VĂN BẢN QUY PHẠM PHÁP LUẬT

BỘ Y TẾ

BỘ Y TẾ	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**
Số: 35/2018/TT-BYT	*Hà Nội, ngày 22 tháng 11 năm 2018*

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

Căn cứ Luật số 105/2016/QH13 ngày 06 tháng 4 năm 2016 về dược;

Căn cứ Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08 tháng 5 năm 2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật Dược;

Căn cứ Nghị định số 155/2018/NĐ-CP ngày 12 tháng 11 năm 2018 của Chính phủ sửa đổi, bổ sung một số quy định liên quan đến điều kiện đầu tư kinh doanh thuộc phạm vi quản lý nhà nước của Bộ Y tế;

Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20 tháng 6 năm 2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

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

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

Chương I
QUY ĐỊNH CHUNG

Điều 1. Phạm vi điều chỉnh

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

Điều 2. Giải thích từ ngữ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Công bố áp dụng các nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc sau đây:

a) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc của Tổ chức Y tế thế giới quy định tại Phụ lục I ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 3 Điều này;

b) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc sinh học là dẫn xuất của máu và huyết tương người của Tổ chức Y tế thế giới quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 3 Điều này;

c) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc của Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm quy định tại Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 3 Điều này;

d) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc của Liên minh Châu Âu quy định tại Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 3 Điều này.

2. Ban hành các nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc sau đây:

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

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

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

3. Ngoài các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại khoản 1, khoản 2 Điều này, các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP khác tương đương với nguyên tắc, tiêu chuẩn EU - GMP do cơ quan quản lý dược các nước SRA ban hành được phép áp dụng. Cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc triển khai áp dụng có trách nhiệm

dịch, xác nhận bản dịch theo quy định của pháp luật về công chứng, chứng thực gửi Cục Quản lý Dược để đăng tải trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược.

4. Trường hợp Tổ chức Y tế thế giới, Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm, Liên minh Châu Âu, cơ quan quản lý dược các nước SRA có sửa đổi, bổ sung nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (sau đây gọi là tài liệu cập nhật) quy định tại khoản 1 Điều này, trong thời hạn 06 tháng, kể từ ngày các tài liệu cập nhật được công bố trên Cổng thông tin điện tử của các cơ quan này, Cục Quản lý Dược tổ chức dịch và công bố nội dung sửa đổi, bổ sung trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược, Cục Quản lý Y Dược cổ truyền để các đối tượng có liên quan tra cứu, cập nhật và áp dụng.

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

1. Cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc triển khai áp dụng GMP quy định tại Phụ lục I hoặc Phụ lục III hoặc Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật theo quy định tại khoản 4 Điều 3 Thông tư này.

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

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

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

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

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

7. Cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc được triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP khác, tương đương với nguyên tắc tiêu chuẩn EU - GMP, do

Cơ quan quản lý dược các nước SRA ban hành và tài liệu cập nhật quy định tại khoản 4 Điều 3 Thông tư này.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Chương III
ĐÁNH GIÁ VIỆC ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

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

1. Hồ sơ làm căn cứ để đánh giá đáp ứng GMP đối với cơ sở kinh doanh dược là Hồ sơ đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược (được nộp khi đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, cơ sở sản xuất không phải nộp thêm hồ sơ để đánh giá đáp ứng GMP) theo quy định tại Điều 38 của Luật dược và Điều 32 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08 tháng 5 năm 2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật dược (sau đây được gọi tắt là Nghị định số 54/2017/NĐ-CP). Đối với cơ sở sản xuất thuốc phải kiểm soát đặc biệt, thực hiện theo quy định tại Điều 38 của Luật dược và khoản 31 Điều 5 Nghị định số 155/2018/NĐ-CP ngày 12 tháng 11 năm 2018 của Chính phủ sửa đổi, bổ sung một số quy định liên quan đến điều kiện đầu tư kinh doanh thuộc phạm vi quản lý nhà nước của Bộ Y tế (sau đây được gọi tắt là Nghị định số 155/2018/NĐ-CP).

Tài liệu kỹ thuật về cơ sở sản xuất phải được trình bày theo hướng dẫn về hồ sơ tổng thể của cơ sở sản xuất quy định tại Phụ lục VIII ban hành kèm theo Thông tư này hoặc hồ sơ tổng thể được cập nhật trong trường hợp bổ sung phạm vi hoạt động.

2. Trường hợp cơ sở sản xuất đề nghị cấp Giấy chứng nhận GMP cùng với Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, cơ sở sản xuất phải ghi rõ nội dung này và loại tài liệu nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP áp dụng tại cơ sở trong Đơn đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược.

3. Trường hợp cơ sở sản xuất đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược có bán thuốc, nguyên liệu làm thuốc do cơ sở sản xuất cho cơ sở bán buôn, bán lẻ, cơ sở khám bệnh, chữa bệnh nếu đề nghị cấp Giấy chứng nhận đáp ứng Thực hành tốt phân phối thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GDP) cùng với Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược trong Đơn đề nghị và nộp thêm tài liệu chuyên môn kỹ thuật và nhân sự theo quy định tại khoản 2 Điều 32 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP, Cơ quan tiếp nhận thực hiện đánh giá đồng thời việc đáp ứng Thực hành tốt phân phối thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GDP) khi đánh giá việc đáp ứng GMP của cơ sở theo các quy định của pháp luật có liên quan về Thực hành tốt phân phối thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

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

1. Tiếp nhận hồ sơ:

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

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

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

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

2. Trình tự tiếp nhận và thẩm định hồ sơ:

Thực hiện theo quy định tại khoản 2 và khoản 5 Điều 33 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP và khoản 12 Điều 5 Nghị định số 155/2018/NĐ-CP.

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

Trong thời hạn 15 ngày, kể từ ngày có quyết định thành lập, Đoàn đánh giá tiến hành đánh giá thực tế tại cơ sở sản xuất.

Điều 7. Quy trình đánh giá việc đáp ứng và phân loại đáp ứng Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc

1. Nguyên tắc sử dụng tài liệu GMP trong đánh giá việc đáp ứng GMP:

a) Tài liệu nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP được cơ sở sản xuất công bố áp dụng và ghi trên Đơn đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược;

b) Tài liệu nguyên tắc, tiêu chuẩn EU - GMP hoặc PIC/S - GMP hoặc tài liệu GMP quy định tại khoản 3 Điều 3 Thông tư này đối với trường hợp cơ sở sản xuất đã được cơ quan quản lý dược SRA đánh giá, chứng nhận đáp ứng GMP và đề nghị công bố cơ sở đáp ứng tiêu chuẩn GMP này;

c) Tài liệu nguyên tắc, tiêu chuẩn WHO - GMP hoặc tài liệu GMP được quy định tại các khoản 2, 3, 4, 5, và 6 Điều 4 Thông tư này tương ứng với hoạt động sản xuất đối với trường hợp cơ sở sản xuất không ghi rõ nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP áp dụng trong Đơn đề nghị cấp giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược.

2. Quy trình đánh giá:

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

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

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

d) Bước 4. Đoàn đánh giá họp với cơ sở sản xuất để thông báo về tồn tại phát hiện trong quá trình đánh giá (nếu có); đánh giá mức độ của từng tồn tại; thảo luận

với cơ sở sản xuất trong trường hợp cơ sở sản xuất không thống nhất với đánh giá của Đoàn đánh giá đối với từng tồn tại hoặc về mức độ đáp ứng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP của cơ sở sản xuất;

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

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

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

Đoàn đánh giá có trách nhiệm lập báo cáo đánh giá GMP theo Mẫu số 04 quy định tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này, liệt kê và phân tích, phân loại mức độ tồn tại mà cơ sở sản xuất cần khắc phục, sửa chữa; tham chiếu điều khoản quy định tương ứng của văn bản pháp luật và nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP, đánh giá mức độ tuân thủ GMP của cơ sở sản xuất. Việc phân loại mức độ tồn tại và đánh giá mức độ tuân thủ GMP của cơ sở sản xuất (cụ thể theo từng dây chuyền sản xuất) quy định tại Phụ lục IX ban hành kèm theo Thông tư này.

3. Mức độ tuân thủ GMP:

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

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

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

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

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

Điều 8. Xử lý kết quả đánh giá đáp ứng Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc

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

Trong thời hạn 10 ngày làm việc, kể từ ngày ký biên bản đánh giá, Cơ quan tiếp nhận trình Bộ trưởng Bộ Y tế cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh

dược và thực hiện cấp Giấy chứng nhận GMP theo Mẫu số 05 quy định tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này nếu cơ sở sản xuất đã có đề nghị trong Đơn đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược.

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

a) Trong thời hạn 05 ngày làm việc, kể từ ngày ký biên bản đánh giá, Cơ quan tiếp nhận gửi báo cáo đánh giá GMP cho cơ sở sản xuất theo quy định tại điểm b khoản 6 Điều 33 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP;

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

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

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

- Trường hợp việc khắc phục của cơ sở sản xuất chưa đáp ứng yêu cầu: Cơ quan tiếp nhận có văn bản thông báo cho cơ sở và nêu rõ lý do.

d) Trong thời hạn 06 tháng, kể từ ngày Cơ quan tiếp nhận gửi Báo cáo đánh giá có nội dung yêu cầu sửa đổi, bổ sung, cơ sở sản xuất phải nộp hồ sơ sửa đổi, bổ sung. Sau thời hạn trên, cơ sở sản xuất không sửa đổi, bổ sung hoặc sau 12 tháng kể từ ngày nộp hồ sơ đề nghị lần đầu mà hồ sơ sửa đổi, bổ sung không đáp ứng yêu cầu thì hồ sơ đề nghị đã nộp không còn giá trị.

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

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

Trong thời hạn 20 ngày, kể từ ngày nhận được văn bản báo cáo khắc phục, Cơ quan tiếp nhận tiến hành đánh giá thực tế việc khắc phục tại cơ sở sản xuất trước

khi kết luận tình trạng đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất theo quy định tại điểm c khoản 2 Điều này.

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

Trong thời hạn 05 ngày làm việc, kể từ ngày ký biên bản đánh giá, Cơ quan tiếp nhận ban hành văn bản thông báo về việc không đáp ứng GMP kèm theo báo cáo đánh giá GMP cho cơ sở sản xuất và không cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược.

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

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

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

a) Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất;

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

c) Số Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược và Số Giấy chứng nhận GMP (nếu có);

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

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

e) Số Giấy chứng nhận EU - GMP, thời hạn hiệu lực và cơ quan cấp Giấy chứng nhận đối với cơ sở sản xuất đã được cơ quan quản lý dược SRA đánh giá đáp ứng EU - GMP hoặc tương đương.

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

Điều 9. Đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc

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

2. Tháng 11 hằng năm, Cơ quan tiếp nhận công bố trên Trang Thông tin điện tử của Cơ quan tiếp nhận về kế hoạch đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GMP của các cơ sở sản xuất trong năm kế tiếp và gửi bản kế hoạch này đến các cơ sở sản xuất có tên trong kế hoạch. Đối với trường hợp cơ sở sản xuất quy định tại điểm c khoản 1 Điều 6 Thông tư này, Cục Quản lý Dược công bố và thực hiện kế hoạch đánh giá định kỳ, trừ trường hợp cơ sở đề nghị đánh giá riêng biệt.

3. Tối thiểu 30 ngày trước thời điểm đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GMP theo kế hoạch đã được Cơ quan tiếp nhận công bố, cơ sở sản xuất phải gửi về Cơ quan tiếp nhận báo cáo về hoạt động sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc và việc duy trì đáp ứng tiêu chuẩn GMP (sau đây viết tắt là báo cáo hoạt động - duy trì đáp ứng GMP) của cơ sở theo Mẫu số 2 quy định tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này, kèm theo tài liệu kỹ thuật cập nhật về điều kiện cơ sở vật chất, kỹ thuật và nhân sự của cơ sở sản xuất (nếu có thay đổi).

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

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

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

6. Sau khi nộp báo cáo hoạt động- duy trì đáp ứng GMP theo thời gian quy định, cơ sở sản xuất được tiếp tục hoạt động sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc theo phạm vi quy định tại Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, cho đến khi có kết quả đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GMP và phải bảo đảm duy trì việc đáp ứng GMP.

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

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

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

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

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

a) Trong thời hạn 05 ngày làm việc, kể từ ngày ký biên bản đánh giá, Cơ quan tiếp nhận gửi báo cáo đánh giá GMP cho cơ sở sản xuất để tiến hành khắc phục, sửa chữa tồn tại và gửi báo cáo khắc phục về Cơ quan tiếp nhận;

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

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

- Trường hợp việc khắc phục của cơ sở sản xuất đã đáp ứng yêu cầu: Cơ quan tiếp nhận cập nhật thông tin về việc duy trì đáp ứng GMP của cơ sở trên Cổng Thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang Thông tin điện tử của cơ quan tiếp nhận

theo quy định tại khoản 6 Điều 8 Thông tư này và thực hiện việc cấp Giấy chứng nhận GMP theo Mẫu số 05 quy định tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này đối với cơ sở đề nghị cấp Giấy chứng nhận GMP;

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

d) Trong thời hạn 90 ngày, kể từ ngày ký biên bản đánh giá mà cơ sở sản xuất không có báo cáo khắc phục hoặc sau khi khắc phục theo quy định tại điểm c Khoản này mà kết quả khắc phục vẫn tiếp tục không đạt yêu cầu, Cơ quan tiếp nhận ban hành văn bản thông báo về việc không đáp ứng GMP và tùy theo tính chất, mức độ vi phạm, Cơ quan tiếp nhận thực hiện một hoặc các biện pháp theo quy định tại điểm a và điểm b khoản 4 Điều này.

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

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

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

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

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

a) Xử phạt vi phạm hành chính theo quy định của pháp luật về xử lý vi phạm hành chính;

b) Trình Bộ trưởng Bộ Y tế ra quyết định thu hồi Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược đã cấp theo quy định tại khoản 2 Điều 40 của Luật dược và thực hiện thu hồi Giấy chứng nhận GMP đã cấp (nếu có);

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

- Trình Bộ trưởng Bộ Y tế ra quyết định thu hồi Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược đã cấp để loại bỏ phạm vi kinh doanh không đáp ứng theo quy định tại Điều 40 của Luật dược, đồng thời cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược phù hợp với phạm vi kinh doanh mà cơ sở sản xuất đáp ứng GMP;

- Thực hiện cấp Giấy chứng nhận GMP phù hợp với phạm vi mà cơ sở sản xuất đáp ứng nếu cơ sở có yêu cầu.

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

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

Điều 11. Kiểm soát thay đổi

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

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

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

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

2. Cơ sở sản xuất sau khi tiến hành thay đổi phải thực hiện thủ tục đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược hoặc báo cáo thay đổi theo Mẫu số 06

quy định tại Phụ lục X ban hành kèm theo Thông tư này nếu thuộc một trong các trường hợp sau đây:

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

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

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

d) Mở rộng nhà máy sản xuất trên cơ sở cấu trúc nhà máy đã có;

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

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

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

h) Cơ sở sản xuất thay đổi tiêu chuẩn GMP áp dụng, được cơ quan quản lý dược SRA đánh giá, chứng nhận đáp ứng EU - GMP hoặc tương đương (Japan - GMP, US - Current GMP, PIC/S -GMP) và đề nghị công bố việc đáp ứng này.

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

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

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

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

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

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

5. Trường hợp cơ sở sản xuất có thay đổi theo quy định tại điểm h khoản 2 Điều này, cơ sở sản xuất có văn bản thông báo thay đổi tiêu chuẩn GMP áp dụng và về việc kiểm tra, đánh giá do cơ quan quản lý dược SRA thực hiện tại cơ sở (tên cơ quan quản lý dược SRA, thời gian đánh giá, nội dung/phạm vi đánh giá, kết quả đánh giá) kèm tài liệu kỹ thuật tương ứng với sự thay đổi, giấy chứng nhận GMP/giấy xác nhận đáp ứng GMP hoặc báo cáo thanh tra GMP do cơ quan quản lý dược SRA cấp.

a) Cơ quan tiếp nhận thực hiện rà soát thông báo và các tài liệu kèm theo, bổ sung/cập nhật thông tin về việc đáp ứng EU - GMP hoặc tương đương của cơ sở sản xuất theo quy định tại khoản 6 Điều 8 Thông tư này;

b) Cơ quan tiếp nhận thực hiện đánh giá việc duy trì đáp ứng EU - GMP hoặc tương đương tại cơ sở sản xuất theo quy định tại Điều 12 Thông tư này.

6. Trường hợp cơ sở sản xuất có thay đổi thuộc một trong các trường hợp quy định tại điểm đ, e hoặc g khoản 2 Điều này (trừ trường hợp quy định tại khoản 4 và khoản 6 Điều này), cơ sở sản xuất phải nộp báo cáo thay đổi kèm tài liệu kỹ thuật tương ứng với sự thay đổi về Cơ quan tiếp nhận. Cơ quan tiếp nhận thực hiện đánh giá báo cáo thay đổi của cơ sở sản xuất.

a) Trong thời hạn 10 ngày làm việc, kể từ ngày nhận được văn bản thông báo của cơ sở sản xuất, Cơ quan tiếp nhận ban hành văn bản thông báo về việc đồng ý với nội dung thay đổi trong trường hợp việc thay đổi đáp ứng yêu cầu hoặc thông báo về nội dung cần khắc phục, sửa chữa trong trường hợp chưa đáp ứng yêu cầu;

b) Trong thời hạn 45 ngày, kể từ ngày Cơ quan tiếp nhận có văn bản thông báo, cơ sở sản xuất phải hoàn thành việc khắc phục, sửa chữa và có văn bản báo cáo kèm theo các bằng chứng chứng minh (hồ sơ tài liệu, hình ảnh, video, giấy chứng nhận và các tài liệu khác) đã hoàn thành việc khắc phục, sửa chữa tồn tại được nêu trong văn bản thông báo;

c) Trong thời hạn 10 ngày, kể từ ngày nhận được báo cáo khắc phục của cơ sở sản xuất, kèm theo bằng chứng chứng minh (hồ sơ tài liệu, hình ảnh, video, giấy chứng nhận và các tài liệu khác), Cơ quan tiếp nhận đánh giá kết quả khắc phục của cơ sở sản xuất và kết luận về tình trạng đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất:

- Trường hợp việc khắc phục đã đáp ứng yêu cầu: Cơ quan tiếp nhận hồ sơ ban hành văn bản thông báo về việc đồng ý với nội dung thay đổi;

- Trường hợp việc khắc phục chưa đáp ứng yêu cầu: Cơ quan tiếp nhận thực hiện việc đánh giá đột xuất, xử lý kết quả đánh giá theo quy định tại Điều 12 Thông tư này.

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

Điều 12. Đánh giá đột xuất, thanh tra, kiểm tra việc duy trì đáp ứng Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc

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

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

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

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

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

d) Cơ sở sản xuất có thuốc được ghi nhận có chuỗi báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) trong đó có phản ứng có hại nghiêm trọng;

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

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

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

3. Thành phần Đoàn đánh giá do Thủ trưởng Cơ quan tiếp nhận quyết định theo quy định tại Điều 15 Thông tư này.

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

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

Chương V
ĐÁNH GIÁ VIỆC ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT KHÔNG THUỘC DIỆN CẤP GIẤY CHỨNG NHẬN ĐỦ ĐIỀU KIỆN KINH DOANH DƯỢC VÀ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT NƯỚC NGOÀI KHI ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC TẠI VIỆT NAM

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

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

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

3. Trình tự đánh giá, quy trình đánh giá, phân loại kết quả đánh giá, kiểm soát thay đổi và đánh giá đột xuất việc đáp ứng GMP đối với cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc không thuộc diện cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược thực hiện theo quy định tương ứng tại các điều 6, 7, 9, 11 và 12 Thông tư này.

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất;

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

c) Số Giấy chứng nhận GMP;

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

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

e) Số Giấy chứng nhận EU - GMP, thời hạn hiệu lực và cơ quan cấp Giấy chứng nhận đối với cơ sở sản xuất đã được cơ quan quản lý dược SRA đánh giá đáp ứng EU - GMP hoặc tương đương (nếu có).

Điều 14. Đánh giá việc đáp ứng Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc đối với cơ sở sản xuất nước ngoài có thuốc, nguyên liệu làm thuốc đăng ký lưu hành tại Việt Nam

1. Cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc nước ngoài trước khi nộp hồ sơ đề nghị đánh giá đáp ứng GMP tại Bộ Y tế (Cơ quan tiếp nhận theo quy định tại khoản 1 Điều 6 Thông tư này) phải được cơ quan quản lý dược có thẩm quyền của nước sở tại đánh giá, chứng nhận đáp ứng GMP.

2. Hình thức đánh giá, nội dung đánh giá, hồ sơ đánh giá, trình tự thủ tục, thẩm quyền đánh giá việc đáp ứng GMP của cơ sở sản xuất nước ngoài được thực hiện theo quy định tại các điều 96, 97, 98 và 99 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP.

Trường hợp đánh giá đáp ứng GMP được thực hiện theo hình thức kiểm tra tại cơ sở sản xuất, quy trình đánh giá, phân loại và xử lý kết quả đánh giá, kiểm soát thay đổi được thực hiện theo quy định tại các điều 6, 7, 8, 9, 10, 11 và 12 Thông tư này.

3. Trong thời gian 10 ngày làm việc, kể từ ngày có kết quả đánh giá cơ sở đáp ứng GMP, Cơ quan tiếp nhận công bố trên Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế và Trang Thông tin điện tử của cơ quan tiếp nhận các thông tin sau đây:

a) Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất;

b) Số giấy chứng nhận GMP, tài liệu GMP áp dụng, thời hạn hiệu lực Giấy chứng nhận GMP và tên cơ quan quản lý dược nước ngoài có thẩm quyền đối với các trường hợp quy định tại điểm a và b khoản 5 Điều 54 của Luật dược hoặc ngày đánh giá đáp ứng GMP của Bộ Y tế Việt Nam, tài liệu GMP áp dụng, thời hạn hiệu lực kết quả đánh giá GMP đối với trường hợp quy định tại điểm c khoản 5 Điều 54 của Luật dược;

c) Phạm vi hoạt động của cơ sở sản xuất được đánh giá.

Chương VI
ĐOÀN ĐÁNH GIÁ VIỆC ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

Điều 15. Thành phần và tiêu chuẩn của thành viên Đoàn đánh giá

1. Thành phần Đoàn đánh giá bao gồm:

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

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

c) 01 thành viên là đại diện Sở Y tế tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương (sau đây được gọi tắt là Sở Y tế) nơi đặt nhà máy sản xuất.

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

2. Thành viên tham gia Đoàn đánh giá phải đáp ứng tiêu chuẩn sau đây:

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

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

c) Trung thực, khách quan và nghiêm chỉnh chấp hành các quy chế, quy định pháp luật trong quá trình đánh giá, không có xung đột lợi ích với cơ sở sản xuất được đánh giá theo quy định tại Khoản 3 Điều này;

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

3. Nguyên tắc đánh giá xung đột lợi ích: Thành viên Đoàn đánh giá được coi là có xung đột lợi ích với cơ sở sản xuất được đánh giá nếu thuộc một trong các trường hợp sau đây:

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

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

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

Điều 16. Trách nhiệm và quyền hạn của Đoàn đánh giá

1. Trách nhiệm của Đoàn đánh giá:

a) Đánh giá toàn bộ hoạt động của cơ sở sản xuất theo nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP tương ứng quy định tại Điều 3 Thông tư này, phiên bản cập nhật nguyên tắc,

tiêu chuẩn GMP và các văn bản quy phạm pháp luật, quy định chuyên môn có liên quan; ghi nhận cụ thể nội dung đánh giá, tồn tại phát hiện được, lập biên bản đánh giá và Báo cáo đánh giá GMP;

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

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

2. Quyền hạn của Đoàn đánh giá:

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

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

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

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

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

Chương VII
ĐIỀU KHOẢN THI HÀNH

Điều 17. Hiệu lực thi hành

1. Thông tư này có hiệu lực thi hành kể từ ngày 10 tháng 01 năm 2019.

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

a) Quyết định số 3886/2004/QĐ-BYT ngày 03 tháng 11 năm 2004 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về việc triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới;

b) Các quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc trong Quyết định số 27/2007/QĐ-BYT ngày 19 tháng 4 năm 2007 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành lộ trình triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" và nguyên tắc "Thực hành tốt bảo quản thuốc";

c) Các quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc trong Thông tư số 45/2011/TT-BYT ngày 21 tháng 12 năm 2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung một số điều của Quyết định số 1570/2000/QĐ-BYT ngày 22 tháng 5 năm 2000 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc triển khai áp dụng nguyên tắc "Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc"; Quyết định số 2701/2001/QĐ-BYT ngày 29 tháng 6 năm 2001 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc triển khai áp dụng nguyên tắc "Thực hành tốt bảo quản thuốc"; Thông tư số 06/2004/TT-BYT ngày 28 tháng 5 năm 2004 hướng dẫn sản xuất gia công thuốc; Quyết định số 3886/2004/QĐ-BYT ngày 03 tháng 11 năm 2004 của Bộ Y tế về việc triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới; Thông tư số 13/2009/TT-BYT ngày 01 tháng 9 năm 2009 của Bộ Y tế hướng dẫn hoạt động thông tin quảng cáo thuốc; Thông tư số 22/2009/TT-BYT ngày 24 tháng 11 năm 2009 của Bộ Y tế quy định về đăng ký thuốc; Thông tư số 47/2010/TT-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2010 hướng dẫn hoạt động xuất khẩu, nhập khẩu thuốc và bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc;

d) Riêng các quy định về điều kiện chế biến dược liệu trong Thông tư số 03/2016/TT-BYT ngày 21 tháng 01 năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về hoạt động kinh doanh dược liệu được tiếp tục có hiệu lực đến hết ngày 31/12/2020 đối với các trường hợp theo quy định tại khoản 4 Điều 19 Thông tư này;

đ) Quy định: "Nếu cơ sở thử nghiệm không nộp hồ sơ đề nghị đánh giá định kỳ theo quy định thì Bộ Y tế thu hồi Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược của cơ sở thử nghiệm theo quy định tại khoản 2 Điều 40 của Luật Dược" tại khoản 5 Điều 9 Thông tư số 04/2018/TT-BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế ngày 09 tháng 02 năm 2018 quy định về Thực hành tốt phòng thí nghiệm

Điều 18. Điều khoản tham chiếu

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

Điều 19. Điều khoản chuyển tiếp

1. Đối với các cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược có phạm vi sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc hoặc giấy chứng nhận GMP có thời hạn còn hiệu lực, cấp trước ngày Thông tư này có hiệu lực, cơ sở được phép sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc đến hết thời hạn ghi trên giấy chứng nhận.

Trường hợp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược hết thời hạn hiệu lực, cơ sở sản xuất phải tiến hành thủ tục đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược theo quy định của pháp luật.

Trường hợp Giấy chứng nhận GMP hết thời hạn trước, cơ sở sản xuất phải tiến hành thủ tục đề nghị đánh giá duy trì đáp ứng GMP theo quy định tại Chương IV Thông tư này để tiếp tục hoạt động theo quy định.

2. Đối với cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược phạm vi sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc không thời hạn, khi hết thời hạn Giấy chứng nhận GMP, cơ sở phải thực hiện thủ tục để cơ quan tiếp nhận đánh giá việc duy trì đáp ứng GMP và thực hiện các thủ tục có liên quan theo quy định của pháp luật.

3. Đối với hồ sơ đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược hoặc hồ sơ đăng ký đánh giá định kỳ đáp ứng GMP đã được nộp về Cơ quan tiếp nhận trước ngày Thông tư này có hiệu lực, Cơ quan tiếp nhận tiếp tục tiến hành đánh giá cơ sở sản xuất theo tiêu chuẩn GMP được ban hành kèm theo Quyết định số 3886/2004/QĐ-BYT ngày 03 tháng 11 năm 2004 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về việc triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" theo khuyến cáo của WHO hoặc theo quy định tại Thông tư này nếu cơ sở sản xuất đề nghị.

4. Đối với cơ sở kinh doanh dược liệu có hoạt động chế biến dược liệu đã được Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền kiểm tra và công bố trên cổng thông tin điện tử theo quy định tại Thông tư số 03/2016/TT-BYT ngày 21 tháng 01 năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về hoạt động kinh doanh dược liệu thì được tiếp tục

hoạt động đến hết ngày 31 tháng 12 năm 2020. Trước ngày 01/01/2021, cơ sở sản xuất chế biến dược liệu, vị thuốc cổ truyền nộp hồ sơ đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược phạm vi chế biến dược liệu, sản xuất vị thuốc cổ truyền theo quy định tại Điều 5 Thông tư này và áp dụng điều kiện sản xuất theo quy định tại các điều 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 và 20 Thông tư số 03/2016/TT-BYT ngày 21 tháng 01 năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về hoạt động kinh doanh dược liệu. Hồ sơ, quy trình đánh giá, xử lý kết quả đánh giá thực hiện theo quy định tại các điều 5, 6, 7 và 8 Thông tư này.

Điều 20. Trách nhiệm thi hành

1. Cục Quản lý Dược có trách nhiệm:

a) Chủ trì, phối hợp với các đơn vị liên quan tổ chức tuyên truyền phổ biến Thông tư này. Đầu mối biên soạn danh mục đánh giá GMP phù hợp với từng loại hình sản xuất theo nguyên tắc minh bạch, rõ ràng và chính xác để đánh giá, trình Bộ Y tế ban hành, làm cơ sở cho việc triển khai áp dụng GMP tại cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc và việc đánh giá của cơ quan quản lý dược;

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

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

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

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

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

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

b) Tổng hợp và công bố trên Trang Thông tin điện tử của Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền danh sách cơ sở sản xuất trên toàn quốc đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược hoặc Giấy chứng nhận GMP, cập nhật tình

trạng Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược hoặc Giấy chứng nhận GMP, tình trạng đáp ứng GMP và các thông tin khác theo quy định tại khoản 6 Điều 8 Thông tư này theo phạm vi chức năng, nhiệm vụ được giao;

c) Đầu mối hoặc phối hợp với Thanh tra Bộ thực hiện kiểm tra, thanh tra việc tuân thủ đáp ứng GMP và xử lý vi phạm theo thẩm quyền.

3. Sở Y tế có trách nhiệm:

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

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

4. Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh, Viện Kiểm định Quốc gia về vắc xin và sinh phẩm y tế có trách nhiệm tham gia Đoàn đánh giá đáp ứng GMP khi có văn bản đề nghị.

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

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

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

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

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

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG

Trương Quốc Cường

Phụ lục I

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

(Ban hành kèm theo Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

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

Những lưu ý chung

Giải thích thuật ngữ

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

1. Hệ thống chất lượng dược phẩm
2. Thực hành tốt sản xuất dược phẩm
3. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh
4. Đánh giá và thẩm định
5. Khiếu nại
6. Thu hồi sản phẩm
7. Sản xuất, kiểm nghiệm và các hoạt động khác theo hợp đồng
8. Tự thanh tra, thanh tra chất lượng, thanh tra và chấp nhận nhà cung cấp
9. Nhân sự
10. Đào tạo
11. Vệ sinh cá nhân
12. Nhà xưởng
13. Máy móc thiết bị
14. Nguyên vật liệu
15. Hồ sơ tài liệu
16. Thực hành tốt trong sản xuất
17. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng

PHẦN II. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

1. Giới thiệu
2. Quản lý chất lượng
3. Nhân viên
4. Nhà xưởng và phương tiện
5. Thiết bị chế biến
6. Tài liệu và hồ sơ

7. Quản lý nguyên vật liệu
8. Sản xuất và kiểm soát trong quá trình
9. Đóng gói và dán nhãn API và sản phẩm trung gian
10. Bảo quản và phân phối
11. Kiểm tra của phòng thí nghiệm (Kiểm tra chất lượng)
12. Thẩm định
13. Kiểm soát thay đổi
14. Loại bỏ và sử dụng lại nguyên liệu
15. Khiếu nại và thu hồi
16. Nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm phòng thí nghiệm)
17. Các đại lý, môi giới, buôn bán, phân phối, đóng gói lại và dán nhãn lại
18. Hướng dẫn cụ thể về sản xuất API bằng cách nuôi cấy tế bào/lên men
19. API sử dụng trong thử lâm sàng
20. Giải thích thuật ngữ

PHẦN III. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC SINH HỌC

1. Giới thiệu
2. Phạm vi áp dụng
3. Thuật ngữ
4. Các nguyên tắc và lưu ý chung
5. Hệ thống chất lượng dược phẩm và quản lý nguy cơ chất lượng
6. Nhân sự
7. Nguyên liệu đầu
8. Lô chủng và ngân hàng tế bào
9. Nhà xưởng và thiết bị
10. Biện pháp ngăn chặn
11. Phòng sạch
12. Sản xuất
13. Sản xuất theo chiến dịch
14. Dán nhãn
15. Thẩm định
16. Kiểm soát chất lượng
17. Hồ sơ (hồ sơ lô)
18. Sử dụng động vật

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

Những lưu ý chung

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

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

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

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

Giải thích thuật ngữ

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

Hoạt chất dược dụng (API)

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

Chốt gió (Airlock)

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

Người được ủy quyền

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

Lô (hoặc mẻ)

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

Số lô

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

Hồ sơ lô

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

Bán thành phẩm

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

Hiệu chuẩn

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

Khu vực sạch

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

Chuyến hàng (hay đợt giao hàng)

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

Tạp nhiễm

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

Thao tác quan trọng

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

Nhiễm chéo

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

Thành phẩm

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

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

Việc kiểm tra được thực hiện trong quá trình sản xuất nhằm giám sát, và nếu cần, điều chỉnh quy trình để đảm bảo sản phẩm đạt các tiêu chuẩn của nó. Việc

kiểm soát môi trường hoặc trang thiết bị cũng có thể coi là một phần của việc kiểm tra trong quá trình sản xuất.

Sản phẩm trung gian

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

Thuốc tiêm truyền thể tích lớn

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

Sản xuất

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

Nhà sản xuất

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

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

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

Công thức gốc

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

Hồ sơ gốc

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

Đóng gói

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

Nguyên liệu bao gói

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

Dược phẩm

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

Sản xuất

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

Thẩm định (Qualification)

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

Đảm bảo chất lượng

Xem phần 1 (6)

Kiểm tra chất lượng

Xem phần 1 (6)

Bộ phận chất lượng (Quality unit(s)):

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

Biệt trữ

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

Đối chiếu (reconciliation)

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

Phục hồi

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

Tái xử lý

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

Tái chế

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

Khu vực khép kín

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

Tiêu chuẩn

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

Quy trình thao tác chuẩn (SOP)

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

Nguyên liệu ban đầu

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

Thẩm định (validation)

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

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

Trong công nghiệp dược nói chung, quản lý chất lượng được xác định là một phần trong chức năng quản lý nhằm thiết lập và thực hiện "chính sách chất lượng", là dự định và định hướng tổng thể của cơ sở đối với vấn đề chất lượng, đã được giới chức lãnh đạo cao nhất của cơ sở chính thức chấp nhận và công bố. Những yếu tố cơ bản trong quản lý chất lượng gồm có:

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

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

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

1. Hệ thống chất lượng dược phẩm

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

m) Sản phẩm và quá trình sản xuất, kiểm tra chất lượng phải được theo dõi, và kết quả theo dõi phải được xem xét trong xuất xưởng lô, trong việc điều tra các sai

lệch và nhằm đưa ra các hành động phòng ngừa để tránh các sai lệch có thể xảy ra trong tương lai;

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

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

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

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

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

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

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

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

Quản lý rủi ro về chất lượng

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

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

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

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

Rà soát chất lượng sản phẩm

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Thực hành tốt sản xuất dược phẩm

2.1. Thực hành tốt sản xuất là một phần của quản lý chất lượng nhằm đảm bảo sản phẩm được sản xuất một cách ổn định và được kiểm soát theo đúng các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng cũng như theo đúng các quy định của giấy phép lưu hành, giấy phép thử lâm sàng hay tiêu chuẩn của sản phẩm.

Thực hành tốt sản xuất (GMP) liên quan đến cả sản xuất và kiểm tra chất lượng. Thực hành tốt sản xuất (GMP) trước hết hướng tới việc quản lý và giảm thiểu các nguy cơ nội tại vốn có trong sản xuất dược phẩm để đảm bảo thuốc đạt chất lượng, an toàn và hiệu quả. Thực hiện theo GMP đòi hỏi:

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

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

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

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

(ii) nhà xưởng và không gian phù hợp;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh

3.1. Phải thực hiện các yêu cầu vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân ở mức cao trong mọi khía cạnh của quá trình sản xuất thuốc. Phạm vi thực hiện các yêu cầu vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân bao gồm nhân viên, nhà xưởng, thiết bị và dụng cụ, nguyên vật liệu sản xuất và bao gói, sản phẩm dùng để làm vệ sinh và tẩy trùng, và bất kỳ thứ gì có thể trở thành nguồn gây tạp nhiễm đối với sản phẩm. Phải tiến hành loại bỏ những nguồn gây tạp nhiễm tiềm tàng thông qua một chương trình tổng thể về vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân. (Về *vệ sinh cá nhân* xem phần 11, và *vệ sinh nhà xưởng* xem phần 12, "Nhà xưởng").

4. Đánh giá và thẩm định

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. Khiếu nại

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Thu hồi sản phẩm

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quy định chung

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

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

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

Bên hợp đồng

7.5. Hệ thống chất lượng dược phẩm của bên giao hợp đồng phải có quy định việc kiểm tra và giám sát các hoạt động thuê ngoài. Bên giao hợp đồng phải chịu

trách nhiệm đánh giá tính hợp pháp, mức độ phù hợp và năng lực bên nhận hợp đồng để đảm bảo thực hiện thành công các công việc hoặc thử nghiệm được yêu cầu, để phê duyệt các hoạt động theo hợp đồng, và để đảm bảo bằng cách thông qua hợp đồng rằng các nguyên tắc GMP kết hợp với việc quản lý rủi ro về chất lượng đã được tuân thủ.

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

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

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

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

Bên nhận hợp đồng

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

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

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

Hợp đồng

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

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

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

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

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

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

7.19. Bản hợp đồng phải mô tả việc xử lý nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm bị loại bỏ. Cũng phải mô tả quy trình được

thực hiện trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng cho thấy sản phẩm được kiểm nghiệm phải bị loại bỏ.

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

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

Những mục tự thanh tra

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

a) Nhân viên;

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

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

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

e) Máy móc thiết bị;

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

g) Kiểm tra chất lượng;

h) Hồ sơ tài liệu;

i) Vệ sinh và điều kiện vệ sinh;

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

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

l) Quy trình thu hồi

m) Xử lý khiếu nại;

n) Kiểm soát nhãn;

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

Nhóm tự thanh tra

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

Tần suất tự thanh tra

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

Báo cáo tự thanh tra

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

a) kết quả tự thanh tra;

b) đánh giá và kết luận;

c) khuyến nghị các biện pháp khắc phục.

Hành động sau thanh tra

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

Thanh tra về chất lượng

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

Thanh tra và chấp nhận nhà cung cấp

8.8. Cán bộ chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng có trách nhiệm phối hợp với các bộ phận chức năng có liên quan trong việc đánh giá, chấp nhận những nhà

cung cấp, mà những nhà cung cấp này có thể cung ứng một cách tin cậy các nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói đạt tiêu chuẩn quy định.

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

9. Nhân sự

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

Quy định chung

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

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

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

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

Nhân sự chủ chốt

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

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

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

b) Kỹ thuật/Công nghệ hóa học;

c) Vi sinh;

d) Khoa học và công nghệ về dược;

e) Dược lý và độc chất học;

f) Sinh lý học;

g) Các khoa học khác có liên quan.

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

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

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

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

c) Vệ sinh nhà máy;

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

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

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

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

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

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

j) Lưu giữ hồ sơ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

b) Đánh giá hồ sơ lô sản xuất;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

l) Tham gia các chương trình thẩm định.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e) Bất kỳ thay đổi đã định trước hoặc sai lệch nào trong sản xuất hoặc trong kiểm tra chất lượng đều phải báo cáo theo một hệ thống báo cáo được xác lập

trước khi cho xuất bất kỳ sản phẩm nào. Những thay đổi như vậy có thể phải thông báo, và phải được phê duyệt bởi cơ quan quản lý dược;

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

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

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

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

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

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

10. Đào tạo

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

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

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

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

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

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

11. Vệ sinh cá nhân

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

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

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

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

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

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

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

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

12. Nhà xưởng

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

Quy định chung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Khu phụ

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

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

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

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

Khu vực bảo quản

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

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

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

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

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

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

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

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

Khu vực cân

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

Khu vực sản xuất

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

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

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

12.27. Ở những nơi nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói trực tiếp và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, bề mặt bên trong

(của tường, sàn và trần nhà) phải nhẵn và không có kẽ nứt cũng như chỗ nối hở, không được sinh ra các hạt tiểu phân và phải cho phép làm vệ sinh, và tẩy trùng nếu cần, một cách dễ dàng và có hiệu quả.

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

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

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

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

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

Khu vực kiểm tra chất lượng

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

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

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

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

13. Máy móc thiết bị

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14. Nguyên vật liệu

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

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

Quy định chung

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

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

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

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

Nguyên liệu ban đầu

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

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

quy trình khiếu nại và loại bỏ, đều được nhất trí bằng hợp đồng giữa nhà sản xuất và nhà cung cấp.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nguyên liệu bao gói

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

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

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

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

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

Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

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

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

Thành phẩm

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

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

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

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

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

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

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

Sản phẩm thu hồi

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

Hàng hóa bị trả về

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

Thuốc thử và môi trường nuôi cấy

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

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

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

Chuẩn đối chiếu

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

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

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

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

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

a) tên chất chuẩn;

b) số lô/mẻ hoặc số kiểm soát;

c) ngày pha chế;

d) tuổi thọ;

e) hoạt lực;

f) điều kiện bảo quản

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

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

Nguyên vật liệu phế thải

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

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

Những vấn đề khác

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

15. Hồ sơ tài liệu

15.1. *Nguyên tắc*. Hồ sơ tài liệu tốt là một phần thiết yếu của hệ thống đảm bảo chất lượng và vì thế, phải có hồ sơ tài liệu cho mọi khía cạnh của GMP. Mục đích của hồ sơ tài liệu là để xác định các tiêu chuẩn và quy trình cho tất cả các nguyên vật liệu, phương pháp sản xuất và kiểm tra chất lượng; để đảm bảo tất cả nhân sự liên quan đến nhà máy đều hiểu phải làm gì vào lúc nào; đảm bảo những người được 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 truy suất thông tin được và cung cấp dữ liệu cũng như đầu mối để tiến hành điều tra. Hồ sơ tài liệu đảm bảo có số liệu cần thiết cho việc thẩm định, rà soát và phân tích thống kê. Việc thiết kế và sử dụng hồ sơ tài liệu tuỳ thuộc vào nhà sản xuất. Trong một số trường hợp một vài hoặc toàn bộ các tài liệu mô tả dưới đây được gộp chung với nhau, nhưng thường chúng được tách riêng.

Quy định chung

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

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

15.4. Hồ sơ tài liệu phải có nội dung rõ ràng: nêu rõ tiêu đề, bản chất và mục đích của hồ sơ. Phải trình bày có trật tự và dễ kiểm tra. Những tài liệu sao chụp

phải rõ ràng và dễ đọc. Không được có sai sót trong quá trình sao chụpcác tài liệu gốc để có tài liệu làm việc

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

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

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

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

15.9. Số liệu (và hồ sơ phải lưu giữ) có thể được ghi lại bằng hệ thống xử lý số liệu điện tử hoặc ảnh hoặc các phương tiện đáng tin cậy khác. Phải có công thức gốc và quy trình thao tác chuẩn chi tiết liên quan đến hệ thống đang sử dụng và phải kiểm tra độ chính xác của số liệu. Nếu hồ sơ tài liệu được xử lý bằng phương pháp xử lý số liệu điện tử, chỉ có người được ủy quyền mới được phép nhập hoặc thay đổi số liệu trong máy tính, và luôn phải có một hồ sơ ghi lại các thay đổi hay xóa bỏ đó. Phải hạn chế truy cập bằng cách sử dụng mật khẩu hoặc các biện pháp khác và việc nhập các số liệu quan trọng phải được kiểm tra một cách độc lập. Hồ sơ lô được lưu trên máy tính phải được bảo vệ bằng cách sao lại sang băng từ, vi phim, in ra giấy, hoặc các biện pháp khác. Điều đặc biệt quan trọng là trong thời gian lưu giữ, số liệu phải luôn sẵn sàng khi phải truy cập.

Những hồ sơ, tài liệu cần thiết

Nhãn

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

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

a) Tên sản phẩm;

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

c) Số lô do nhà sản xuất đặt;

d) Ngày hết hạn ở dạng không mã hóa;

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

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

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

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

Tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm

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

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

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

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

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

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

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

a) tên được đặt (nếu có thể nêu cả tên INN) và mã số nội bộ;

b) tham chiếu đến chuyên luận của dược điển, nếu có

c) các yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép.

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

a) nhà cung cấp và nhà sản xuất gốc của nguyên vật liệu;

b) một mẫu bao bì có in ấn;

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

d) điều kiện bảo quản và những điểm cần thận trọng;

e) thời hạn bảo quản tối đa trước khi thử nghiệm lại.

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

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

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

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

Tiêu chuẩn thành phẩm

15.21. Tiêu chuẩn thành phẩm phải có:

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

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

c) công thức hoặc tham chiếu đến công thức;

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

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

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

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

h) tuổi thọ.

Công thức gốc

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

15.23. Công thức gốc phải có:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

j) những điều phải đặc biệt thận trọng.

Hướng dẫn đóng gói

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

a) tên sản phẩm;

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

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

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

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

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

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

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

Hồ sơ chế biến lô

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

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

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

a) tên sản phẩm;

b) số lô đang sản xuất;

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

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

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

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

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

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

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

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

Hồ sơ đóng gói lô

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ ghi chép

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

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

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

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

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

e) Kiểm soát điều kiện môi trường;

f) Việc kiểm soát động vật gây hại;

g) Khiếu nại;

h) Thu hồi;

i) Những trường hợp bị trả lại.

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

15.33. Hồ sơ nhận hàng phải có:

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

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

c) ngày nhận;

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

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

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

g) số lô quy định sau khi nhận;

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

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

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

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

15.37. Hướng dẫn lấy mẫu phải có:

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

b) dụng cụ lấy mẫu;

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

d) lượng mẫu phải lấy;

e) hướng dẫn việc chia nhỏ mẫu khi cần thiết;

f) loại bao bì dùng đựng mẫu, bao bì này dùng cho lấy mẫu vô trùng hay lấy mẫu thông thường và việc dán nhãn;

g) bất kỳ thận trọng đặc biệt phải lưu ý, đặc biệt đối với việc lấy mẫu nguyên vật liệu vô trùng hay độc hại.

15.38. Phải có quy trình thao tác chuẩn mô tả chi tiết hệ thống đánh số lô (mẻ), mục đích là để đảm bảo mỗi lô sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hay thành phẩm đều được nhận dạng bằng một số đặc trưng riêng.

15.39. Quy trình thao tác chuẩn cho việc đánh số lô áp dụng cho công đoạn chế biến và công đoạn đóng gói tương ứng phải liên quan đến nhau.

15.40. Quy trình thao tác chuẩn cho việc đánh số lô phải đảm bảo không sử dụng trùng lặp cùng một số lô; điều này áp dụng cho cả việc tái chế;

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

15.42. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc thử nghiệm nguyên vật liệu và sản phẩm ở mỗi công đoạn khác nhau trong quá trình sản xuất, trong đó mô tả phương pháp và thiết bị sử dụng. Phải ghi lại cả các phép thử đã tiến hành.

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

a) tên nguyên vật liệu hay sản phẩm và dạng bào chế, nếu thích hợp;

b) số lô và nhà sản xuất và/hoặc nhà cung cấp, nếu thích hợp;

c) tham chiếu tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm liên quan;

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

e) ngày và số tham chiếu của thử nghiệm;

f) chữ ký tắt của người thực hiện phép thử;

g) ngày tháng và chữ ký tắt của người xác minh phép thử và tính toán, nếu thích hợp;

h) một tuyên bố rõ ràng cho đạt hoặc loại (hoặc các quyết định khác về tình trạng) và ngày tháng và chữ ký của người được giao trách nhiệm.

15.44. Phải có quy trình duyệt xuất hoặc loại bằng văn bản đối với nguyên vật liệu và sản phẩm, đặc biệt đối với việc xuất thành phẩm ra thị trường của người được ủy quyền.

15.45. Phải lưu giữ hồ sơ sổ sách về việc phân phối mỗi lô sản phẩm theo trật tự, ví dụ để tạo điều kiện cho việc thu hồi lô sản phẩm khi phải.

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

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

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

16. Thực hành tốt trong sản xuất

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

Quy định chung

16.2. Việc xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm, ví dụ như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói, và phân phối đều phải thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và được ghi chép lại nếu cần thiết.

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

16.4. Phải tiến hành kiểm tra về sản lượng và đối chiếu số lượng khi phải để đảm bảo không có sự khác biệt so với giới hạn cho phép.

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

16.6. Trong suốt thời gian chế biến, tất cả nguyên vật liệu, bao bì đựng bán thành phẩm, những máy móc thiết bị chính, và nếu được cả các phòng và dây chuyền đóng gói đang được sử dụng đều phải được dán nhãn hoặc nếu không phải có ký hiệu nhận dạng ghi tên sản phẩm hoặc nguyên vật liệu đang được chế biến, nồng độ (nếu thích hợp), và số lô. Nếu được nên nêu cả công đoạn sản xuất. Trong một số trường hợp có thể cũng phải ghi lại tên của sản phẩm được chế biến trước đó.

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

16.8. Thông thường, những sản phẩm không phải là thuốc không được sản xuất ở cùng khu vực hoặc trên cùng máy móc thiết bị dùng để sản xuất dược phẩm.

16.9. Các biện pháp kiểm tra trong quá trình sản xuất thường được thực hiện trong khu vực sản xuất. Việc thực hiện các kiểm tra này không được có ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm đang chế biến hoặc sản phẩm khác (ví dụ gây nhiễm chéo hay lẫn lộn)

Đề phòng nhiễm chéo và nhiễm khuẩn trong sản xuất

16.10. Khi nguyên vật liệu và sản phẩm khô được sử dụng trong sản xuất, phải đặc biệt thận trọng tránh tạo ra và phân tán bụi. Phải có thiết bị và biện pháp kiểm soát không khí thích hợp (ví dụ khí cấp và khí thải phải đạt chất lượng phù hợp)

16.11. Phải tránh để một nguyên liệu ban đầu hoặc một sản phẩm nhiễm vào một nguyên liệu hay sản phẩm khác. Nguy cơ nhiễm chéo vô tình này có thể xảy ra

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

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

a) sản xuất ở các khu vực khép kín và riêng biệt (có thể cần thiết cho những sản phẩm như penicillin, vaccine sống, các chế phẩm vi khuẩn sống và một số sinh phẩm khác);

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

c) có các chốt gió, chênh lệch áp suất, hệ thống cấp và thải không khí phù hợp;

d) hạn chế tối đa nguy cơ tạp nhiễm gây ra do sự tái tuần hoàn hoặc tái lưu của không khí không qua xử lý hoặc xử lý chưa đảm bảo;

e) mặc trang phục bảo hộ ở những khu vực chế biến các sản phẩm; hoặc nguyên liệu;

f) sử dụng các quy trình làm vệ sinh và khử trùng đã được đánh giá về hiệu quả;

g) sử dụng một "hệ thống khép kín" trong sản xuất;

h) kiểm tra dư chất;

i) sử dụng nhãn ghi tình trạng sạch trên máy móc.

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

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

Thao tác chế biến

16.15. Trước khi bắt đầu bất kỳ thao tác chế biến nào, phải tiến hành các bước đảm bảo là khu vực làm việc và máy móc thiết bị được sạch và không có bất kỳ

nguyên liệu ban đầu, sản phẩm, sản phẩm dư, nhãn hoặc tài liệu không cần thiết cho thao tác sắp diễn ra.

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

16.17. Phải có, phương tiện chỉ ra những sai sót của máy móc hoặc dịch vụ cấp cho máy móc (ví dụ nước, khí). Máy móc bị hỏng phải ngừng sử dụng cho tới khi hư hỏng được khắc phục. Sau khi sử dụng, máy móc thiết bị sản xuất phải được làm vệ sinh ngay theo các quy trình chi tiết bằng văn bản và bảo quản ở điều kiện sạch và khô trong khu vực riêng biệt sao cho tránh bị tạp nhiễm.

16.18. Giới hạn thời gian bảo quản máy móc thiết bị từ sau khi làm vệ sinh đến trước khi sử dụng phải được nêu rõ và dựa trên số liệu rõ ràng.

16.19. Bao bì để đóng thuốc phải được làm sạch trước khi đóng thuốc. Phải chú ý tránh và loại sạch mọi yếu tố gây tạp nhiễm, ví dụ như mảnh vỡ của thủy tinh, hoặc các mảnh kim loại.

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

16.21. Phải kiểm tra để đảm bảo rằng các ống dẫn và các bộ phận thiết bị sử dụng để chuyển sản phẩm từ khu vực này sang khu vực kia được tiếp nối đúng cách.

16.22. Ống dẫn nước cất hoặc nước khử i-on và các đường ống nước khác, nếu có, phải được làm vệ sinh và bảo quản theo đúng quy trình thao tác bằng văn bản trong đó nêu chi tiết các giới hạn về vi sinh vật và biện pháp phải tiến hành khi giới hạn này không đạt.

16.23. Máy móc và dụng cụ đo lường, cân, ghi chép, và kiểm soát phải được bảo dưỡng và hiệu chuẩn theo định kỳ nhất định và việc bảo dưỡng, hiệu chuẩn phải được lưu hồ sơ. Để đảm bảo máy móc thiết bị hoạt động đạt yêu cầu, phải kiểm tra khả năng thực hiện thử nghiệm của dụng cụ hàng ngày hoặc trước khi dùng. Phải nêu rõ ngày hiệu chuẩn và bảo dưỡng và ngày phải hiệu chuẩn lại, tốt nhất là ghi ngay trên nhãn dán trên thiết bị.

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

Thao tác đóng gói

16.25. Khi đang lên chương trình cho các thao tác đóng gói, phải đặc biệt chú ý giảm tối đa nguy cơ gây nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc bị tráo đổi. Các sản phẩm khác nhau không nên được đóng gói trong những khu vực gần nhau, trừ khi có vách ngăn cơ học hoặc một hệ thống ngăn cách nào khác có mức đảm bảo tương đương.

16.26. Trước khi bắt đầu thao tác đóng gói, phải có các bước kiểm tra để đảm bảo là khu vực làm việc, dây chuyền đóng gói, máy in, và các máy móc thiết bị khác đã sạch và không có sản phẩm, nguyên vật liệu hay tài liệu dùng trước đó mà không phải cho thao tác hiện thời. Việc dọn quang dây chuyền phải tiến hành theo đúng quy trình phù hợp và danh mục kiểm tra, và phải được lưu hồ sơ.

16.27. Tên và số lô của sản phẩm đang được xử lý trên dây chuyền phải được treo ở mỗi vị trí hoặc dây chuyền đóng gói.

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

16.29. Phải kiểm tra và ghi lại tính chính xác khi in ấn (ví dụ in mã số và ngày hết hạn) được thực hiện riêng biệt hoặc trong khi đóng gói. Phải chú ý việc in bằng tay, phải kiểm tra lại theo định kỳ phù hợp.

16.30. Phải đặc biệt thận trọng khi dùng nhãn đã cắt rời và khi thực hiện in đè ở ngoài dây chuyền và trong các thao tác đóng gói tay. Thường nên sử dụng cuộn nhãn cắt khi dán để tránh lẫn lộn. Dùng phương pháp kiểm tra nhãn bằng thiết bị điện tử tự động ngay trên dây chuyền sẽ giúp ích trong việc ngăn ngừa lẫn lộn, nhưng phải kiểm tra để đảm bảo rằng máy đọc mã, máy đếm nhãn hoặc các thiết bị điện tử tương tự khác hoạt động chính xác. Khi nhãn được dán bằng tay, phải thực hiện các kiểm tra trong quá trình thường xuyên hơn.

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

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

a) hình thức chung của bao gói;

b) xem việc đóng gói có hoàn thiện không;

c) xem có dùng đúng sản phẩm và bao gói không;

d) xem việc in đè có đúng không;

e) máy giám sát trên dây chuyền có hoạt động chính xác không.

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

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

16.34. Những khác biệt có ý nghĩa hoặc bất thường trong việc đối chiếu lượng bán thành phẩm chờ đóng gói và bao bì in sẵn, với số lượng đơn vị thành phẩm, phải được điều tra, cân nhắc thỏa đáng và ghi hồ sơ trước khi cho xuất lô.

16.35. Khi hoàn thành thao tác đóng gói, mọi nguyên liệu bao gói đã in số lô mà chưa dùng đến đều phải hủy, việc hủy bỏ phải được ghi hồ sơ. Nếu bao bì in sẵn chưa có số lô được trả về thì phải theo một quy trình trong đó quy định rõ các kiểm tra phải thực hiện trước khi trả lại nguyên vật liệu chưa dùng về kho.

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

17. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng

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

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

17.3. Mỗi nhà sản xuất (chủ sở hữu giấy phép sản xuất) đều phải có bộ phận kiểm tra chất lượng. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải độc lập với các bộ phận khác và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ và kinh nghiệm phù hợp, người này có thể điều hành một hoặc nhiều phòng thí nghiệm. Phải có đủ nguồn lực để đảm bảo rằng mọi biện pháp về kiểm tra chất lượng đều được thực hiện có hiệu quả và đáng tin cậy. Các yêu cầu cơ bản đối với kiểm tra chất lượng như sau:

a) Phải có đủ cơ sở trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt để thực hiện việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, và nếu phải để theo dõi điều kiện môi trường vì mục đích tuân thủ nguyên tắc GMP;

b) Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải được thực hiện bằng các phương pháp và do những nhân viên được bộ phận kiểm ra chất lượng phê duyệt;

c) Phải thực hiện việc đánh giá và thẩm định;

d) Phải lập hồ sơ (bằng tay và/hoặc bằng thiết bị ghi chép) để chứng minh rằng tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và thử nghiệm cần thiết đều đã thực sự được tiến hành, và bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đều đã được ghi đầy đủ vào hồ sơ và được điều tra;

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

f) Phải ghi lại kết quả kiểm tra và thử nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các nguyên vật liệu và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm; việc đánh giá sản phẩm phải bao gồm cả việc rà soát và đánh giá các hồ sơ tài liệu về sản xuất có liên quan, đánh giá những sai lệch so với quy trình đã định;

g) Phải lưu giữ đủ lượng mẫu nguyên liệu ban đầu và thành phẩm để có thể kiểm nghiệm sản phẩm sau này nếu cần thiết; mẫu lưu phải được giữ trong bao bì cuối trừ khi bao bì ngoài có kích cỡ đặc biệt lớn. Trong trường hợp này có thể sử dụng bao bì tương đương với hệ thống đóng gói đang được lưu hành trên thị trường.

17.4. Các trách nhiệm khác của QC bao gồm:

a) Xây dựng, thẩm định và áp dụng tất cả các quy trình kiểm tra chất lượng

b) Đánh giá, duy trì và bảo quản chất chuẩn

c) Đảm bảo việc ghi nhãn chính xác cho bao bì chứa nguyên vật liệu và sản phẩm

d) Đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của hoạt chất và sản phẩm

e) Tham gia điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng sản phẩm

f) Tham gia giám sát môi trường

g) Tham gia vào chương trình QRM (Quản lý rủi ro)

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

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

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

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

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

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

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

17.10. Dụng cụ lấy mẫu phải được làm vệ sinh và nếu phải được vô trùng trước và sau mỗi lần sử dụng; dụng cụ lấy mẫu phải được bảo quản riêng không cùng chỗ với các thiết bị kiểm nghiệm khác.

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

a) tên nguyên vật liệu được lấy mẫu;

b) số lô hoặc mẻ;

c) số của thùng hàng từ đó mẫu được lấy;

d) số mẫu lấy;

e) chữ ký của người lấy mẫu; và

f) ngày lấy mẫu.

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

Yêu cầu thử nghiệm

Nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói

17.13. Trước khi cho xuất một nguyên liệu ban đầu hay nguyên vật liệu bao gói cho sử dụng, trưởng phòng kiểm tra chất lượng phải đảm bảo rằng nguyên vật

liệu đó đã được thử nghiệm đạt tiêu chuẩn về định tính, nồng độ, độ tinh khiết và các chỉ tiêu chất lượng khác.

17.14. Mỗi thùng hàng nguyên liệu ban đầu phải được lấy mẫu để kiểm tra định tính (xem thêm khoản 14.14). Có thể chấp thuận việc chỉ lấy mẫu một tỷ lệ nhất định các thùng chứa nếu như đã thiết lập một quy trình đã thẩm định nhằm đảm bảo rằng không có thùng chứa nguyên liệu ban đầu đơn lẻ nào có thể bị dán nhãn không đúng. Việc thẩm định này phải chú ý đến ít nhất các khía cạnh sau:

- Bản chất và uy tín của nhà sản xuất và nhà cung cấp và hiểu biết của họ về các yêu cầu của GMP;

- Hệ thống đảm bảo chất lượng của nhà sản xuất nguyên liệu ban đầu;

- Các điều kiện cơ sở sản xuất tại đó nguyên liệu ban đầu được sản xuất và kiểm tra chất lượng;

- Tính chất của nguyên liệu ban đầu và các sản phẩm dược phẩm được sản xuất từ nguyên liệu đó;

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

- Nguyên liệu ban đầu được cung cấp từ một nhà sản xuất hoặc nhà máy sản xuất duy nhất một sản phẩm; hoặc

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

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

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

- Nguyên liệu ban đầu dùng cho các dạng thuốc tiêm;

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

17.16. Thay vì nhà sản xuất tiến hành toàn bộ các thử nghiệm, có thể chấp nhận phiếu thử nghiệm của nhà cung cấp, với điều kiện là nhà sản xuất phải xác định được độ tin cậy của các kiểm nghiệm của nhà cung cấp thông qua việc thẩm

định kết quả kiểm nghiệm của nhà cung cấp theo định kỳ phù hợp (xem khoản 8.8 và 8.9) và thông qua việc kiểm tra cơ sở thực tế để đánh giá năng lực của nhà cung cấp. (Điều này không ảnh hưởng tới khoản 17.15). Phiếu kiểm nghiệm phải là bản gốc (không phải bản chụp) hoặc nếu không thì phải đảm về tính pháp lý của chúng. Phiếu kiểm nghiệm ít nhất phải có các thông tin sau (7):

a) đặc điểm nhận dạng (tên và địa chỉ) của nhà cung cấp đã cấp phiếu;

b) chữ ký của cán bộ có thẩm quyền, và công bố về năng lực của người đó;

c) tên của nguyên vật liệu được kiểm nghiệm;

d) số lô của nguyên vật liệu được kiểm nghiệm;

e) tiêu chuẩn và phương pháp sử dụng;

f) kết quả kiểm nghiệm;

g) ngày kiểm nghiệm;

Kiểm tra trong quá trình sản xuất

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

Thành phẩm

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

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

Xem xét hồ sơ lô

17.20. Hồ sơ kiểm nghiệm phải được xem xét, việc này là một hoạt động nằm trong quy trình phê duyệt để xuất lô sản phẩm. Bất kỳ sai lệch hoặc không đáp ứng tiêu chuẩn nào của lô đó cũng phải được điều tra thấu đáo. Nếu phải việc điều tra phải mở rộng sang các lô khác của cùng sản phẩm và cả các sản phẩm khác có thể có liên quan đến sự sai hỏng hoặc thiếu sót đó. Phải lập hồ sơ điều tra trong đó có nêu kết luận và biện pháp tiếp theo.

17.21. Mẫu lưu của mỗi lô thành phẩm phải được lưu giữ cho tới sau khi hết hạn sử dụng ít nhất một năm. Thành phẩm thường phải được lưu trong bao bì ngoài và bảo quản trong điều kiện khuyến cáo. Nếu bao bì ngoài đặc biệt lớn, có thể lưu mẫu nhỏ hơn trong các bao bì phù hợp. Mẫu lưu của hoạt chất phải được lưu giữ cho tới ít nhất một năm sau khi hết hạn sử dụng của thành phẩm tương ứng.

Các nguyên liệu ban đầu khác (không phải là dung môi, khí và nước), phải được lưu tối thiểu hai năm nếu độ ổn định của chúng cho phép. Mẫu lưu của nguyên liệu và sản phẩm phải đủ cho ít nhất hai lần kiểm nghiệm lại đầy đủ tất cả các chỉ tiêu.

Nghiên cứu độ ổn định

17.22. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải đánh giá chất lượng và độ ổn định của thành phẩm dược và nếu phải thì của cả nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian.

17.23. Bộ phận kiểm tra chất lượng cần thiết lập được ngày hết hạn và các tiêu chuẩn về tuổi thọ dựa trên cơ sở các thử nghiệm về độ ổn định liên quan đến điều kiện bảo quản.

17.24. Phải xây dựng và thực hiện một chương trình bằng văn bản cho việc xác định độ ổn định lâu dài, chương trình phải có các yếu tố như:

a) mô tả đầy đủ về thuốc được nghiên cứu độ ổn định;

b) bộ tiêu chí thử nghiệm đầy đủ và phương pháp thử nghiệm, có mô tả tất cả phép thử về hoạt lực, độ tinh khiết, các đặc tính vật lý và các dẫn chứng có trong hồ sơ tài liệu cho thấy những thử nghiệm này chứng minh được độ ổn định;

c) quy định có đủ số lượng lô nghiên cứu;

d) lịch thử nghiệm cho mỗi thuốc;

e) quy định điều kiện bảo quản đặc biệt;

f) quy định việc lưu đủ mẫu; và

g) tóm tắt tất cả các số liệu thu được, kể cả việc đánh giá và kết luận nghiên cứu.

17.25. Độ ổn định phải được xác định trước khi cho lưu hành sản phẩm và sau khi có những thay đổi đáng kể đối với quy trình sản xuất, máy móc thiết bị, nguyên vật liệu bao gói...

(Xem tiếp Công báo số 41 + 42)

VĂN PHÒNG CHÍNH PHỦ XUẤT BẢN

Địa chỉ:	Số 1, Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội
Điện thoại liên hệ:	
- Nội dung:	080.44417; Fax: 080.44517
- Phát hành:	080.48543
Email:	congbao@chinhphu.vn
Website:	http://congbao.chinhphu.vn
In tại:	Xí nghiệp Bản đồ 1- Bộ Quốc phòng

Giá: 10.000 đồng