở mức cao trong mọi mặt của quá trình sản xuất thuốc. Phạm vi thực hiện các nguyên tắc vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân bao gồm nhân viên, nhà xưởng, máy móc thiết bị và dụng cụ, nguyên vật liệu sản xuất và bao gói, sản phẩm dùng để làm vệ sinh và tẩy trùng, và bất kỳ thứ gì

có thể trở thành nguồn gây tạp nhiễm đối với sản phẩm.

Tiêu chuẩn vệ sinh

Phải có tiêu chuẩn cho việc kiểm tra vệ sinh trong sản xuất:

- Có quy định những phương pháp vệ sinh phù hợp với các đặc tính của dược liệu đang được chế biến và những chất hoặc thiết bị dễ làm vệ sinh.

- Tiêu chuẩn về trang phục làm việc.
- Cách thức kiểm tra điều kiện sức khỏe của nhân viên.
- Cách thức rửa tay và sát trùng.

Phương pháp vệ sinh

Phải có quy trình và phương pháp vệ sinh nhà xưởng và thiết bị phù hợp. Các quy trình này phải được rà soát định kỳ và được phê duyệt.

Có biện pháp xử lý thường xuyên chất thải từ bộ phận sản xuất để đảm bảo vệ sinh cho khu vực này, thùng đựng chất thải phải được đánh dấu rõ ràng, phải đỏ và vệ sinh thường xuyên, tối thiểu 01 ngày 01 lần.

Việc vệ sinh bằng chổi hoặc khí nén phải thực hiện một cách rất thận trọng, nếu được nên tránh dùng chổi hoặc khí nén để làm vệ sinh.

Vệ sinh cá nhân

Nhân viên được giao nhiệm vụ xử lý dược liệu cần phải thực hiện vệ sinh cá

nhân ở mức độ cao, được đào tạo đầy đủ đối với việc duy trì điều kiện vệ sinh. Cần có các quy định không được tham gia sản xuất nếu bị mắc bệnh nhiễm trùng hoặc bệnh ngoài da.

Có biện pháp bảo vệ nhân viên tránh tiếp xúc trực tiếp với các chất độc hại, các dược liệu có khả năng gây dị ứng: có đầy đủ găng tay, mũ và quần áo bảo hộ lao động, khẩu trang, đi giày dép phù hợp trong quá trình chế biến.

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

Nhân viên phải được đào tạo về thực hành vệ sinh cá nhân. Tất cả nhân viên tham gia sản xuất đều phải tuân thủ các quy định vệ sinh cá nhân ở mức độ cao. Cụ thể là, nhân viên phải được hướng dẫn rửa tay trước khi vào khu vực sản xuất. Cần có biển hướng dẫn và quy định về việc kiểm soát ra vào đối với các khu vực sản xuất, kiểm nghiệm, kiểm nghiệm vi sinh và khu vực kho. Các hướng dẫn và quy định này phải được thực hiện nghiêm túc.

Bất kỳ ai vào bất kỳ lúc nào có biểu hiện bị ốm đau rõ rệt hoặc có vết thương hở có thể 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 khỏe được đánh giá là không còn nguy cơ nữa.

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

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

Nhân viên phải có quần áo bảo hộ lao động thích hợp.

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.

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 hợp đồng, khách tham quan, các cán bộ quản lý cao cấp, và thanh tra viên.

5. Hồ sơ tài liệu

Nguyên tắc

Phải thiết lập hệ thống hồ sơ tài liệu 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 người được ủy 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.

5.1. Tiêu chuẩn

Các nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm phải có đầy đủ tiêu chuẩn và phương pháp phân tích. Các nguyên liệu ban đầu phải có tiêu chuẩn phù hợp với Dược điển Việt Nam, tiêu chuẩn cơ sở và quy định về chất lượng, vệ sinh của Bộ Y tế.

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

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

- Tên được đặt (nếu có thể nêu cả tên INN) và mã số nội bộ. Đối với dược liệu phải có các thông tin tối thiểu như tên và nguồn gốc (tên dược liệu, tên khoa học, phần được sử dụng), mô tả cảm quan.

- Tham chiếu đến chuyên luận của Dược điển, nếu có.

- Các yêu cầu về định tính và định lượng, giới hạn cho phép.

Tùy thuộc vào yêu cầu của công ty, tiêu chuẩn có thể có thêm các thông tin khác, ví dụ như: nhà cung cấp và nhà sản xuất gốc của nguyên vật liệu, mẫu bao bì có in ấn, hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện, điều kiện bảo quản và các thận trọng, thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm nghiệm lại, hạn dùng.

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

Hồ sơ 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

Cần có tiêu chuẩn đối với các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm. Nếu sản phẩm đó được mua hay gửi đi, hoặc nếu số liệu thu được từ sản phẩm trung gian được dùng để đánh giá thành phẩm. Các tiêu chuẩn phải tương tự như các tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm, nếu phù hợp.

Tiêu chuẩn thành phẩm

Tiêu chuẩn thành phẩm cần có:

- Tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có;

- Tên thành phần/hoạt chất;

- Công thức hoặc tham chiếu công thức;

- Mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói;

- Hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;

- Yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép;

- Điều kiện bảo quản và các thận trọng nếu có;

- Hạn dùng.

Phải có các phép thử cho các thành phần hoạt chất có thể định tính và định lượng được trong các phép thử kiểm tra chất lượng thành phẩm. Cần có các phép thử xác định giới hạn cho phép của dư chất các chất được sử dụng để bảo quản,

tẩy rửa (nếu có) và các phụ liệu tham gia vào quá trình chế biến dược liệu.

Ngoài ra phải có các phép thử cho các chỉ tiêu liên quan khác như: Hình thức bên ngoài như màu sắc, mùi vị, kích thước và kết cấu; Độ đồng đều khối lượng, thời gian tan rã, độ cứng (đối với thuốc viên), độ trong, độ nhót (đối với dung dịch), độ đồng nhất (đối với thuốc mỡ, thuốc kem); Mật khối lượng do sấy khô hay hàm lượng nước; Độ nhiễm khuẩn.

5.2. Công thức sản xuất và hướng dẫn chế biến

Tất cả các sản phẩm sản xuất tại nhà máy phải có công thức bào chế gốc trong đó mô tả chi tiết, đầy đủ quá trình sản xuất. Công thức gốc phải được cập nhật và được xét duyệt, chấp nhận bởi bộ phận đảm bảo chất lượng.

Phải thiết lập các hướng dẫn chế biến trong đó liệt kê các thao tác khác nhau được tiến hành trên dược liệu, như sấy khô, thái và nghiền nhỏ, cũng cần nêu nhiệt độ và thời gian cần thiết cho quá trình sấy khô, và phương pháp được sử dụng để kiểm tra các mảnh hoặc kích thước tiểu phân.

Cần đưa ra hướng dẫn về sàng lọc hoặc phương pháp khác dùng để loại bỏ các tạp chất lạ. Phải nêu chi tiết bất kỳ quy trình nào, ví dụ xông sinh, được sử dụng để làm giảm nhiễm vi sinh vật, cùng với

phương pháp xác định mức độ của các ô nhiễm này.

Đối với việc sản xuất các chế phẩm cao từ dược liệu, các hướng dẫn phải chỉ rõ chất dẫn, hoặc dung môi được sử dụng, thời gian và nhiệt độ phải bảo đảm trong suốt quá trình chiết, và bất cứ phương pháp cô đặc nào.

Các hướng dẫn cần ghi rõ các bước trong quá trình trộn và điều chỉnh để đạt hàm lượng các thành phần hoạt chất dược lý và đảm bảo sự đồng nhất của lô sau khi trộn cùng quy định về việc ghi chép các thông số trong quá trình trộn.

Phải xây dựng các biện pháp loại bỏ các dược liệu sau khi chế biến nếu không đạt tiêu chuẩn chất lượng.

Đối với giai đoạn sản xuất thành phẩm, phải có hồ sơ cho tất cả nguyên vật liệu được sử dụng; tất cả các quy trình thao tác chuẩn; mỗi lô và/hoặc mỗi mẻ chế biến và phân phối; tất cả các thiết bị, bao gồm cả việc vận hành, vệ sinh, bảo dưỡng, và thẩm định; và hồ sơ cho công tác vệ sinh, bảo dưỡng và kiểm soát môi trường của khu vực sản xuất.

Tất cả các hồ sơ phải ghi rõ thời gian và được ký bởi người chịu trách nhiệm tiến hành công việc, đối với các thao tác quan trọng, phải có cả chữ ký của người giám sát và phải được giữ tại nơi làm việc trong toàn bộ quá trình hoạt động. Hồ sơ phải được lưu giữ và sẵn sàng cho

việc thanh tra ít nhất 2 năm sau khi hết hạn dùng của lô thuốc.

5.3. Hồ sơ lô

Phải có hồ sơ cho mỗi lô sản xuất, trong đó chỉ rõ: Tên, nồng độ, hàm lượng của sản phẩm; Ngày sản xuất; Số lô, mẻ; Công thức đầy đủ của lô/mẻ; Các SOP được sử dụng và ghi chép lại từng công đoạn đã tiến hành, tất cả các thiết bị chính được sử dụng, tất cả các mẫu, kết quả kiểm tra trong quá trình, kết quả kiểm tra điều kiện môi trường, kiểm tra thiết bị trước khi bắt đầu và trong quá trình sản xuất, đóng gói và lưu mẫu nhãn trên bao bì cuối cùng.

Hồ sơ lô phải đúng theo mẫu và thể hiện đầy đủ theo công thức gốc.

Hồ sơ lô chế biến phải được xem xét và ký duyệt thích hợp.

5.4. Quy trình và hồ sơ ghi chép

Phải có các quy trình thao tác chuẩn hướng dẫn việc vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ sản xuất, trong đó chỉ rõ: việc phân công trách nhiệm làm vệ sinh; lịch trình xác định việc vệ sinh, bảo dưỡng thiết bị; phương pháp tiến hành; các thiết bị và nguyên vật liệu được sử dụng; hướng dẫn việc bảo quản các thiết bị đã được vệ sinh sạch khỏi bị nhiễm bẩn; kiểm soát tình trạng vệ sinh thiết bị trước khi sử dụng. Các quy trình này phải được tuân thủ đầy đủ.

6. Sản xuất và kiểm soát trong quá trình sản xuất

Nguyên tắc

Các thao tác sản xuất phải được thực hiện theo quy trình đã đăng ký trong giấy phép sản xuất và lưu hành, mục đích là để có được những sản phẩm có chất lượng yêu cầu.

6.1. Nguyên vật liệu

Nguyên liệu ban đầu

Tất cả các nguyên liệu ban đầu hoặc nguyên liệu thô được sử dụng trong quá trình sản xuất phải có tiêu chuẩn chất lượng và phải được kiểm tra, kiểm nghiệm đạt chất lượng.

Có ghi chép hàng nhập, xuất và ghi chép về tồn kho để có thể đối chiếu được.

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.

Đối với nguyên liệu có nguồn gốc động vật phải ghi chi tiết về nguồn cung cấp, nguồn gốc, phương pháp sản xuất vào hồ sơ. Các nguyên liệu này cần được bảo quản trong các điều kiện được kiểm soát và chỉ rõ hạn dùng hoặc ngày thử nghiệm lại.

Nguyên vật liệu và sản phẩm bị loại cần được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và bảo quản riêng trong khu vực hạn chế ra vào. Các nguyên liệu bị loại bỏ phải được bảo quản an toàn và tách biệt khỏi các nguyên liệu được chấp nhận.

Có một chương trình quay vòng tồn kho theo nguyên tắc hết hạn trước - xuất trước (FEFO) và nhập trước - xuất trước (FIFO).

Nguyên liệu đóng gói

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.

Các vật liệu đóng gói, bao bì in phải được bảo quản tại một khu vực hạn chế tiếp cận và được cấp phát dưới sự giám sát nghiêm ngặt.

Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

Các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm chờ đóng gói phải được biệt trữ để chờ kiểm tra chất lượng trước khi tiến hành các công đoạn tiếp theo.

Tất cả các lần xuất sản phẩm trung gian và bán thành phẩm kể cả những lần xuất bổ sung theo yêu cầu của sản xuất phải có chứng từ đầy đủ.

Nếu các thành phần/nguyên liệu được chuyển vào bao bì mới, thì bao bì mới

này phải được nhận dạng với nhãn có nội dung: tên hoặc mã số của thành phần/nguyên liệu, mã số tiếp nhận hoặc mã số kiểm soát, khối lượng trong bao bì mới.

Các hoạt động phân phối/xuất bổ sung phải được giám sát đầy đủ, từng thành phần/nguyên liệu phải được kiểm tra bởi người thứ hai để đảm bảo rằng:

- Thành phần/nguyên liệu đã được cho phép xuất kho để sử dụng bởi bộ phận kiểm tra chất lượng.

- Khối lượng đúng theo lệnh xuất kho.

- Các thùng đựng được xác định đúng.

Việc lấy mẫu

Có quy định về việc dán nhãn chỉ rõ các thùng, bao bì nguyên liệu được lấy mẫu. Phải có các thông tin sau đây đối với mỗi mẫu được lấy: tên của người lấy mẫu, số lượng mẫu lấy được, số lượng đồ đựng mẫu, ngày lấy mẫu.

Nguyên liệu ban đầu phải được biệt trữ cho tới khi được chấp nhận và cho phép sử dụng.

6.2. Quy trình sản xuất

Hệ thống đánh số lô, mẻ

Có hệ thống mô tả những chi tiết của việc đánh số lô kể cả việc nhận diện nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

Việc cấp số lô, mẻ phải được ghi chép ngay và phải bao gồm các thông tin: ngày cấp số, nhận diện sản phẩm và cỡ lô, mẻ.

Cân và cấp phát

Khu vực cân phải được trang bị để tránh nhiễm chéo và được ngăn cách về mặt cơ học với các phòng khác bằng tường hoặc các loại vách ngăn khác.

Trước khi tiến hành cân, cấp phát phải tiến hành kiểm tra điều kiện môi trường về vệ sinh, nhiệt độ, độ ẩm để đảm bảo khu vực cân, cấp phát được vệ sinh sạch sẽ và việc cân, cấp phát được thực hiện chính xác. Các nguyên liệu vô trùng phải được cân và cấp phát tại khu vực vô trùng. Nhân viên thực hiện phải mang trang phục thích hợp.

Có những biện pháp thận trọng để tránh nhiễm chéo trong khi cân.

Có một hệ thống kiểm tra quản lý việc cấp phát nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.

Sản xuất

Phải bố trí số lượng nhân viên sản xuất phù hợp và phải có biện pháp thích hợp để giám sát tất cả các thao tác chế biến. Các nhân viên phải mặc trang phục thích hợp để tiến hành các thao tác chế biến.

Môi trường và các điều kiện sản xuất phải đáp ứng theo quy định. Tất cả các thiết bị chế biến đều phải được kiểm tra

trước khi sử dụng. Các thiết bị cân, đo lường phải được hiệu chuẩn và có độ chính xác phù hợp với nguyên vật liệu cần cân, đo.

Phải có quy trình sơ chế, xử lý được liệu. Khi xử lý được liệu phải chú ý sao cho việc xử lý không gây hại cho được liệu.

Trong suốt thời gian chế biến, tất cả các nguyên vật liệu, bao bì đựng bán thành phẩm, các máy móc thiết bị chính xác, và nếu được cả các phòng và dây chuyền đóng gói đang được sử dụng đều phải được dán nhãn hoặc nếu không phải có ký hiệu nhận dạng ghi tên sản phẩm hoặc nguyên vật liệu đang được chế biến, nồng độ (nếu thích hợp), và cả số lô. Tất cả các nhãn hiệu và dấu hiệu không thích hợp đã có trước khi chế biến phải được loại bỏ hoàn toàn.

Các máy dập viên không có môi trường kín riêng phải được đặt tại khu vực riêng biệt. Các thử nghiệm về trọng lượng và độ cứng của viên phải được tiến hành trong quá trình dập viên.

Đối với sản xuất viên nang, phải tiến hành cân nang trong suốt quá trình đóng nang.

Các viên nén hoặc viên nang lấy từ một khoang hoặc trạm dập viên, đóng nang để thử nghiệm hoặc dùng vào mục đích khác phải được thu thập và hủy đúng cách.

Các vỏ nang rỗng phải được bảo quản trong những điều kiện tránh bị khô và nứt hoặc tránh được những tác động của độ ẩm.

Mực dùng để in các viên bao và viên nang phải là phẩm màu thực phẩm và được coi như nguyên liệu sản xuất.

Các chất lỏng hoặc kem và thuốc bôi phải được sản xuất theo phương pháp và điều kiện tránh được sự ô nhiễm của vi khuẩn và các loại ô nhiễm khác.

Việc sản xuất, vận chuyển các chất lỏng hoặc kem, thuốc bột phải được thực hiện trong hệ thống kín.

Nước dùng trong sản xuất các thuốc thành phẩm được liệu tối thiểu phải đạt tiêu chuẩn nước tinh khiết.

Sản phẩm trung gian và thành phẩm

Phải có hệ thống biệt trữ và xuất kho đối với bán thành phẩm và thành phẩm, bao gồm cả việc xác định rõ ràng trạng thái của sản phẩm (biệt trữ, xuất xưởng, loại bỏ). Phải xây dựng hệ thống và quy trình cho việc xử lý các sản phẩm không đạt và sản phẩm bị trả về.

Kiểm soát trong quá trình sản xuất

Cần tiến hành việc kiểm tra, kiểm soát và ghi lại tất cả các kết quả kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm soát môi trường theo đúng quy trình sản xuất và hồ sơ lô.

6.3. Dán nhãn, đóng gói và phân phối

Bao bì

Cần có các tiêu chuẩn của bao bì đóng gói trực tiếp và bao bì in sẵn. Phải có các SOP đối với các hoạt động tiếp nhận, lấy mẫu, thử nghiệm nguyên liệu bao bì.

Hoạt động dán nhãn và đóng gói

Các hoạt động dán nhãn và đóng gói phải được phân cách cơ học để phòng tránh sự lẫn lộn của sản phẩm và bao bì đóng gói. Các mẫu nhãn và mẫu của bao bì đã được in ấn phải được lưu trong hồ sơ lô. Có các khu vực biệt trữ riêng biệt và an toàn cho các thành phẩm chờ cho phép xuất xưởng.

Bảo quản và phân phối

Phải xây dựng các SOP cho việc bảo quản thành phẩm xuất xưởng tại khu vực gửi hàng. Phải có các hồ sơ cho phép xác định nhanh chóng tất cả các khách hàng đã mua thành phẩm của một lô/mẻ xác định trong đó chỉ rõ thời gian xuất, số lượng, quy cách đóng gói và gửi hàng của từng lô sản phẩm cho khách hàng. Có lưu trữ các ghi chép về thời gian bảo quản, nhiệt độ và các điều kiện bảo quản khác trước khi phân phối.

6.4. Vệ sinh trong sản xuất

Phải có các biện pháp để kiểm soát việc sử dụng chất diệt côn trùng nhằm phòng tránh việc ô nhiễm cho sản phẩm.

Nước thải, chất thải, các nguyên liệu bị hủy bỏ, không được chấp nhận phải được kiểm soát và/hoặc xử lý theo cách thức an toàn, vệ sinh. Phải quy định việc đi lại của nhân viên tại các khu vực hạn chế ra vào.

7. Kiểm tra chất lượng

Nguyên tắc

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 một cách có hiệu quả và đáng tin cậy.

Nhân sự

Nhân sự của bộ phận kiểm tra chất lượng phải có chuyên môn sâu về các sản phẩm thuốc từ dược liệu để tiến hành các phép thử định tính, kiểm tra sự giả mạo, sự có mặt của nấm mốc, hoặc côn trùng, sự không đồng nhất của lô hàng dược liệu.

Phòng kiểm tra chất lượng phải có đủ nhân viên được đào tạo thích hợp, có chuyên môn và kinh nghiệm để hoàn thành công việc được giao.

Trang thiết bị

Phòng kiểm tra chất lượng phải được thiết kế phù hợp, đảm bảo đủ chỗ cho

trang thiết bị dụng cụ chuyên môn, hồ sơ tài liệu và không gian làm việc cho nhân viên.

Phòng kiểm tra chất lượng phải được trang bị các máy móc, dụng cụ thích hợp cho việc lấy mẫu, phân tích, hiệu chuẩn và xử lý dữ liệu. Các thiết bị phân tích phải phù hợp với phương pháp kiểm nghiệm và phải đáp ứng được yêu cầu kiểm tra chất lượng của đơn vị. Phòng kiểm tra hóa lý được trang bị các thiết bị kiểm tra các chỉ tiêu hóa lý (tủ sấy, lò nung, máy thử độ rắn, sắc ký lớp mỏng, tủ hút...) và các thiết bị kiểm tra trong quá trình sản xuất. Đối với các chỉ tiêu phải dùng các thiết bị đắt tiền như sắc ký khí hoặc các phép thử khó thực hiện như đo nhiễm khuẩn cơ sở có thể thông qua các đơn vị dịch vụ để kiểm tra. Kết quả kiểm tra phải được lưu giữ có hệ thống để theo dõi lâu dài.

Hồ sơ, tài liệu

Phòng kiểm nghiệm phải có sổ tay kiểm nghiệm viên, hồ sơ phân tích, các phiếu kiểm nghiệm, phiếu phân tích.

Sổ tay kiểm nghiệm viên ghi lại các kết quả, các tính toán, số liệu và nhận xét có liên quan đến việc phân tích một mẫu. Sổ phải được đánh số trang và không được dùng bút chì để ghi chép, không được tẩy xóa, viết đè.

Hồ sơ phân tích phải có đầy đủ những thông tin về mẫu, phương pháp thử, kết

quả phân tích và phải được in sẵn với các thông tin tối thiểu như sau:

- Tên mẫu, nguồn gốc/nơi sản xuất, mã tham khảo nếu có.
- Số lô, hạn dùng, yêu cầu phân tích (số, ngày tháng và nội dung)
- Ngày nhận mẫu, người nhận mẫu
- Tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm
- Tình trạng mẫu khi nhận và trước khi phân tích
- Kết quả phân tích (kể cả các phép tính toán)

Hồ sơ phân tích phải được lưu vào hồ sơ kiểm nghiệm cùng với các kết quả phân tích. Phiếu phân tích phải có chữ ký của kiểm nghiệm viên và tên người giám sát.

Phải cập nhật và lưu giữ tất cả các tiêu chuẩn chất lượng cần thiết cho công tác kiểm nghiệm, gồm có:

- Dược điển Việt Nam và các Dược điển nước ngoài, kể cả phụ lục, bản bổ sung và bản hiệu đính.

- Các tiêu chuẩn chất lượng không có trong Dược điển, đối với những thuốc được kiểm nghiệm dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Các phương pháp kiểm nghiệm không có trong Dược điển do phòng kiểm nghiệm nghiên cứu, ban hành.

Theo dõi độ ổn định

Phải có chương trình và hồ sơ theo dõi độ ổn định của thuốc. Các hồ sơ theo dõi độ ổn định của thuốc phải được lưu giữ.

8. Khiếu nại và thu hồi sản phẩm

Khiếu nại về sản phẩm

Có những quy trình bằng văn bản để xử lý tất cả các khiếu nại và chỉ định những người chịu trách nhiệm, chuyển tiếp, xem xét và đánh giá những khiếu nại về sản phẩm. Việc xử lý khiếu nại sản phẩm phải được ghi chép bằng văn bản và lưu giữ trong một thời gian nhất định.

Sản phẩm bị trả lại

Có những quy trình bằng văn bản để tiếp nhận và kiểm tra các dược phẩm bị trả lại và phải lập hồ sơ theo dõi các sản phẩm bị trả lại. Hồ sơ các sản phẩm bị trả lại được lưu trữ bao gồm các nội dung: tên và hàm lượng của sản phẩm, dạng bào chế, số lô, lý do trả về, chất lượng của sản phẩm trả về, ngày trả về, quyết định cuối cùng và ngày.

Các sản phẩm trả về phải được nhận diện rõ và bảo quản tại khu vực cách ly.

Thu hồi sản phẩm

Có quy trình bằng văn bản để xử lý việc thu hồi sản phẩm và quy định người có thẩm quyền quyết định thu hồi một sản phẩm. Phải lập và lưu giữ hồ sơ và

báo cáo về thu hồi sản phẩm bao gồm cả kết quả của việc thu hồi sản phẩm và hành động phong tỏa. Sản phẩm thu hồi phải được bảo quản tại nơi an toàn để tránh việc đưa sản phẩm thu hồi vào tái lưu thông, sử dụng mà chưa tiến hành điều tra, đánh giá.

9. Thanh tra và tự thanh tra

Phải xây dựng chương trình tự thanh

tra và xác định thành viên nhóm thanh tra phù hợp. Phải ghi chép việc tự thanh tra và lập báo cáo tự thanh tra để có những hành động khắc phục phù hợp./.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG

Cao Minh Quang