Ký bởi: Cổng Thông tin điện tử Chính phủ
Email: thongtinchinhphu@chinhphu.vn
Cơ quan: Văn phòng Chính phủ
Thời gian ký: 28.01.2019 15:33:48 +07:00

VĂN BẢN QUY PHẠM PHÁP LUẬT

BỘ Y TẾ

Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc

(Tiếp theo Công báo số 47 + 48)

Phụ lục VI
CÁC NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỔ TRUYỀN
(Ban hành kèm theo Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

PHẦN II
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỔ TRUYỀN CÓ DẠNG BÀO CHẾ HIỆN ĐẠI

Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền có dạng bào chế hiện đại thì phải triển áp dụng các tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc cổ truyền theo các nguyên tắc sau:

Chương I
HỆ THỐNG CHẤT LƯỢNG

1.1. Nguyên tắc

1.1.1. Cơ sở sản xuất thuốc phải chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm và phải đảm bảo rằng sản phẩm đáp ứng mục đích sử dụng, theo đúng quy định của giấy phép lưu hành và tránh mọi nguy cơ cho người sử dụng khi sử dụng sản phẩm không an toàn, kém chất lượng hoặc kém hiệu quả. Việc đạt được mục tiêu chất lượng này là trách nhiệm của Ban lãnh đạo của doanh nghiệp, đòi hỏi sự tham gia và cam kết của nhân viên ở nhiều phòng ban khác nhau và ở tất cả các cấp trong doanh nghiệp, kể cả các nhà cung cấp và nhà phân phối của doanh nghiệp. Ban lãnh đạo có trách nhiệm cao nhất cho việc đảm bảo có sẵn hệ thống chất lượng

dược phẩm hiệu quả, nguồn nhân lực phù hợp, với vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền được quy định, thông báo và áp dụng trong toàn bộ tổ chức.

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

1.1.3. Thực hành tốt sản xuất áp dụng đối với tất cả các giai đoạn của vòng đời sản phẩm (life cycle) từ sản xuất các sản phẩm nghiên cứu, chuyển giao công nghệ, sản xuất thương mại cho đến khi ngừng sản xuất sản phẩm. Hệ thống chất lượng dược phẩm có thể mở rộng 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 phải có đủ nguồn lực, được duy trì liên tục, bao gồm cả việc được đảm bảo có đủ nhân viên có năng lực, nhà xưởng, trang thiết bị và cơ sở vật chất phù hợp.

1.2. Hệ thống chất lượng

1.2.1. Hoạt động quản lý chất lượng phải được xác định là một phần trong chức năng quản lý, đóng vai trò thiết lập và thực hiện chính sách chất lượng, là dự định và định hướng tổng thể của cơ sở đối với vấn đề chất lượng và phải được phê duyệt bởi người lãnh đạo cao nhất của cơ sở. Những yếu tố cơ bản trong quản lý chất lượng gồm có:

a) 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;

b) Các hoạt động có tính hệ thống cần thiết để đảm bảo sản phẩm sẽ đáp ứng các yêu cầu nhất định về chất lượng.

1.2.2. Hệ thống chất lượng phù hợp cho sản xuất thuốc cổ truyền phải đảm bảo:

a) Việc sản xuất sản phẩm đạt được thông qua quá trình thiết kế, thẩm định, lập kế hoạch, thực hiện, duy trì và cải tiến liên tục hệ thống cho phép cung cấp ổn định các sản phẩm đạt chất lượng theo quy định;

b) Kiến thức về sản phẩm và quá trình phải được quản lý xuyên suốt vòng đời sản phẩm;

c) Sản phẩm phải được thiết kế và phát triển theo cách thức nhằm đảm bảo đáp ứng được các yêu cầu của GMP và các nguyên tắc có liên quan khác.

d) Các thao tác sản xuất, kiểm tra chất lượng và các yêu cầu của GMP phải được mô tả rõ ràng dưới dạng văn bản và phải được thông qua để áp dụng;

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

f) Có các kế hoạch cho sản xuất, cung ứng, sử dụng đúng loại nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói, lựa chọn và đánh giá nhà cung cấp để khẳng định rằng mỗi lần cung cấp đều đúng loại nguyên liệu từ nhà cung cấp đã được phê duyệt;

g) Tất cả các bước kiểm tra cần thiết đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và sản phẩm chờ đóng gói, cũng như kiểm tra khác 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 xác định;

i) Sản phẩm không được bán hay cung cấp trước khi người được ủy quyền 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 các biện pháp để đảm bảo việc quản lý các hoạt động thuê bên ngoài;

k) Có các biện pháp thỏa đáng để đảm bảo sản phẩm được bảo quản, phân phối và sau đó là quản lý/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 kiểm tra về chất lượng để thường xuyên đánh giá hiệu quả và tính phù hợp của hệ thống quản lý chất lượng;

m) Sản phẩm và các quá trình phải được theo dõi, kết quả của hoạt động theo dõi phải được được xem xét trong quá trình xuất xưởng lô, trong việc điều tra các sai lệch, cùng với việc xem xét đưa ra các hành động phòng ngừa để tránh các sai lệch có thể xảy ra trong tương lai;

n) Phải đặt ra kế hoạch cho việc đánh giá và phê duyệt trước khi thực hiện các thay đổi đã định trước, lưu ý việc thông báo cho cơ quan quản lý. Sau khi thực hiện bất kỳ sự thay đổi nào, phải đánh giá để đảm bảo rằng mục tiêu chất lượng vẫn được đáp ứng và không có bất kỳ ảnh hưởng tiêu cực nào đến chất lượng sản phẩm.

o) Phải thiết lập và duy trì tình trạng được kiểm soát bằng cách phát triển và sử dụng một hệ thống theo dõi và kiểm soát có hiệu quả đối với hiệu năng của quy trình và chất lượng sản phẩm;

p) Phải tạo điều kiện thuận lợi cho việc cải tiến liên tục thông qua việc áp dụng nâng cao chất lượng phù hợp với quy trình và kiến thức hiểu biết về sản phẩm;

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. Phải áp dụng việc phân tích tìm nguyên nhân trong quá trình điều tra này. Nguyên nhân có khả năng cao nhất phải được xác định và các hành động khắc phục và/hoặc hành động phòng ngừa (CAPAs) phải được thiết lập và thực hiện. Hiệu quả của các hành động khắc phục phòng ngừa phải được theo dõi, đánh giá.

1.2.3. Việc đánh giá hệ thống quản lý phải được thực hiện định kỳ, với sự tham gia của người quản lý, với các hoạt động của hệ thống chất lượng để xác định cách thức cải tiến liên tục sản phẩm, quy trình và chính hệ thống chất lượng. Việc đánh giá phải được thực hiện định kỳ ít nhất hàng năm.

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

1.3. Thực hành tốt sản xuất thuốc cổ truyền

"Thực hành tốt sản xuất thuốc cổ truyền" (GMP) là một phần của đảm bảo chất lượng, giúp đảm bảo rằng sản phẩm được sản xuất một cách đồng nhất và được kiểm soát theo đúng các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng của chúng cũng như theo đúng các quy định của giấy phép lưu hành. Các nguyên tắc GMP phải đảm bảo việc tránh các nguy cơ nhiễm chéo và nhầm lẫn trong sản xuất.

Việc thực hiện GMP phải đảm bảo các yêu cầu:

1.2.5. Các bước quan trọng trong quá trình sản xuất và sự thay đổi quy trình phải được thẩm định;

1.2.6. Có tất cả các yêu cầu cần thiết cho GMP, bao gồm:

- Nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và được đào tạo;
- Đủ nhà xưởng và không gian;
- Thiết bị và dịch vụ phù hợp;
- Đúng chủng loại nguyên vật liệu, bao bì, nhãn mác;
- Các quy trình và hướng dẫn được phê duyệt;
- Bảo quản và vận chuyển phù hợp;

1.2.7. Các hướng dẫn và quy trình được viết dưới dạng văn bản có cấu trúc rõ ràng, ngôn ngữ dễ hiểu, áp dụng được đối với từng trang thiết bị được cung cấp;

1.2.8. Những người vận hành được đào tạo để thực hiện chính xác quy trình;

1.2.9. Hồ sơ quá trình sản xuất phải ghi chép lại, đảm bảo rằng tất cả các bước quy định của quy trình sản xuất và hướng dẫn đều được thực hiện và số lượng cũng như chất lượng đạt yêu cầu. Bất cứ sai lệch đáng kể nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra;

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

1.2.11. Việc phân phối sản phẩm phải hạn chế tối đa bất cứ nguy cơ nào đối với chất lượng;

1.2.12. Phải có sẵn hệ thống để thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào, từ cơ sở bán lẻ hay nhà cung cấp;

1.2.13. Những khiếu nại về các sản phẩm đang lưu hành trên thị trường phải được kiểm tra, phải điều tra nguyên nhân và có biện pháp phù hợp để tránh tái diễn tình trạng sai sót về chất lượng.

Chương II
NHÂN SỰ VÀ ĐÀO TẠO

2.1. 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 dược liệu, nguyên liệu làm thuốc khác 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. Phải xác định rõ trách nhiệm của từng cá nhân, trách nhiệm này phải được cá nhân có liên quan hiểu rõ và được ghi lại trong bản mô tả công việc.

2.2. Quy định chung

2.2.2. 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 không nên quá nhiều khiến có thể dẫn đến nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm.

2.2.3. 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. Người đứng đầu có

thể ủy quyền các nhiệm vụ cho cấp dưới có trình độ đạt yêu cầu. Không nên có những khoảng trống cũng như sự chồng chéo thiếu lý giải về trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng GMP. Nhà sản xuất phải có sơ đồ tổ chức.

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

2.2.5. Phải tiến hành các bước phòng ngừa người không có nhiệm vụ ra vào khu vực sản xuất, bảo quản và kiểm tra chất lượng. Những nhân viên không làm việc ở những khu vực này không được sử dụng những khu vực này như lối đi.

2.3. Nhân sự chủ chốt

2.3.5. Các nhân sự chủ chốt bao gồm Trưởng bộ phận sản xuất, Trưởng bộ phận chất lượng và người được ủy quyền. Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng phải độc lập với nhau. Bộ phận chất lượng điển hình bao gồm các đơn vị có chức năng đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng. Trong một số trường hợp, các đơn vị này có thể được kết hợp lại thành một đơn vị chức năng. Người được ủy quyền có thể chịu trách nhiệm đối với một hoặc nhiều đơn vị chất lượng này. Các nhân sự chủ chốt phải làm việc toàn thời gian. Có thể ủy quyền một số công việc cho các nhân viên cấp dưới, tuy nhiên người ủy quyền vẫn phải chịu trách nhiệm.

2.3.6. Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận chất lượng phải chia sẻ, phối hợp một số nhiệm vụ, trách nhiệm liên quan đến chất lượng. 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.

2.3.7. Trưởng bộ phận sản xuất có những trách nhiệm sau:

a) đảm bảo sản phẩm được sản xuất và bảo quản theo đúng hồ sơ tài liệu 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 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;

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

e) 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.

2.3.8. 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.

2.3.9. Người được ủy quyền chịu trách nhiệm tuân thủ các quy định chuyên môn và quản lý liên quan đến chất lượng thành phẩm và chịu trách nhiệm phê duyệt cho xuất thành phẩm ra thị trường.

2.3.10. 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 việc đóng gói), sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm, và việc đánh giá đồ bao gói cuối cùng.

2.3.11. Không lô sản phẩm nào được phép xuất xưởng để bán hay cung cấp trước khi có chứng nhận của người có thẩm quyền.

2.3.12. Người có thẩm quyền 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 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 nào đã được thực hiện hoặc triển khai, đối với trường hợp có thay đổi hay có các sai lệch;

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

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

i) trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng đã chấp nhận lô;

j) tất cả các yếu tố có liên quan đều đã được cân nhắc, kể cả các yếu tố không liên quan trực tiếp 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)

2.3.13. 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. Điều này thường được thực hiện bởi bộ phận đảm bảo chất lượng thông qua việc rà soát hồ sơ lô.

Chương III
NHÀ XƯỞNG

3.1. Vị trí và thiết kế

3.1.1. Nhà xưởng sản xuất thuốc cổ truyền phải có quy mô, vị trí, được thiết kế, xây dựng thuận tiện cho việc vận hành, vệ sinh và bảo dưỡng, phù hợp với các thao tác trong quá trình sản xuất và phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở.

3.1.2. Vị trí nhà xưởng phải thích hợp sao cho tránh bị nhiễm bẩn từ môi trường xung quanh như không khí, đất, nguồn nước ô nhiễm hay từ các hoạt động khác gần đó; phải đảm bảo tránh các tác động của thời tiết, lũ lụt, rạn nứt nền nhà và tránh được sự xâm nhập hay trú ngụ của sâu bọ, động vật gặm nhấm, chim, côn trùng hoặc động vật khác. Nhà xưởng và khu vực xung quanh nhà xưởng phải được duy trì sạch sẽ và ngăn nắp.

3.1.3. Nhà xưởng phải được thiết kế đảm bảo bố trí đầy đủ các khu vực riêng biệt để có thể tránh được nguy cơ nhầm lẫn, sự nhiễm chéo và các sai sót khác gây ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm. Mặt bằng bố trí nhà xưởng phải đảm bảo:

a) Phù hợp với các hoạt động sản xuất khác thực hiện tại cơ sở đó hay của cơ sở lân cận;

b) Không gian đủ rộng cho phép việc sắp đặt thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, thích hợp với hoạt động, trình tự công việc, đảm bảo việc trao đổi công việc và giám sát có hiệu quả cũng như tránh việc tập trung quá đông hay lộn xộn;

c) Hạn chế sự ra vào của những người không có nhiệm vụ, không sử dụng khu vực sản xuất thành đường đi của nhân viên, chứa nguyên vật liệu hoặc để tồn trữ các vật liệu khác trong quá trình sản xuất.

d) Tránh được nguy cơ nhầm lẫn giữa các sản phẩm, giữa các thành phần, khả năng nhiễm chéo bởi các chất khác và nguy cơ bỏ sót công đoạn sản xuất;

3.1.4. Các hoạt động liên quan khác có thể được bố trí riêng biệt tại các tòa nhà hoặc bố trí cùng tòa nhà với sự ngăn cách phù hợp nhưng phải đảm bảo:

a) Khu vực thực hiện giai đoạn cuối cùng của thay trang phục lao động trước khi đi vào sản xuất phải gắn liền và có cùng cấp sạch với khu vực sản xuất;

b) Không bố trí nhà vệ sinh, phòng nghỉ ngơi và giải lao trong khu vực sản xuất;

c) Khu vực kiểm tra chất lượng phải được bố trí riêng biệt với khu vực sản xuất. Việc kiểm soát trong quá trình được phép thực hiện trong khu vực sản xuất nhưng không được ảnh hưởng hoặc gây nguy cơ cho quá trình sản xuất;

d) Bộ phận bảo trì nên tách biệt khỏi khu vực sản xuất, kiểm nghiệm. Trang thiết bị hay dụng cụ bảo trì để trong khu vực sản xuất phải được giữ trong phòng hay tủ có khóa để sử dụng cho việc này.

3.2. Kho bảo quản

3.2.1. Kho bảo quản phải đủ rộng, phù hợp với quy mô sản xuất, có đủ ánh sáng, điều kiện thông gió tốt, được trang bị và sắp xếp hợp lý đảm bảo khô ráo, sạch sẽ và duy trì nhiệt độ, độ ẩm phù hợp.

3.2.2. Việc thiết kế khu vực bảo quản phải đảm bảo phòng chống được sự xâm nhập của côn trùng, các loài gặm nhấm và các động vật khác, phải có biện pháp ngăn ngừa khả năng lan truyền các động vật, vi sinh vật theo vào cùng dược liệu nhằm tránh quá trình lên men, nấm mốc phát triển và ngăn ngừa sự nhiễm chéo.

3.2.3. Khu vực bảo quản phải duy trì ở nhiệt độ, độ ẩm phù hợp với đối tượng bảo quản hoặc theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Việc bố trí giá, kệ phải đảm bảo không khí có thể lưu thông dễ dàng.

3.2.4. Sự bố trí trong khu vực bảo quản phải đảm bảo phân biệt và cách ly phù hợp đối với dược liệu, nguyên liệu, nguyên liệu bao gói được chấp nhận hay biệt trữ, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm đã được phép xuất xưởng, bị loại bỏ, bị trả về hay sản phẩm bị thu hồi. Những khu vực có bụi bẩn như các khu sấy khô hoặc xay, phải được cách ly đối với các khu bảo quản.

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

- Khu vực biệt trữ nguyên liệu phải được bố trí tách biệt, có biển hiệu rõ ràng và chỉ những người có thẩm quyền mới được ra vào. Khi sử dụng một hệ thống khác để thay thế biệt trữ cơ học thì hệ thống đó phải đảm bảo an toàn ở mức tương đương.

- Kho dược liệu thô phải được bố trí riêng. Phải có kho riêng biệt trữ dược liệu hư hỏng, loại bỏ, không đạt chất lượng để tránh nhầm lẫn, nhiễm chéo, và phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng.

- Khu vực bảo quản phải đủ rộng, cho phép bảo quản có trật tự các loại nguyên liệu; có sự phân biệt và cách ly phù hợp và cho phép đảo hàng trong kho khi cần thiết.

- Phải có khu vực riêng để lấy mẫu nguyên liệu. Việc lấy mẫu dược liệu có thể được thực hiện tại kho. Nếu thao tác lấy mẫu được thực hiện ở ngay khu vực bảo quản thì phải đảm bảo tránh được tạp nhiễm hay nhiễm chéo, lẫn lộn.

3.2.5. Các dược liệu thô có tính độc hoặc dược liệu quý hiếm phải được bảo quản trong bao bì dành riêng hoặc các phòng/khu vực riêng biệt và phải được đánh dấu rõ ràng.

3.2.6. Các chất có yêu cầu bảo quản đặc biệt như dung môi, nguyên liệu dễ cháy, nổ, chất độc và các chất tương tự phải được bảo quản ở kho riêng.

3.3. Khu vực sơ chế/xử lý và chế biến dược liệu

3.3.1. Phải có các khu vực riêng để xử lý, sơ chế/chế biến dược liệu, các khu vực này phải tách biệt với các khu vực sản xuất các thuốc khác. Các khu vực sơ chế/chế biến dược liệu gồm: khu vực xử lý dược liệu thô (loại bỏ tạp chất, đất cát, các bộ phận không dùng đến, rửa dược liệu); khu vực sân phơi (phải phù hợp dược liệu theo yêu cầu và quy mô của cơ sở); khu vực làm tinh sạch, thái, cắt, sấy khô và chế biến dược liệu (sao, tẩm, chế...); khu vực chế biến cao, cốm, bột dược liệu.

3.3.2. Khu vực xử lý dược liệu sau thu hoạch, sân phơi, xưởng chế biến và bảo quản phải được bố trí riêng biệt, thuận chiều, cách ly nhà ăn và các nguồn gây ô nhiễm như phòng vệ sinh, bãi rác, chăn nuôi động vật...

3.3.3. Khu vực phơi, sấy, hong dược liệu phải đảm bảo thông thoáng, có biện pháp chống sự xâm nhập của côn trùng và chim, chuột, thú nuôi, phải được trang bị đầy đủ giá, kệ và các thiết bị làm khô khác.

Không được phơi dược liệu trực tiếp trên nền đất không che phủ. Nếu dùng bề mặt bê tông hay xi măng để phơi thì phải đặt dược liệu trên vải nhựa hoặc tấm trải khác thích hợp.

3.3.4. Khu vực sơ chế/chế biến dược liệu phải dễ vệ sinh, thông thoáng và dễ thao tác, có hệ thống nước sạch đạt tiêu chuẩn tối thiểu nước sinh hoạt để xử lý dược liệu, nước rửa, tráng cuối cùng tối thiểu phải là nước uống được. Nhà xưởng phải kín, phải có các biện pháp để phòng tránh sự xâm nhập của côn trùng, có hệ thống cung cấp khí với cấp lọc phù hợp với yêu cầu của từng loại sản phẩm, quy trình và công đoạn chế biến. Cụ thể đối với các công đoạn:

- Công đoạn xử lý dược liệu thô (loại bỏ tạp chất, đất cát, các bộ phận không dùng đến, rửa dược liệu): nhà xưởng sạch, dễ vệ sinh, tránh sự tích tụ và phát triển của vi sinh vật. Đường ống thoát nước phải được làm kín, có biện pháp tránh trào ngược.

- Công đoạn làm tinh sạch, thái, cắt, sấy khô và chế biến dược liệu (hấp hơi, rang, nung, sao, tẩm dược liệu,...): nhà xưởng phải kín, dễ vệ sinh, phải được trang bị các thiết bị để thông gió, hút hơi ẩm, làm mát đáp ứng yêu cầu. Phải có biện pháp xử lý bụi phù hợp đối với các công đoạn có sinh bụi như: cắt thái, nghiền dược liệu thô....

- Công đoạn sản xuất bột dược liệu: Các hoạt động cấp phát, nghiền, trộn và rây bột dược liệu, nguyên liệu thô đã làm sạch để, trực tiếp dùng trong bào chế thuốc phải được thực hiện trong nhà xưởng kín, có hệ thống lọc không khí cấp vào và xử lý khí thải/bụi. Cấp sạch môi trường của khu vực xử lý cuối cùng của bán thành phẩm (cao, cốm, bột) phải đảm bảo đáp ứng theo cấp sạch của công đoạn bào chế tiếp theo:

+ Trường hợp bột dược liệu sẽ được xử lý nhằm giảm vi sinh vật trước khi đưa vào bào chế thuốc cổ truyền thành phẩm (hấp, sấy khử trùng...) thì các thao tác này tối thiểu phải được thực hiện trong môi trường nhà xưởng kín (có khí cấp tối thiểu phải lọc qua màng lọc G4).

+ Trường hợp bột dược liệu không được xử lý giảm mức nhiễm vi sinh vật trước khi đưa vào bào chế thành phẩm, các thao tác xử lý dược liệu đã làm sạch phải được thực hiện trong môi trường sạch (cấp sạch D/ISO 8), khí cấp phải được lọc qua màng lọc thích hợp (tối thiểu cấp lọc cuối phải là F8 hoặc H10, tùy theo môi trường bên ngoài).

- Công đoạn chiết xuất, xử lý cao:

+ Trường hợp hệ thống chiết/cô cao là hệ thống kín, nhà xưởng phải đảm bảo cao ráo, sạch sẽ, có biện pháp tránh nhiễm bẩn trong quá trình thao tác chiết xuất. Nếu cao được sử dụng trực tiếp cho việc sản xuất thành phẩm thì công đoạn lấy cao ra khỏi hệ thống chiết phải được thực hiện ở môi trường sạch đáp ứng theo cấp sạch của môi trường sản xuất công đoạn kế tiếp để sản xuất thuốc cổ truyền thành phẩm (tối thiểu phải đạt cấp sạch D/ISO 8).

+ Trường hợp hệ thống chiết xuất/cô cao là hệ thống hở, nhà xưởng phải đảm bảo kín, bề mặt tường, trần, sàn nhẵn, không có khe kẽ, dễ vệ sinh, tránh tích tụ vi sinh và bụi bẩn; không khí cấp vào phải được lọc, hạn chế nhiễm bụi từ bên ngoài;

phải có các biện pháp thu gom, xử lý hơi ẩm trong quá trình sản xuất đáp ứng yêu cầu. Công đoạn chiết/cô cao cuối cùng trước khi đưa vào sản xuất thành phẩm phải thực hiện trong môi trường sạch (tối thiểu phải đạt cấp sạch D-ISO 8).

3.4. Khu vực bào chế thành phẩm

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

3.4.2. Điện, ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và việc thông gió phải phù hợp và không ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp tới sản phẩm trong khi sản xuất và bảo quản, hoặc ảnh hưởng đến việc vận hành chính xác của máy móc, thiết bị; phù hợp với các hoạt động trong tòa nhà và với môi trường bên ngoài.

3.4.3. Nhà xưởng phải được thiết kế, xây dựng, bố trí các phòng phù hợp với dây chuyền sản xuất (dạng sản phẩm, công suất dự kiến) và đảm bảo nguyên tắc một chiều đối với việc di chuyển của nguyên liệu, nhân viên, sản phẩm, rác thải nhằm mục đích ngăn ngừa các sản phẩm có thể bị trộn lẫn và/hoặc nhiễm chéo hoặc khi thao tác sản xuất có sinh bụi.

3.4.4. Nhà xưởng phải đảm bảo gọn gàng, sạch sẽ, được bảo trì, bảo dưỡng ở tình trạng tốt và phải được làm vệ sinh và tẩy trùng theo các quy trình chi tiết bằng văn bản, phải lưu hồ sơ về quá trình vệ sinh đối với từng lô sản xuất.

3.4.5. Các ống dẫn, máng đèn và các dịch vụ khác trong khu vực sản xuất phải được lắp đặt sao cho tránh tạo ra các hốc khó làm vệ sinh và việc bảo dưỡng chúng tốt nhất nên nằm ngoài khu vực pha chế.

3.4.6. Đối với các hoạt động, quá trình sản xuất sinh bụi như: lấy mẫu, cân, trộn và các hoạt động liên quan đến nguyên liệu tự nhiên dạng thô phải được giám sát chặt chẽ và có biện pháp nhằm tránh nhiễm chéo chẳng hạn như sử dụng hệ thống hút bụi hoặc nhà xưởng riêng biệt...

3.4.7. Các phòng trong khu vực sản xuất phải đủ diện tích để thuận lợi cho các thao tác của nhân viên, bảo quản trong quá trình sản xuất, 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 nhầm lẫn 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.

3.4.8. Tại các khu vực nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói trực tiếp, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, bề mặt phía trong

(tường, sàn nhà, trần nhà) phải nhẵn và không được có các vết nứt hay mối nối hở, không giữ lại hay sinh ra bụi. Sàn và tường nhà khu vực pha chế phải làm bằng vật liệu không thấm nước và rửa được. Tiếp giáp giữa tường và sàn nhà trong khu vực sản xuất phải dễ dàng làm vệ sinh. Phải tránh tạo thành các khe kẽ khó làm vệ sinh và khử trùng.

3.4.9. Nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng, không gian, độ ồn, độ rung... tại các phòng sản xuất phải kiểm soát phù hợp với quy trình sản xuất, các thao tác vận hành thiết bị, tính chịu nhiệt, ẩm của sản phẩm và điều kiện làm việc của nhân viên. Đối với các sản phẩm bị tác động bởi nhiệt độ, độ ẩm, cơ sở phải duy trì điều kiện môi trường phù hợp, tránh ảnh hưởng đến chất lượng (ẩm mốc, giảm độ kết dính hoặc không duy trì được độ kín túi/vỉ) trong quá trình sản xuất.

3.4.10. Phải bố trí phòng bảo quản khuôn, mẫu, các chi tiết thiết bị có thể tháo rời. Phải có ký hiệu nhận biết hoặc mã hóa để tránh nhầm lẫn.

3.4.11. Các khu vực chứa rác thải, xử lý nước thải, bảo quản hóa chất dễ cháy nổ, nhà xe, phòng thay/gửi đồ, quần áo/tư trang cá nhân, phòng vệ sinh, nhà ăn, phòng nghỉ phải bố trí cách biệt khu vực sản xuất, kiểm nghiệm và bảo quản.

3.4.12. Phải tiến hành đánh giá đầy đủ điều kiện sản xuất trước khi đưa vào vận hành và phải thực hiện theo định kỳ.

3.4.13. Phải thường xuyên thực hiện việc bảo trì, bảo dưỡng nhà xưởng. Việc sửa chữa hay hoạt động bảo trì nhà xưởng phải đảm bảo không gây ảnh hưởng xấu, trực tiếp hay gián tiếp đến sản phẩm trong quá trình sản xuất và bảo quản hoặc ảnh hưởng đến độ chính xác của thiết bị.

3.4.14. Các cấp sạch môi trường sản xuất thuốc cổ truyền phải được quy định phù hợp với sản phẩm. Nhà xưởng phải có hệ thống cấp khí gắn màng lọc đảm bảo cấp sạch của phòng sản xuất phù hợp với mức độ gây ô nhiễm đến sản phẩm tại nơi diễn ra các thao tác, đặc điểm của từng công đoạn và đặc tính của sản phẩm, mức độ phát sinh bụi và điều kiện làm việc của nhân viên.

+ Các giai đoạn chế biến sản phẩm mà không có biện pháp hạn chế sự nhiễm vi sinh: thao tác chế biến phải được thực hiện trong môi trường có cấp sạch tối thiểu là cấp D (ISO 8) với không khí cấp phải được xử lý qua hệ thống màng lọc với lọc cuối tối thiểu phải đạt H10).

+ Các giai đoạn chế biến sản phẩm có biện pháp hạn chế sự nhiễm vi sinh như thuốc nước uống có hấp sau khi đóng, cồn thuốc dùng ngoài, cao thuốc dùng ngoài: thao tác chế biến phải được thực hiện trong môi trường có cấp sạch tối thiểu

là cấp E (ISO 9) với không khí cấp phải được xử lý qua hệ thống màng lọc với lọc cuối tối thiểu phải đạt F9 hoặc tương đương.

Phải thiết lập, thẩm định, đánh giá, theo dõi các thông số của phòng sạch (mức độ nhiễm vi sinh, số lượng tiểu phân, số lần trao đổi không khí, chênh lệch áp suất, nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng, độ ồn...) và duy trì tình trạng phòng sạch theo cấp sạch yêu cầu.

Bảng 1. Giới hạn mức độ ô nhiễm vi sinh vật

Cấp sạch	Lấy mẫu không khí (CFU/m^3)	Đặt đĩa thạch (đường kính 90mm) (CFU/4h)	Đĩa thạch tiếp xúc (đường kính 55mm) (CFU/đĩa)	In găng tay (5 ngón tay) (CFU/găng)
A	< 1	<1	<1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Bảng 2. Phân loại mức độ số lượng tiểu phân trong không khí khu vực sản xuất thuốc.

Cấp sạch	Trạng thái nghỉ		Trạng thái hoạt động	
	Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m^3		Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép/m^3	
	0,5 - 5,0 µm	>5,0 µm	0,5 - 5,0 µm	>5,0 µm
A	3520	20	3520	20
B	35 200	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Không quy định	Không quy định

3.5. Khu vực cân và cấp phát

3.5.1. Việc cân dược liệu có thể được thực hiện ở phòng riêng hoặc khu vực riêng được bố trí trong kho dược liệu.

3.5.2. Việc cân các nguyên liệu ban đầu khác phải thực hiện ở khu cân riêng biệt được thiết kế cho mục đích cân và có cấp sạch phù hợp. Khu vực cân có thể nằm trong khu vực bảo quản nhưng nên thực hiện trong khu vực sản xuất. Nguyên liệu sau khi cân chia lô, phân mẻ phải được bảo quản với các giá kệ, đồ chứa và biện pháp quản lý phù hợp.

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

3.5.4. Phải có các biện pháp để tránh nhiễm chéo, lẫn lộn trong khi cân. Phải xây dựng quy trình kiểm tra quản lý việc cấp phát dược liệu, nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.

Chương IV
THIẾT BỊ VÀ HỆ THỐNG

4.1. Thiết bị

4.1.1. Nhà máy sản xuất phải được trang bị đủ các thiết bị cần thiết phù hợp cho các hoạt động sản xuất các mặt hàng thuốc được phép sản xuất tại cơ sở.

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

- Phải phù hợp với mục đích sử dụng (các thùng, dụng cụ và đường ống nên làm bằng thép không rỉ);

- Dễ dàng tháo lắp để vệ sinh và kiểm tra hoặc chứng minh việc vệ sinh được thực hiện thường xuyên theo quy trình;

- Làm giảm tối đa nhiễm bẩn, nguy cơ nhầm lẫn hay bỏ sót các bước trong quá trình sản xuất;

- Lắp đặt có khoảng cách thích hợp với các thiết bị khác để tránh việc lộn xộn, nhiễm chéo và đảm bảo các thao tác trong quá trình sản xuất.

- Thiết bị sản xuất phải không có bất kỳ nguy cơ nào đối với chất lượng sản phẩm. Các bộ phận của thiết bị sản xuất tiếp xúc với sản phẩm không được gây phản ứng, sinh ra hay hấp thu các chất ở mức độ có thể ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm. Hệ thống đường ống cố định (và van) phải được xác định rõ ràng cũng như chỉ rõ dung dịch bên trong.

- Nên sử dụng các thiết bị kín, trường hợp phải dùng các máy móc thiết bị hở, hoặc khi mở máy móc thiết bị, phải thận trọng để hạn chế tối đa tạp nhiễm.

- Các thiết bị, vật liệu lọc sử dụng trong quá trình sản xuất phải phù hợp với sản phẩm và dung môi chiết, để tránh việc giải phóng hay hấp thụ các chất không mong muốn có thể ảnh hưởng đến sản phẩm.

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

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

4.1.4. Phải có các quy trình hướng dẫn việc vệ sinh và bảo dưỡng thiết bị, dụng cụ và đảm bảo các quy trình này được tuân thủ đầy đủ đối với các dụng cụ sử dụng trong quá trình sản xuất, chế biến, đóng gói hay bảo quản. Các thiết bị phải được kiểm tra mức độ sạch trước khi sử dụng. Các đường ống vận chuyển, vòi nước và các sản phẩm đã xử lý phải được làm sạch và vệ sinh theo các quy trình xác định. Việc bảo dưỡng và sửa chữa thiết bị không được gây ra bất kỳ mối nguy cơ nào đối với chất lượng của sản phẩm.

4.1.5. Máy móc và trang thiết bị hỏng, không sử dụng phải được chuyển ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không chuyển ra ngoài được, phải đánh dấu hoặc dán nhãn ghi rõ là thiết bị hỏng, đề phòng vô ý sử dụng.

4.2. Hệ thống phụ trợ

4.2.1. Hệ thống xử lý không khí

- Phải có hệ thống xử lý không khí tách riêng cho các khu vực sản xuất, bảo quản, kiểm nghiệm, đặc biệt đối với khu vực kiểm nghiệm vi sinh. Hệ thống xử lý không khí với các cấp lọc phù hợp với yêu cầu của hoạt động (sản xuất, kiểm tra chất lượng, bảo quản) và phù hợp với từng công đoạn và từng loại sản phẩm.

- Hệ thống xử lý không khí phải có công suất đáp ứng yêu cầu và phải được đánh giá thẩm định trước khi đưa vào sử dụng cũng như định kỳ giám sát, theo dõi và phải lưu hồ sơ.

- Phải định kỳ bảo trì, bảo dưỡng hệ thống xử lý không khí; việc bảo trì, bảo dưỡng phải được ghi lại.

4.2.2. Hệ thống xử lý nước

Tùy vào yêu cầu của từng dạng bào chế thuốc, nguồn nước dùng cho mục đích sản xuất phải đạt tiêu chuẩn, cụ thể: Nước rửa dược liệu tối thiểu phải là nước sinh hoạt, nước tráng cuối cùng phải đạt tiêu chuẩn nước ăn uống. Nước sử dụng để chiết cao, sao tẩm, chưng dược liệu tối thiểu phải là nước ăn uống hoặc nước dùng để chiết dược liệu đáp ứng theo Dược điển Châu Âu. Nước sử dụng trong sản xuất các dạng thành phẩm phải là nước tinh khiết.

- Hệ thống xử lý nước phải được thiết kế, xây dựng và bảo dưỡng để đảm bảo sản xuất nước đạt chất lượng yêu cầu và theo đúng công suất thiết kế. Nước phải được sản xuất, bảo quản và phân phối sao cho tránh sự phát triển của vi khuẩn.

- Khi bảo quản nước sau xử lý trong bình kín, mọi liên hệ về áp suất với bên ngoài phải được bảo vệ bằng các bộ lọc không khí.

- Các nguồn nước, thiết bị xử lý nước phải được theo dõi thường xuyên về ô nhiễm hóa học, vi sinh... Kết quả theo dõi và mọi hoạt động sửa chữa phải được ghi lại.

- Hệ thống xử lý nước phải được đánh giá, thẩm định trước khi sử dụng, hồ sơ thẩm định, đánh giá phải được lưu lại. Phải định kỳ lấy mẫu, kiểm tra chất lượng nước nguồn, nước sử dụng trong quá trình sản xuất.

- Hệ thống xử lý nước, các đường ống cung cấp nước phải định kỳ làm vệ sinh, bảo dưỡng theo đúng quy trình đã được phê duyệt. Việc vệ sinh, bảo dưỡng phải được ghi lại.

4.2.3. Hệ thống xử lý nước thải, khí thải và chất thải

- Cơ sở phải có biện pháp xử lý nước thải, khí thải và các chất phế thải, phế liệu thích hợp trong quá trình sản xuất, đảm bảo an toàn, vệ sinh và theo đúng quy định về vệ sinh môi trường.

- Các đường thoát nước trong khu vực sạch phải đủ lớn, được thiết kế và trang bị để tránh trào ngược. Phải tránh việc thiết kế các đường thoát nước hở, trường hợp không thể tránh thì phải xây nông để dễ làm vệ sinh và tẩy trùng. Các đường thoát nước phải có lưới lọc thích hợp.

4.2.4. Hệ thống phòng cháy, chữa cháy

Cơ sở phải trang bị đủ dụng cụ, thiết bị và có phương án phòng cháy, chữa cháy được cơ quan có thẩm quyền về phòng cháy, chữa cháy phê duyệt; các thiết bị, dụng cụ phòng cháy chữa cháy phải luôn duy trì còn hiệu lực.

Chương V
NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ DƯỢC LIỆU

5.1. Nguyên liệu ban đầu

5.1.1. Nguyên liệu ban đầu phải được cung cấp bởi các nhà cung cấp đã được đánh giá và phê duyệt (nhà cung cấp bao gồm cả nhà phân phối, nhà sản xuất). Việc mua nguyên liệu phải có sự tham gia của những nhân viên có kinh nghiệm.

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

5.1.3. Tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu do nhà sản xuất thuốc cổ truyền xây dựng phải phù hợp với tiêu chuẩn của nhà sản xuất nguyên liệu, trong đó các yêu cầu quan trọng trong sản xuất và kiểm tra chất lượng nguyên liệu như yêu cầu về quản lý, dán nhãn, đóng gói, cũng như quy trình khiếu nại và loại bỏ phải được thống nhất.

5.1.4. Việc xử lý nguyên 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 phải được ghi chép lại.

5.1.5. Với mỗi đợt nhận hàng, phải kiểm tra bao bì, niêm phong của từng thùng hàng và sự tương ứng giữa đơn đặt hàng, phiếu giao hàng và nhãn của nhà cung cấp. Nếu đợt nhận hàng bao gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được tách riêng để lấy mẫu, kiểm nghiệm trước khi cấp phát cho sử dụng.

5.1.6. Nguyên liệu ban đầu trong các khu vực bảo quản phải được dán nhãn phù hợp. Nhãn ít nhất phải có những thông tin sau: tên sản phẩm và mã nội bộ khi cần áp dụng; số lô do nhà cung cấp quy định, và số kiểm soát hoặc số lô của nhà sản xuất, nếu có, đều phải được ghi vào hồ sơ để đảm bảo truy xuất nguồn gốc; tình trạng của nguyên liệu đựng bên trong (ví dụ: đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, bị loại, bị trả lại, bị thu hồi); ngày hết hạn hoặc ngày phải tiến hành kiểm nghiệm lại.

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

5.1.8. Các hoạt động xuất/xuất bổ sung phải được giám sát đầy đủ, từng thành phần/nguyên liệu phải được kiểm tra bởi người thứ hai để đảm bảo thành phần/nguyên liệu đã được cho phép xuất kho để sử dụng bởi bộ phận kiểm tra chất lượng, khối lượng đúng theo lệnh xuất kho và các thùng đựng được xác định đúng.

5.1.9. Phải có biện pháp để phân biệt rõ các thùng nguyên liệu đã được lấy mẫu. Phải có các thông tin sau đây đối với mỗi mẫu được lấy: tên của người lấy mẫu, số lượng mẫu lấy được, đồ đựng mẫu, ngày lấy mẫu.

5.1.10. Nguyên liệu ban đầu phải được biệt trữ cho tới khi được chấp nhận và cho phép sử dụng. Chỉ sử dụng những nguyên liệu ban đầu đã được duyệt xuất của

bộ phận quản lý chất lượng và còn thời hạn sử dụng. Việc cấp phát nguyên liệu ban đầu phải được thực hiện bởi người được giao nhiệm vụ, theo một quy trình bằng văn bản để đảm bảo đúng loại nguyên liệu, đúng số lượng, khối lượng và được bảo quản trong các đồ đựng sạch có dán nhãn đúng.

5.1.11. Mỗi loại nguyên liệu được cấp phát và khối lượng hoặc thể tích của nó phải được kiểm tra một cách độc lập và phải được ghi lại.

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

5.1.13. Phải lập hồ sơ ghi chép việc nhập, xuất kho, tình trạng tồn kho của nguyên liệu, bán thành phẩm; phải xây dựng, thực hiện chương trình quay vòng tồn kho theo nguyên tắc hết hạn trước - xuất trước (FEFO) và nhập trước - xuất trước (FIFO).

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

5.2. Dược liệu

5.2.1. Dược liệu phải đảm bảo chất lượng và có nguồn gốc rõ ràng. Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền thành phẩm phải lưu hồ sơ đầy đủ thông tin về:

a) Nguồn gốc: lai lịch thực vật, tên khoa học hay tên thực vật của dược liệu (tác giả để tham khảo); bộ phận dùng, đặc điểm cây thuốc cổ truyền; tên nhà cung cấp, nước hay khu vực xuất xứ.

b) Trồng trọt: nơi cung cấp giống cây trồng; vùng trồng, thực hiện quy trình nuôi trồng, yêu cầu chất lượng và quy định giám sát các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng dược liệu qua mỗi giai đoạn.

c) Thu hái: thời điểm thu hái, phương pháp thu hái, quá trình thu hái, chế biến và bảo quản, các công đoạn xử lý và bao bì bảo quản phù hợp nhằm làm giảm lây nhiễm nấm mốc/vi khuẩn hay các lây nhiễm khác.

d) Các tài liệu nghiên cứu, bài báo liên quan đến chất lượng và tác dụng của dược liệu tại vùng trồng - thu hái, thời điểm thu hái, bộ phận dùng nếu có.

đ) Nếu dược liệu được thu mua từ các nguồn trồng/thu hái trong nước, cơ sở phải lưu hợp đồng/hóa đơn mua bán của cơ sở, cá nhân tổ chức việc nuôi trồng/thu hái dược liệu.

e) Đối với dược liệu được cung cấp bởi các cơ sở đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GACP, cơ sở có thể lưu trữ bản sao giấy chứng nhận GACP của cơ sở sản xuất

dược liệu thay thế cho các hồ sơ liên quan đến việc trồng trọt, thu hái, hồ sơ chứng minh chất lượng và tác dụng của dược liệu

g) Đối với dược liệu nhập khẩu, cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền phải lưu trữ các tài liệu chứng minh cơ sở cung ứng có giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, kèm theo các tài liệu chứng minh nguồn gốc, xuất xứ, chất lượng dược liệu, giấy phép nhập khẩu... theo quy định về truy xuất, quản lý nguồn gốc dược liệu và giấy chứng nhận cơ sở nuôi trồng, thu hái đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GACP (nếu có).

5.2.2. Đối với nguyên liệu có nguồn gốc động vật, cơ sở phải lập và lưu trữ hồ sơ về nguồn cung cấp, nguồn gốc, phương pháp chế biến, hạn dùng hoặc ngày thử nghiệm lại theo từng lô. Các nguyên liệu này phải được bảo quản trong các điều kiện được kiểm soát.

5.2.3. Dược liệu phải được kiểm tra chất lượng, đạt tiêu chuẩn chất lượng và phù hợp với các quy định có liên quan của pháp luật mới được đưa vào sản xuất, pha chế và lưu hành.

5.2.4. Tiêu chuẩn chất lượng của dược liệu phải phù hợp với Dược điển hiện hành (Việt Nam, Nhật Bản, Trung Quốc...) và/hoặc các tài liệu chuyên môn chính thống (kết quả nghiên cứu khoa học đã được nghiệm thu cấp Nhà nước hoặc cấp Bộ). Tiêu chuẩn chất lượng của dược liệu bao gồm các thông tin sau:

Mô tả hình thức của dược liệu, kiểm tra bằng mắt thường và/hoặc bằng kính hiển vi; các thử nghiệm định tính để xác định đúng dược liệu; định lượng thành phần có tác dụng điều trị/hoặc chất đánh dấu; xác định hàm lượng các chất chiết được, tinh dầu; xác định dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật và giới hạn chấp nhận; các phép thử về giới hạn tạp chất: tạp chất hữu cơ, tro, mất khối lượng do làm khô, kim loại nặng, xác định độ nhiễm khuẩn.

Cơ sở phải tiến hành đánh giá và định kỳ kiểm tra, xác định giới hạn tồn dư hóa chất bảo vệ thực vật; trong trường hợp cần thiết, phải đánh giá aflatoxin và tồn dư chất phóng xạ.

5.2.5. Kiểm tra chất lượng dược liệu, nguyên liệu:

a) Tất cả các dược liệu đều phải được kiểm soát chặt chẽ về chất lượng ngay từ khi nhập kho. Việc kiểm soát phải được thực hiện theo từng đơn vị bao gói dược liệu, tại các vị trí khác nhau của bao gói bởi người có trình độ và có kinh nghiệm phù hợp về dược liệu, thuốc cổ truyền.

b) Phải có sẵn các mẫu dược liệu đối chiếu để sử dụng trong các thử nghiệm so sánh: kiểm tra bằng cảm quan, bằng kính hiển vi, và bằng các phương pháp hóa

học khác nhau. Việc lấy mẫu dược liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải được thực hiện theo các quy trình đã được cơ sở phê duyệt và phải do các cá nhân có chuyên môn và kinh nghiệm về dược liệu thực hiện.

c) Phải có hồ sơ ghi chép, để chứng minh tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm cần thiết đều đã được thực hiện theo quy trình, và bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đều đã được ghi đầy đủ vào hồ sơ.

d) Phải ghi lại kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các dược liệu, nguyên liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm. Phải lưu giữ đủ lượng mẫu lưu của dược liệu, nguyên liệu và thành phẩm cho từng lô sản xuất.

5.2.6. Sơ chế:

- Dược liệu phải được kiểm tra và phân loại trước khi sơ chế. Công tác kiểm tra bao gồm: kiểm tra bằng cảm quan để xác định đúng dược liệu, xem có bị lẫn các dược liệu khác hoặc những bộ phận khác không đúng bộ phận dùng của dược liệu; đánh giá cảm quan (hình dạng, kích cỡ, màu sắc, mùi, vị, mức độ hư hỏng, tỷ lệ vụn nát...), loại tạp chất.

- Phải có quy trình sơ chế, xử lý dược liệu. Khi xử lý dược liệu phải chú ý để đảm bảo việc xử lý không làm ảnh hưởng đến chất lượng dược liệu.

- Tùy theo yêu cầu từng loại dược liệu khác nhau mà áp dụng các phương pháp sơ chế, làm khô thích hợp theo các cách như: làm khô dược liệu bằng cách phơi âm can (hong trong gió ở chỗ mát và râm, tránh nắng trực tiếp); rải lớp mỏng trên khung phơi, trong phòng hay nhà có lưới chắn; phơi nắng trực tiếp nếu thích hợp; sấy trong lò/phòng hoặc máy sấy; rang hay sấy bằng lửa gián tiếp; nướng, đông khô, sấy bằng lò vi sóng hoặc thiết bị sấy hồng ngoại hoặc sấy dưới áp suất giảm. Nên khống chế nhiệt độ và độ ẩm để tránh làm hỏng hoặc biến đổi các thành phần có hoạt tính sinh học.

- Nếu sấy khô trong nhà thì phải xác định thời gian, nhiệt độ sấy, độ ẩm và các điều kiện khác căn cứ theo từng bộ phận cây thuốc (như lá, rễ, thân, vỏ hoa...) và các hợp phần thiên nhiên dễ bay hơi như tinh dầu. Nên giới hạn nguồn nhiệt dùng để sấy khô trực tiếp (dùng lửa), và giữ nhiệt độ dưới 60°C. Nếu dùng những nguồn lửa khác thì phải tránh việc các nhiên liệu và khói tiếp xúc với dược liệu.

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

5.2.7. Bảo quản dược liệu

- Phải theo dõi và ghi chép đầy đủ điều kiện bảo quản; phải có các chú ý đặc biệt đối với các khu vực bảo quản dược liệu, dịch chiết xuất, cồn thuốc và các dạng bào chế yêu cầu các điều kiện bảo quản đặc biệt về nhiệt độ, độ ẩm, tránh ánh sáng.

- Phải xây dựng và áp dụng hệ thống nhãn theo dõi tình trạng dược liệu, nguyên liệu, bán thành phẩm và thành phẩm trong đó có các loại nhãn khác nhau dành cho biệt trữ, chấp nhận và loại bỏ với các thông tin cần thiết gồm: tên nguyên liệu, số lô, số kiểm nghiệm, ngày xuất/loại bỏ hoặc ngày thử nghiệm lại/ngày hết hạn.

- Nhãn trên bao gói dược liệu thô phải có các thông tin: tên dược liệu, tên latinh, bộ phận dùng, nguồn gốc/xuất xứ (địa điểm nơi thu hái, nước xuất khẩu hoặc vùng xuất khẩu), thời điểm thu hái, ngày nhập kho, số kiểm soát và/hoặc số hóa đơn.

- Dược liệu sau khi sơ chế phải được đóng gói trong bao bì kín có dán nhãn với các thông tin chính như: tên cơ sở chế biến dược liệu, tên dược liệu, bộ phận dùng, số đăng ký lưu hành (nếu có); nguồn gốc/xuất xứ; trọng lượng đóng gói; ngày sơ chế, chế biến, đóng gói; điều kiện bảo quản; số lô kiểm soát; hạn sử dụng; tiêu chuẩn chất lượng, độ ẩm (nếu có).

- Phải quy định tần suất đảo kho, hong gió, phơi khô các loại dược liệu được bảo quản trong kho.

- Việc xông thuốc cổ truyền bảo quản dược liệu chỉ được áp dụng khi không còn biện pháp nào khác và phải có quy định thời gian cách ly trước khi xuất sử dụng.

5.3. Nguyên liệu đóng gói

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

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

5.3.3. Các vật liệu đóng gói, phải được bảo quản trong điều kiện an toàn để loại trừ khả năng bị tiếp cận trái phép và được cấp phát dưới sự giám sát chặt chẽ.

5.3.4. Các loại nhãn cắt rời đã in khác phải được bảo quản và vận chuyển trong các thùng riêng đóng kín để tránh nhầm lẫn. Chỉ có người được giao nhiệm vụ mới được phép cấp phát nguyên liệu bao gói theo một quy trình bằng văn bản đã được duyệt.

5.3.5. Mỗi lần giao hàng hoặc mỗi lô bao bì trực tiếp hoặc bao bì in sẵn phải được quản lý theo lô hoặc mã hóa bằng ký hiệu nhận dạng riêng để truy xuất được các thông tin về lô sản phẩm.

5.3.6. Tất cả sản phẩm và nguyên liệu bao gói khi giao cho bộ phận đóng gói sử dụng phải được kiểm tra về số lượng, nhận dạng, và đạt yêu cầu theo hướng dẫn đóng gói.

5.3.7. Bao bì tiếp xúc trực tiếp hoặc bao bì in sẵn hết hạn hoặc không còn dùng được phải đem hủy và việc hủy bỏ này phải được lưu hồ sơ.

5.3.8. Cấp sạch môi trường khu vực xử lý cuối cùng của bao bì có tiếp xúc trực tiếp với thuốc phải cùng là cấp sạch môi trường khu vực chế biến thuốc.

Chương VI
VỆ SINH VÀ ĐIỀU KIỆN VỆ SINH

6.1. Nguyên tắc

Cơ sở phải thực hiện các nguyên tắc đảm bảo vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân trong suốt quá trình sản xuất thuốc, bao gồm việc vệ sinh nhà xưởng, vệ sinh cá nhân, vệ sinh máy, thiết bị và dụng cụ, nguyên liệu bao gói, bao bì.

6.2. Vệ sinh cá nhân

6.2.1. Tất cả nhân viên, trước khi nhận việc phải được khám sức khỏe và trong quá trình làm việc phải được khám sức khỏe định kỳ, bao gồm các kiểm tra phù hợp có liên quan đến công việc được giao.

6.2.2. Chỉ những người có nhiệm vụ mới được vào khu vực sản xuất. Nhân viên làm việc trong bộ phận sản xuất phải được đào tạo, tập huấn về thực hành đảm bảo các điều kiện vệ sinh nhà xưởng, thiết bị, dụng cụ và vệ sinh cá nhân.

6.2.3. Phải có biện pháp đảm bảo các nhân viên tuân thủ các quy định về vệ sinh cá nhân phù hợp với các yêu cầu sản xuất và tính chất của dạng bào chế.

6.2.4. Nhân viên vận hành phải tránh tiếp xúc trực tiếp bằng tay với nguyên liệu đầu vào, sản phẩm trung gian. Nếu không thể tránh được việc tiếp xúc trực tiếp bằng tay thì phải sử dụng găng tay thích hợp.

6.2.5. Nhân viên phải được trang bị đầy đủ trang phục bảo hộ lao động phù hợp, bao gồm cả chụp tóc và giày, dép phù hợp cho từng công đoạn sản xuất, chế biến. Phải có biện pháp bảo vệ nhân viên tránh tiếp xúc trực tiếp với các chất độc hại, các dược liệu có khả năng gây dị ứng.

6.2.6. Trang phục bẩn phải được để trong đồ đựng kín cho đến khi được giặt đúng cách. Bảo hộ lao động sử dụng cho nhân viên làm việc ở bộ phận sản xuất phải được giặt sạch.

6.2.7. Không được phép hút thuốc, ăn, uống hoặc trồng cây cảnh, dự trữ thực phẩm, đồ uống và thuốc lá cũng như thuốc chữa bệnh của cá nhân trong khu vực sản xuất, phòng thử nghiệm, bảo quản hay khu vực khác mà có thể gây ảnh hưởng xấu đến sản phẩm.

6.2.8. Khách thăm quan hoặc nhân viên chưa qua đào tạo tốt nhất là không nên đưa vào khu vực sản xuất và khu vực kiểm tra chất lượng. Nếu không thể tránh, phải hướng dẫn cụ thể việc vệ sinh cá nhân và quần áo bảo hộ theo quy định và phải được giám sát chặt chẽ.

6.3. Vệ sinh nhà xưởng

6.3.1. Cơ sở phải xây dựng quy trình, phương pháp vệ sinh nhà xưởng và thiết bị phù hợp với yêu cầu của từng dạng bào chế. Quy trình vệ sinh phải chi tiết cụ thể phương pháp, dụng cụ, vật liệu sử dụng để làm vệ sinh và phải định kỳ rà soát và được phê duyệt bởi người có thẩm quyền tại cơ sở. Việc vệ sinh phải lưu hồ sơ đầy đủ.

6.3.2. Các dụng cụ sạch sử dụng ở khu vực sản xuất phải không gây ra nguy cơ nhiễm bẩn. Các dụng cụ, thùng đựng tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm phải có bề mặt nhẵn, dễ vệ sinh và khử trùng.

6.3.3. Các tình trạng liên quan đến nhà máy, thiết bị, con người có nguy cơ ảnh hưởng bất lợi đến sản phẩm đều phải được báo cáo với người quản lý trực tiếp.

6.3.4. Phải có biện pháp xử lý thường xuyên chất thải từ bộ phận sản xuất để đảm bảo vệ sinh cho khu vực này. Chất thải phải được tập trung vào các thùng thích hợp để chuyển đến các điểm thu gom đều đặn và thường xuyên, thùng đựng chất thải phải được đánh dấu rõ ràng. Không được phép tích trữ các nguyên liệu thải loại trong khu sản xuất.

6.3.5. Thuốc diệt chuột, chất diệt côn trùng, chất chống nấm và vật liệu làm vệ sinh phải không được làm nhiễm bẩn các trang thiết bị, nguyên vật liệu, nguyên liệu bao bì, sản phẩm trung gian và thành phẩm.

6.4. Vệ sinh thiết bị

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

6.4.2. Các thiết bị và dụng cụ phải được làm sạch cả bên trong và bên ngoài sau khi sử dụng theo các quy trình đã phê duyệt. Thiết bị và dụng cụ sạch phải được bảo quản sạch sẽ và phải kiểm tra độ sạch trước khi sử dụng. Phải có hồ sơ ghi lại việc thực hiện vệ sinh, kiểm tra sau khi vệ sinh và trước khi sử dụng.

6.4.3. Phải bố trí khu vực để làm vệ sinh và bảo quản các thiết bị, dụng cụ vệ sinh.

6.4.4. Phải xây dựng và phê duyệt các quy trình vệ sinh và khử trùng thiết bị, dụng cụ, các đồ đựng sử dụng trong việc sản xuất. Tối thiểu quy trình phải bao gồm các thông tin: Người chịu trách nhiệm, thời gian, lịch trình, phương pháp thực hiện, trang thiết bị và vật liệu sử dụng để làm vệ sinh; Phương pháp tháo dỡ hay lắp lại thiết bị; Việc xác định loại bỏ lô sản xuất trước; Việc bảo vệ các trang thiết bị và dụng cụ sạch tránh nhiễm bẩn trước khi sử dụng.

6.4.5. Nên sử dụng phương pháp làm sạch ướt hoặc làm sạch bằng chân không. Hạn chế phương pháp sử dụng máy nén khí, các vật liệu từ sợi và bàn chải để tránh nguy cơ nhiễm bẩn sản phẩm.

6.4.6. Hồ sơ về việc vệ sinh, và việc kiểm tra trước khi sử dụng phải được lưu lại.

Chương VII
SẢN XUẤT

7.1. Nguyên tắc

7.1.1. Cơ sở phải đảm bảo các thao tác sản xuất được thực hiện theo quy trình đã đăng ký trong giấy phép sản xuất và lưu hành thuốc.

7.1.2. Phải bố trí số lượng nhân viên sản xuất phù hợp và phải có biện pháp thích hợp để giám sát tất cả các thao tác chế biến. Các nhân viên phải mặc bảo hộ thích hợp để tiến hành các thao tác chế biến. Việc sản xuất phải được thực hiện và giám sát bởi những người có thẩm quyền. Chỉ những người có thẩm quyền mới được ra vào khu vực sản xuất.

7.1.3. Các 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 nhầm lẫn hoặc nhiễm chéo.

7.1.4. Nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được biệt trữ ngay sau khi tiếp nhận hoặc sản xuất, cho đến khi được phép sử dụng và phân phối. Việc bảo quản nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được thực hiện trong điều kiện phù hợp và sắp xếp theo một cách có trật tự để cho phép việc phân tách lô và đảo kho. Nguyên liệu ban đầu phải được kiểm tra để đảm bảo rằng nguyên liệu được giao nhận đúng và tránh nhầm lẫn.

7.1.5. Việc xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm bao gồm 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 phải được ghi chép lại. Các sản phẩm trung gian được mua phải được xử lý khi giao nhận như là các nguyên liệu ban đầu.

7.1.6. Việc sản xuất phải thực hiện theo đúng 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 thẩm quyền. Phải tiến hành kiểm tra về sản lượng và cân đối số lượng khi cần thiết để đảm bảo không có sự khác biệt so với giới hạn cho phép.

7.1.7. Khi làm việc với nguyên liệu và các sản phẩm khô, phải có biện pháp phòng ngừa đặc biệt để ngăn chặn sự phát sinh và phân tán của bụi. Ở mỗi giai đoạn chế biến, sản phẩm và nguyên liệu phải được bảo vệ khỏi nhiễm vi sinh và các tạp nhiễm khác.

7.2. Đề phòng nhiễm chéo trong sản xuất

7.2.1. Phải có các biện pháp kỹ thuật và tổ chức phù hợp để phòng tránh nguy cơ nhiễm chéo 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 cơ thể của nhân viên vận hành... cụ thể:

- sản xuất ở các khu vực khép kín và riêng biệt hoặc sản xuất theo chiến dịch và sau đó vệ sinh theo quy trình đã được thẩm định chặt chẽ;

- sử dụng các chốt gió phù hợp, chênh lệch áp suất, hệ thống cấp và thải không khí;

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

- giữ quần áo bảo hộ bên trong khu vực nơi sản xuất các sản phẩm có nguy cơ nhiễm chéo;

- sử dụng các quy trình làm vệ sinh và khử trùng đã được thẩm định; trang bị các trang phục bảo hộ phù hợp ở các khu vực chế biến;

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

- sử dụng nhãn ghi tình trạng sạch trên máy móc.

- quy định cụ thể cho việc lấy mẫu, cân, pha trộn và việc xử lý các dược liệu thô có khả năng sinh bụi.

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

7.2.2. 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 sử dụng cho quy trình chế biến hiện tại; máy móc thiết bị phải sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng. Phải ghi chép lại việc kiểm tra này.

7.3. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

7.3.1. Phải có hệ thống biệt trữ và xuất kho đối với bán thành phẩm và thành phẩm, bao gồm cả việc xác định rõ ràng trạng thái của sản phẩm (biệt trữ, xuất xưởng, loại bỏ). Phải xây dựng hệ thống và quy trình cho việc xử lý các nguyên liệu/sản phẩm trung gian/bán thành phẩm/thành phẩm không đạt yêu cầu.

7.3.2. Các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm nhập kho phải được xử lý khi nhận như đối với nguyên liệu ban đầu.Tất cả các lần xuất sản phẩm trung gian và bán thành phẩm kể cả những lần xuất bổ sung theo yêu cầu của sản xuất phải có chứng từ đầy đủ.

7.3.3. Trước khi thực hiện bất kỳ thao tác chế biến nào, phải kiểm tra độ sạch của khu vực làm việc và máy móc thiết bị và đảm bảo không có các nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, sản phẩm dư, nhãn hoặc tài liệu không cần thiết. Phải loại bỏ các nhãn hoặc dấu hiệu phân biệt đã được sử dụng trước đó.

7.3.4. Tất cả nguyên vật liệu, các thùng chứa sản phẩm trung gian và thiết bị chính được sử dụng tại mọi thời điểm trong quá trình sản xuất phải được dán nhãn. Phải có thiết bị chứa dùng cho các thao tác phân loại và lựa chọn thuốc cổ truyền thô đã được làm sạch. Bề mặt của các thùng chứa phải nhẵn, phẳng và dễ vệ sinh.

7.3.5. Sản lượng cuối cùng của từng lô sản xuất phải được ghi lại và kiểm tra đối chiếu với hiệu suất lý thuyết. Trong trường hợp có sự thay đổi đáng kể, phải tiến hành điều tra nguyên nhân trước khi xuất xưởng hoặc tiếp tục xử lý.

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

7.4. Kiểm soát trong quá trình sản xuất

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

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

7.4.3. Các quá trình sản xuất có khả năng sinh bụi như: cân, dập viên, đóng nang, đóng túi phải có biện pháp khư trú bụi và hạn chế sự phát tán của bụi.

7.4.4. Phải thực hiện việc kiểm tra, kiểm soát thường xuyên các thông số của sản phẩm trung gian, bán thành phẩm ở các công đoạn trọng yếu của quá trình sản xuất: độ ẩm của cốm, khối lượng viên, độ rã, độ cứng, độ kín của vỉ, pH dung dịch, độ đồng nhất thuốc cổ truyền kem, mỡ... Việc kiểm tra, kiểm soát phải được lưu hồ sơ. Các sản phẩm trung gian/bán thành phẩm sử dụng cho kiểm tra, kiểm soát trong quá trình phải được hủy đúng cách.

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

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

7.4.7. Các chất lỏng hoặc kem và thuốc cổ truyền bôi phải được sản xuất theo phương pháp và điều kiện tránh được sự ô nhiễm của vi khuẩn và các loại ô nhiễm khác. Nếu có thể, việc sản xuất, vận chuyển các chất lỏng hoặc kem, thuốc cổ truyền bôi được thực hiện trong hệ thống kín.

7.4.8. Các công đoạn sản xuất thực hiện đối với nguyên liệu thô như sấy khô, nghiền và sàng lọc, loại bỏ các vật liệu lạ bao gồm cả thời gian sấy, nhiệt độ sấy và các phương pháp được sử dụng để kiểm soát tỷ lệ vụn nát hoặc kích thước hạt phải được mô tả trong hướng dẫn sản xuất.

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

7.5. Dán nhãn, đóng gói

7.5.1. Phải có các biện pháp để đảm bảo việc đóng gói được thực hiện nhanh chóng và giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo hay nhầm lẫn hoặc thay thế đối với các hoạt động dán nhãn và đóng gói. Phải có phân cách cơ học để phòng tránh sự nhầm lẫn của sản phẩm và bao bì đóng gói khi thực hiện việc đóng gói các sản phẩm khác nhau trong khu vực đóng gói. Tên sản phẩm và số lô phải hiển thị ở khu vực đang thực hiện công đoạn đóng gói sản phẩm.

7.5.2. Phải dọn quang dây chuyền trước khi thực hiện hoạt động đóng gói để đảm bảo không có bất kỳ sản phẩm, vật liệu, tài liệu sử dụng trước đó không cần thiết cho các hoạt động hiện tại còn sót lại trên dây chuyền.

7.5.3. Các mẫu nhãn và mẫu của bao bì đã được in ấn phải được lưu trong hồ sơ lô. Có các khu vực biệt trữ riêng biệt và an toàn cho các thành phẩm chờ cho phép xuất xưởng.

7.5.4. Hoạt động in (ví dụ đối với số lô, hạn dùng) phải được thực hiện độc lập hoặc trong quá trình đóng gói và phải được kiểm tra, ghi lại. Việc in ấn bằng tay phải được kiểm tra chặt chẽ.

7.5.5. Các sản phẩm và vật liệu đóng gói được sử dụng phải được kiểm tra khi giao hàng cho các bộ phận đóng gói đảm bảo về số lượng và đúng chủng loại.

7.5.6. Các thông tin được in ấn và dập nổi trên bao bì phải dễ dàng nhận thấy và có khả năng chống phai màu hoặc tẩy xóa.

7.5.7. Phải kiểm soát trong quá trình để đảm bảo người đọc mã số điện tử, đếm nhãn hoặc thiết bị tương tự đang hoạt động một cách chính xác. Phải kiểm soát chặt chẽ đối với việc sử dụng nhãn cắt và khi thực hiện việc in ấn bao bì ở ngoài. Việc sử dụng nhãn cuốn sẽ hạn chế sự nhầm lẫn hơn nhãn cắt.

7.5.8. Việc kiểm soát trong quá trình đóng gói tối thiểu phải bao gồm: hình thức của bao bì; bao bì đã sử dụng đúng với sản phẩm; độ chính xác của việc in ấn; hoạt động chuẩn xác của dây chuyền.

7.5.9. Mẫu được lấy ra khỏi dây chuyền đóng gói không nên trả lại. Các mẫu sản phẩm có bất thường chỉ được đưa lại vào dây chuyền sản xuất sau khi được kiểm tra, xem xét và phê duyệt bởi người có thẩm quyền của người có thẩm quyền.

7.5.10. Bất kỳ sự khác biệt đáng kể hoặc bất thường trong quá trình đối chiếu sản phẩm trung gian và nguyên liệu bao bì in ấn và số lượng đơn vị sản xuất phải được điều tra và được giải thích một cách thích đáng trước khi xuất xưởng.

7.5.11. Phải thiết lập quy trình hủy bỏ hoặc trả lại kho đối với các bao bì đã in sẵn hoặc đã mã hóa số lô. Việc tiêu hủy hoặc trả lại phải được ghi lại.

7.6. Thành phẩm

7.6.1. Thành phẩm phải được quản lý cách ly cho đến khi được phép xuất xưởng theo các điều kiện đã được thiết lập của nhà sản xuất.

7.6.2. Thành phẩm và hồ sơ phải được kiểm tra và đánh giá trước khi xuất xưởng sản phẩm.

7.6.3. Sau khi xuất xưởng, thành phẩm phải được bảo quản ở kho theo đúng điều kiện bảo quản ghi trên nhãn.

7.7. Bảo quản và phân phối

7.7.1. Phải xây dựng các quy trình cho việc bảo quản thành phẩm xuất xưởng. Phải có các hồ sơ cho phép xác định nhanh tất cả các khách hàng đã mua thành phẩm của một lô/mẻ xác định trong đó chỉ rõ thời gian xuất, số lượng, quy cách đóng gói và gửi hàng của từng lô sản phẩm cho khách hàng.

7.7.2. Phải lưu trữ các ghi chép về thời gian bảo quản, nhiệt độ và các điều kiện bảo quản khác trước khi phân phối.

7.8. Sản phẩm loại bỏ, tái chế và trả lại

7.8.1. Các sản phẩm bị loại bỏ phải được dán nhãn và biệt trữ riêng. Chúng phải được trả lại cho nhà cung cấp hoặc, nếu phù hợp, tái chế hoặc tiêu hủy. Việc trả lại nhà cung cấp, tái chế, hoặc tiêu hủy nguyên vật liệu phải được sự chấp thuận bởi người có thẩm quyền và ghi lại.

7.8.2. Việc tái chế phải hạn chế và chỉ được thực hiện nếu chất lượng của thành phẩm không bị ảnh hưởng và sản phẩm tái chế vẫn đạt tiêu chuẩn chất lượng. Việc tái chế phải được thực hiện theo một quy trình xác định sau khi đánh giá các rủi ro liên quan và phải được ghi lại.

7.8.3. Phải xây dựng quy định kết hợp dư phẩm của lô trước vào các công đoạn sản xuất của lô sau cùng sản phẩm dựa trên việc đánh giá các rủi ro liên quan, bao gồm cả việc ảnh hưởng hạn sử dụng của sản phẩm. Việc sử dụng dư phẩm phải được ghi lại.

7.8.4. Trong trường hợp cần thiết, nên thực hiện thêm phép thử đối với sản phẩm được tái chế hoặc có sử dụng dư phẩm trong sản xuất.

7.8.5. Sản phẩm trả về từ thị trường đã nằm ngoài sự kiểm soát của nhà sản xuất phải được hủy bỏ trừ khi hoàn toàn không có nghi ngờ chất lượng. Việc xem xét để bán lại, ghi nhãn lại hoặc tái chế ở lô tiếp theo chỉ được thực hiện sau khi đã được bộ phận Quản lý chất lượng đánh giá theo quy trình đã xây dựng. Việc đánh giá phải bao gồm các điều kiện bảo quản, lịch sử của sản phẩm, khoảng thời gian kể từ khi xuất xưởng. Trong trường hợp nghi ngờ về chất lượng của sản phẩm, không được thực hiện việc tái chế. Các hoạt động liên quan đến việc tái chế sản phẩm phải được ghi lại.

Chương VIII
HỒ SƠ TÀI LIỆU

8.1. Nguyên tắc

Cơ sở phải thiết lập hệ thống hồ sơ tài liệu để xác định công thức sản xuất và các hướng dẫn sản xuất, các tiêu chuẩn cho tất cả các nguyên liệu, thành phẩm và quy trình kiểm tra chất lượng; để đảm bảo tất cả nhân viên có liên quan đến sản xuất đều hiểu và thực hiện đúng; đảm bảo người được ủy quyền có tất cả những thông tin cần thiết khi quyết định cho xuất một lô thuốc cổ truyền ra thị trường; hồ sơ tài liệu phải đảm bảo việc truy tìm nguồn gốc.

8.2. Yêu cầu chung

8.2.1. 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 giấy phép lưu hành sản phẩm.

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

8.2.3. Hồ sơ tài liệu phải có nội dung rõ ràng, có đầy đủ các thông tin cần thiết, nhưng không thừa các dữ liệu, tiêu đề, bản chất và mục đích của tài liệu phải được đề cập. Phải trình bày một cách có trật tự và để dễ kiểm tra. Những tài liệu sao chụp phải rõ ràng và dễ đọc. Tài liệu làm việc được sao chụp từ tài liệu gốc phải không được có sai khác trong quá trình sao chụp.

8.2.4. Phải thường xuyên rà soát và cập nhật hồ sơ tài liệu và bất kỳ sự sửa đổi nào cũng phải có sự ủy quyền chính thức. Khi một tài liệu đã được sửa đổi, phải có cách thức ngăn ngừa việc vô ý sử dụng những phiên bản cũ đã được thay thế. Những tài liệu thay thế phải được lưu lại trong một khoảng thời gian phù hợp.

8.2.5. 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 chỗ trống để nhập số liệu đó.

8.2.6. Bất kỳ sự sửa đổi nào về dữ liệu trong hồ sơ phải được ký và ghi rõ ngày thay đổi; sự thay đổi phải cho phép đọc được các thông tin ban đầu (không ghi đè). Khi phải ghi lại lý do của việc thay đổi.

8.2.7. Hồ sơ phải được lập hoặc hoàn thành ngay thời điểm hành động được thực hiện và đảm bảo tất cả các hoạt động liên quan đến việc sản xuất sản phẩm phải đầy đủ để cho phép việc điều tra, truy tìm nguồn gốc các sai lệch, các sản phẩm bị lỗi.

8.2.8. Hồ sơ sản xuất và các mẫu lưu của nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được lưu giữ ít nhất 1 năm sau ngày hết hạn, đối với dược liệu phải đánh giá chất lượng và độ ổn định của dược liệu để đưa ra thời hạn lưu phù hợp và không dưới 1 năm.

8.2.9. Hồ sơ sản xuất các bán thành phẩm được sử dụng chung cho nhiều sản phẩm cần chỉ rõ đường dẫn để xem xét hồ sơ gốc khi cần thiết.

8.3. Nhãn

8.3.1. Nhãn dùng cho bao bì, thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng, không mập mờ và phải theo mẫu chung thống nhất của cơ sở và phù hợp với quy định. Bên cạnh chữ viết trên nhãn, có thể sử dụng màu sắc để chỉ tình trạng của nguyên liệu, máy móc, thiết bị (ví dụ đang biệt trữ, đã được chấp nhận, bị loại hoặc sạch).

8.3.2. Tất cả thuốc cổ truyền thành phẩm đều phải được nhận dạng và dán nhãn theo quy định hiện hành về ghi nhãn thuốc cổ truyền.

8.3.3. 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.

8.4. Hồ sơ về tiêu chuẩn chất lượng

8.4.1. Các nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm phải có đầy đủ tiêu chuẩn và phương pháp phân tích, kiểm nghiệm. Các nguyên liệu ban đầu phải có tiêu chuẩn phù hợp với các Dược điển, tiêu chuẩn cơ sở và các quy định về chất lượng, vệ sinh theo quy định của Bộ Y tế. Bất kỳ hồ sơ tài liệu nào liên quan đến hồ sơ lô sản xuất phải được lưu giữ ít nhất 1 năm sau khi sản phẩm hết hạn.

8.4.2. Tiêu chuẩn chất lượng phải được phê duyệt đúng quy định, ghi ngày tháng phê duyệt và phải có các thông tin: tên và mã số nội bộ, mô tả cảm quan, các yêu cầu về định tính, định lượng và giới hạn tương ứng, tài liệu tham khảo. Tiêu chuẩn chất lượng có thể có thêm các thông tin khác như: nhà cung cấp và nhà sản xuất gốc của nguyên vật liệu, mẫu bao bì có in ấn, hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện, điều kiện bảo quản và các thận trọng, thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm nghiệm lại, hạn dùng.

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

- Nguyên liệu ban đầu sử dụng cho thuốc cổ truyền phải được sản xuất tuân theo các yêu cầu của giấy phép lưu hành sản phẩm. Phải có đầy đủ hồ sơ về việc đánh giá nhà cung cấp nguyên liệu ban đầu được thực hiện bởi nhà sản xuất hoặc đại diện của nhà sản xuất. Nhà sản xuất phải đảm bảo rằng nhà cung cấp nguyên liệu ban đầu đáp ứng các tiêu chuẩn yêu cầu.

- Nguyên liệu bao gói trực tiếp với thuốc cổ truyền phải đạt tiêu chuẩn theo quy định và phải tương thích với nguyên liệu và/hoặc sản phẩm chứa trong đó. Nguyên liệu phải được kiểm tra về tiêu chuẩn chất lượng, các sai khác và tính chính xác của các dấu hiệu nhận dạng.

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

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

Phải có hồ sơ về tiêu chuẩn đối với thành phẩm và các sản phẩm trung gian (được mua/gửi đi hoặc nếu số liệu thu được từ sản phẩm trung gian được dùng để

đánh giá thành phẩm). Các tiêu chuẩn phải tương tự như các tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm.

8.4.5. Tiêu chuẩn thành phẩm

- Tiêu chuẩn thành phẩm phải có các thông tin chính gồm: tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có; tên thành phần/hoạt chất; công thức hoặc tham chiếu công thức; mô tả dạng bào chế và đóng gói; yêu cầu về định tính và định lượng, giới hạn cho phép; điều kiện bảo quản và các thận trọng nếu có; hạn sử dụng.

- Tiêu chuẩn thành phẩm phải có các phép thử cho các thành phần hoạt chất có thể định tính và định lượng được trong các phép thử kiểm tra chất lượng thành phẩm. Phải có các phép thử xác định giới hạn cho phép của dư chất các chất được sử dụng để bảo quản, tẩy rửa (nếu có) và các phụ liệu tham gia vào quá trình chế biến dược liệu.

- Ngoài ra, tiêu chuẩn thành phẩm phải có các phép thử cho các chỉ tiêu liên quan khác theo từng yêu cầu của mỗi dạng bào chế, như: hình thức bên ngoài như màu sắc, mùi vị, kích thước và kết cấu; độ đồng đều khối lượng, thời gian tan rã, độ cứng (đối với thuốc cổ truyền viên); độ trong, độ nhớt (đối với dung dịch); độ đồng nhất (đối với thuốc cổ truyền mỡ, thuốc cổ truyền kem); mất khối lượng do sấy khô hay hàm lượng nước; độ nhiễm khuẩn,...

8.5. Hồ sơ sản xuất

Cơ sở phải xây dựng công thức gốc và quy trình pha chế được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm và mỗi cỡ lô sản xuất.

8.5.1. Công thức gốc:

Công thức gốc phải có thông tin: tên sản phẩm, có mã tham khảo của sản phẩm liên quan đến tiêu chuẩn; mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và cỡ lô; danh mục các nguyên liệu ban đầu được sử dụng (tên INN nếu có), lượng của mỗi 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); công bố sản lượng thành phẩm dự kiến và giới hạn cho phép, và sản lượng sản phẩm trung gian, nếu có.

8.5.2. Quy trình pha chế:

- Quy trình pha chế phải có thông tin: địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu; 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, khử trùng, sử dụng); hướng dẫn

chế biến chi tiết lần lượt từng bước (ví dụ: kiểm tra nguyên liệu, xử lý sơ bộ, trình tự thêm các nguyên vật liệu, thời gian trộn, nhiệt độ); hướng dẫn đối với các kiểm tra trong quá trình sản xuất và các giới hạn tương ứng; quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn; các điều phải thận trọng khi sản xuất.

- Phải thiết lập các hướng dẫn pha chế trong đó liệt kê các thao tác để xử lý dược liệu, như sấy khô, thái, nghiền nhỏ, rây,...; phải quy định nhiệt độ và thời gian cần thiết cho quá trình sấy khô, và phương pháp được sử dụng để kiểm tra các tạp kim loại.

- Các hướng dẫn phải ghi rõ các bước và các thông số vận hành của quá trình trộn, các bước điều chỉnh để đạt hàm lượng các thành phần hoạt chất có tác dụng dược lý và đảm bảo sự đồng nhất của lô sau khi trộn; phải quy định việc ghi chép các thông số trong quá trình trộn.

- Phải có hướng dẫn về sàng lọc hoặc phương pháp khác dùng để loại bỏ các tạp chất lạ. Phải nêu chi tiết quy trình được sử dụng để làm giảm nhiễm vi sinh vật, cùng với phương pháp xác định mức độ của các tạp nhiễm này.

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

8.5.3. Hồ sơ lô sản xuất:

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

- 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 phê duyệt. Phương pháp chuẩn bị hồ sơ phải được thiết kế đảm bảo tránh sai sót (nên sao chụp lại hoặc dùng các chương trình máy tính đã được thẩm định, tránh việc chép lại bằng thủ công các tài liệu đã được duyệt).

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

- Hồ sơ lô phải được giữ tại nơi làm việc trong quá trình pha chế. Phải theo dõi các thông tin sau vào thời điểm tiến hành mỗi thao tác, và sau khi hoàn thành hồ sơ lô phải được người chịu trách nhiệm pha chế ký tên chỉ rõ ngày tháng, tên sản phẩm; số lô đang sản xuất:

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

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

+ chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở mỗi bước sản xuất chính và người kiểm tra mỗi thao tác;

+ 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);

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

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

+ sản lượng từng công đoạn sản xuất và những nhận xét hoặc giải thích về những sai lệch có ý nghĩa so với sản lượng dự kiến;

+ ghi chú về những sự cố đặc biệt, ghi lại chi tiết, có chữ ký duyệt những sai lệch so với công thức gốc.

- Tất cả các hồ sơ phải ghi rõ thời gian và được ký bởi người chịu trách nhiệm tiến hành công việc, đối với các thao tác quan trọng, phải có cả chữ ký của người giám sát và phải được giữ tại nơi làm việc trong toàn bộ quá trình hoạt động. Hồ sơ phải được lưu giữ để sẵn sàng cho việc thanh tra ít nhất 2 năm sau khi hết hạn dùng của lô thuốc.

8.5.4. Hướng dẫn đóng gói:

Phải xây dựng công thức gốc và quy trình pha chế được phê duyệt chính thức cho mỗi sản phẩm, cỡ lô và quy cách đóng gói. Hướng dẫn đóng gói phải bao gồm các thông tin:

- Tên của sản phẩm;

- Dạng bào chế, hàm lượng;

- Quy cách đóng gói bao gồm số lượng, khối lượng hoặc thể tích của sản phẩm trong bao bì ngoài cùng;

- Danh mục đầy đủ tất cả các nguyên vật liệu bao gói cần sử dụng cho một cỡ lô chuẩn, bao gồm số lượng, kích cỡ, dạng, mã tham chiếu đến tiêu chuẩn của nguyên vật liệu bao gói;

- Bản sao của mẫu bao bì in ấn trên đó thể hiện vị trí ghi số lô và hạn dùng;

- các thận trọng trong quá trình thực hiện, kể cả phải kiểm tra kỹ khu vực và thiết bị đóng gói nhằm đảm bảo đã dọn quang dây chuyền trước và sau khi thực hiện hoạt động đóng gói;

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

- chi tiết những lần kiểm tra trong quá trình đóng gói, bao gồm hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn cho phép.

8.5.5. Hồ sơ lô đóng gói:

- Hồ sơ lô đóng gói lô cho mỗi lô hoặc một phần của lô đã chế biến phải được lưu giữ, trong đó phải ghi lại cả việc kiểm tra để đảm bảo máy móc, thiết bị và khu vực 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, máy móc thiết bị đã sạch và phù hợp cho mục đích sử dụng.

- Trong quá trình thực hiện việc đóng gói, phải ghi rõ các thông tin sau đây vào thời điểm thực hiện mỗi thao tác, ngày và tên người thực hiện và người chịu trách nhiệm:

+ 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;

+ Ngày và giờ thực hiện thao tác đóng gói;

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

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

+ 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;

+ Chi tiết các thao tác đóng gói đã thực hiện, máy móc thiết bị và dây chuyền đóng gói đã sử dụng, và nếu cần, các hướng dẫn về việc bảo quản sản phẩm chưa đóng gói, hoặc hồ sơ ghi lại việc trả sản phẩm chưa đóng gói về khu vực bảo quản;

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

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

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

8.6. Quy trình và hồ sơ ghi chép

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

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

8.6.2. 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. Hồ sơ tiếp nhận phải có các thông tin

- Tên nguyên vật liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;
- Tên nội bộ và/hoặc mã nguyên vật liệu nếu có;
- Ngày nhận;
- Tên nhà cung cấp, và nếu có thể, tên nhà sản xuất;
- Số lô hoặc số tham khảo của nhà sản xuất;
- Tổng khối lượng, và số thùng hàng đã nhận;
- Số lô quy định sau khi nhận;
- Bất kỳ nhận xét có liên quan nào khác (ví dụ tình trạng thùng hàng,...)

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

8.6.4. Phải có quy trình thao tác chuẩn hướng việc lấy mẫu, trong đó chỉ rõ người được ủy quyền lấy mẫu. Hướng dẫn lấy mẫu phải có các thông tin:

- Phương pháp lẫy mẫu và kế hoạch lấy mẫu;

- Dụng cụ lấy mẫu;

- Các thận trọng phải chú ý để tránh tạp nhiễm cho nguyên vật liệu hoặc làm mất phẩm chất nguyên vật liệu;

- Lượng mẫu cần lấy;

- Hướng dẫn việc chia nhỏ mẫu khi cần thiết;

- Loại bao bì dùng đựng mẫu và việc dán nhãn;

- Các thận trọng phải chú ý, đặc biệt đối với việc lấy mẫu nguyên vật liệu độc hại.

8.6.5. Phải xây dựng quy trình mô tả chi tiết hệ thống đánh số lô (mẻ) để đảm bảo mỗi lô sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hay thành phẩm đều được nhận dạng bằng một mã số đặc trưng riêng. Quy trình này phải đảm bảo:

- Việc đánh số lô áp dụng cho công đoạn chế biến và công đoạn đóng gói phải tương ứng với nhau.

- Không sử dụng trùng lặp cùng một số lô; điều này áp dụng cho cả việc tái chế;

8.6.6. Phải có quy trình hướng dẫn việc thẩm định, hiệu chuẩn, bảo dưỡng, sử dụng, vệ sinh cho mỗi loại thiết bị và dụng cụ, các quy trình này phải được để gần máy móc thiết bị. Việc thực hiện phải được lưu hồ sơ nêu rõ ngày tháng và tên người thực hiện những công việc đó.

8.6.7. Phải có quy trình duyệt xuất hoặc loại bỏ đối với nguyên vật liệu và sản phẩm, đặc biệt đối với việc xuất thành phẩm ra thị trường của người được uỷ quyền. Hồ sơ sổ sách về việc phân phối mỗi lô sản phẩm phải được lưu lại theo trật tự để đảm bảo truy tìm được khi cần thiết.

Chương IX
KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

9.1. Nguyên tắc

Kiểm tra chất lượng là một phần của GMP liên quan đến lấy mẫu, tiêu chuẩn chất lượng và thử nghiệm đồng thời cũng liên quan đến vấn đề tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình xét duyệt xuất xưởng sản phẩm để đảm bảo các phép thử liên quan cần thiết đã được thực hiện. Nguyên vật liệu không được xuất để sử dụng, sản phẩm

không được bán hay cung cấp cho đến khi sản phẩm được đánh giá là đạt chất lượng. Kiểm tra chất lượng không chỉ bó hẹp trong các hoạt động của phòng thử nghiệm, mà bao gồm mọi quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm.

Mỗi nhà sản xuất đều phải có bộ phận kiểm tra chất lượng. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải độc lập với bộ phận sản xuất và các bộ phận khác. Các yêu cầu cơ bản của kiểm tra chất lượng bao gồm:

9.1.1. Phải có đủ trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt cho việc lấy mẫu, kiểm tra và thử nghiệm đối với các nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, thành phẩm và cho việc theo dõi điều kiện môi trường theo yêu cầu của GMP;

9.1.2. Việc lấy mẫu các nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian và thành phẩm phải được thực hiện bởi nhân viên được giao nhiệm vụ lấy mẫu và phải tiến hành theo phương pháp đã được bộ phận kiểm tra chất lượng phê duyệt;

9.1.3. Các phương pháp phân tích phải được thẩm định;

9.1.4. Phải lưu hồ sơ ghi chép việc thực hiện tất cả các bước lấy mẫu, kiểm tra và thử nghiệm. Bất cứ sai lệch nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra;

9.1.5. Thành phẩm phải chứa các hoạt chất với thành phần và hàm lượng đúng như giấy phép lưu hành sản phẩm, đạt yêu cầu chất lượng quy định, được đóng trong bao bì phù hợp và dán nhãn đúng;

9.1.6. Phải lưu lại kết quả kiểm tra chất lượng; việc kiểm nghiệm các nguyên liệu, sản phẩm trung gian, và thành phẩm để chứng minh việc thực hiện theo đúng tiêu chuẩn chất lượng.

9.1.7. Không được bán hay cung cấp thuốc cổ truyền trước khi người được ủy quyền chứng nhận lô sản phẩm đạt yêu cầu chất lượng theo đúng giấy phép lưu hành sản 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 và việc đánh giá những sai lệch so với quy trình quy định;

9.1.8. Phải lưu đủ lượng mẫu của nguyên liệu ban đầu và thành phẩm để có mẫu kiểm nghiệm sau này nếu cần thiết; mẫu lưu thành phẩm phải được giữ trong bao bì đóng gói cuối cùng, ngoại trừ trường hợp bao bì đó có kích cỡ quá lớn, trong trường hợp đó có thể sử dụng bao bì đóng gói tương đương với hệ thống bao gói bán trên thị trường.

9.2. Quy định chung

9.2.1. Kiểm tra chất lượng bao gồm các hoạt động liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn, kiểm nghiệm, tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng để đảm bảo các việc thực hiện các phép thử cần thiết và chỉ xuất cho sử dụng các nguyên vật liệu và xuất xưởng các sản phẩm đã được đánh giá là đạt chất lượng.

9.2.2. Bộ phận kiểm tra và kiểm nghiệm thuốc cổ truyền và nguyên liệu làm thuốc cổ truyền phải được trang bị phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở, phải độc lập với các bộ phận khác và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ chuyên môn và kinh nghiệm phù hợp, người này có thể điều hành một hoặc nhiều phòng thí nghiệm.

9.2.3. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có đủ 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.

9.2.4. Đối với các cơ sở sản xuất chưa thành lập được bộ phận kiểm nghiệm thuốc cổ truyền hoặc đã thành lập được bộ phận kiểm nghiệm thuốc cổ truyền nhưng chưa kiểm nghiệm được hết các chỉ tiêu chất lượng thì phải gửi mẫu và ký hợp đồng kiểm nghiệm thuốc cổ truyền đến các đơn vị có đủ điều kiện và có chức năng kiểm nghiệm thuốc cổ truyền để thực hiện. Các phiếu kiểm nghiệm phải được lưu trong hồ sơ của từng lô sản phẩm xuất xưởng.

9.2.5. Cơ sở sản xuất thuốc cổ truyền phải thực hiện việc kiểm nghiệm từng lô sản phẩm, chỉ khi đạt chất lượng theo tiêu chuẩn đã đăng ký mới được phép xuất xưởng. Việc đánh giá thành phẩm phải tính đến mọi yếu tố có liên quan, kể cả điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, hồ sơ sản xuất (kể cả hồ sơ đóng gói), việc tuân thủ các tiêu chuẩn của thành phẩm, và việc kiểm tra thành phẩm sau cùng.

9.2.6. Bộ phận kiểm tra chất lượng có thể thực hiện các nhiệm vụ khác như: xây dựng, thẩm định và thực hiện các quy trình kiểm tra chất lượng, bảo quản chất chuẩn, đảm bảo việc ghi nhãn chính xác cho bao bì chứa nguyên vật liệu và sản phẩm, đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của hoạt chất và sản phẩm, tham gia điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng sản phẩm, và tham gia giám sát môi trường. Tất cả các hoạt động này đều phải được thực hiện theo chức năng, nhiệm vụ được phân công bằng văn bản.

9.3. Nhân sự

9.3.1. Nhân viên kiểm tra chất lượng của bộ phận kiểm tra chất lượng phải có chuyên môn sâu về các sản phẩm thuốc cổ truyền để tiến hành các phép thử định

tính, kiểm tra sự giả mạo, sự có mặt của nấm mốc, hoặc côn trùng, sự không đồng nhất của lô dược liệu. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có đủ nhân viên được đào tạo thích hợp, có chuyên môn và kinh nghiệm để hoàn thành công việc được giao.

9.3.2. Nhân viên bộ phận kiểm tra chất lượng phải được quyền vào khu vực sản xuất để lấy mẫu và điều tra khi cần thiết.

9.4. Cơ sở vật chất và trang thiết bị

9.4.1. Khu vực kiểm nghiệm, kiểm tra chất lượng thuốc cổ truyền phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Phòng kiểm tra chất lượng phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành tại đó và phải có diện tích đủ rộng để tránh sự nhầm lẫn, nhiễm chéo, và đủ để bảo quản mẫu, chất chuẩn, dung môi, thuốc cổ truyền thử và hồ sơ kiểm nghiệm.

9.4.2. Khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh phải cách biệt nhau và phải có riêng thiết bị xử lý không khí và các thiết bị khác.

9.4.3. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải được trang bị máy móc, thiết bị, dụng cụ thích hợp cho việc lấy mẫu, phân tích, hiệu chuẩn và xử lý dữ liệu. Các thiết bị phân tích phải phù hợp với phương pháp kiểm nghiệm và phải đáp ứng được yêu cầu kiểm tra chất lượng của đơn vị.

9.5. Lấy mẫu

9.5.1. Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu (nguyên liệu thô) phải được thực hiện bởi nhân viên có kinh nghiệm chuyên môn do nguyên liệu thô của thuốc cổ truyền là tổng hợp của các nguyên liệu tự nhiên và chứa nhiều yếu tố lai tạp. Mỗi lô hàng phải được xác định bởi các tài liệu lưu trữ riêng.

9.5.2. Việc lấy phải được thực hiện theo quy trình đã được phê duyệt và phải mô tả cụ thể về phương pháp lấy mẫu; các thiết bị được sử dụng; số lượng mẫu được lấy; hướng dẫn về việc phân chia mẫu; loại và điều kiện của bao bì đựng mẫu; nhận dạng các thùng nguyên liệu đã lấy mẫu; điều kiện bảo quản mẫu; hướng dẫn làm sạch và bảo quản các thiết bị lấy mẫu.

9.5.3. Việc lấy mẫu phải được thực hiện sao cho tránh được tạp nhiễm hoặc các tác động bất lợi khác ảnh hưởng đến chất lượng. Khi lấy mẫu phải có biện pháp để tránh gây tạp nhiễm hay nhầm lẫn cho nguyên vật liệu được lấy mẫu và cho những nguyên vật liệu khác. Tất cả dụng cụ lấy mẫu có tiếp xúc với nguyên vật liệu phải sạch. Những thùng hàng được lấy mẫu phải được đánh dấu và niêm phong lại cẩn thận sau khi lấy mẫu.

9.5.4. Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn ghi rõ các nội dung: tên mẫu, số lô, ngày lấy mẫu, số của thùng được lấy, số mẫu lấy, chữ ký của người lấy mẫu.

9.5.5. Mẫu lưu phải đại diện cho lô nguyên liệu hoặc thành phẩm được lấy, các mẫu khác cũng có thể được lấy để theo dõi các thời điểm quan trọng của một quá trình (Như thời điểm bắt đầu hoặc kết thúc)

9.5.6. Mẫu lưu thành phẩm phải được giữ trong bao bì đóng gói cuối cùng và được lưu trữ theo các điều kiện khuyến cáo cho đến một năm sau ngày hết hạn dùng của sản phẩm.

9.6. Hồ sơ, tài liệu

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

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

9.6.3. Hồ sơ phân tích phải có đầy đủ những thông tin về mẫu, phương pháp thử, kết quả phân tích. Hồ sơ phân tích phải được lưu vào hồ sơ kiểm nghiệm cùng với các kết quả phân tích và phải có các thông tin tối thiểu như sau:

- Tên nguyên vật liệu hay sản phẩm và dạng bào chế;
- Số lô và nhà sản xuất và/hoặc nhà cung cấp;
- Ngày nhận mẫu, người nhận mẫu; tình trạng mẫu khi nhận và trước khi phân tích;
- Tham chiếu tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm liên quan;
- Kết quả kiểm nghiệm, kể cả các nhận xét và tính toán, và tham chiếu tiêu chuẩn (giới hạn);
- Ngày và số tham chiếu của thử nghiệm;
- Chữ ký tắt của người thực hiện phép thử;
- Ngày tháng và chữ ký tắt của người xác minh phép thử và tính toán, nếu thích hợp;
- Một tuyên bố rõ ràng cho đạt hoặc loại (hoặc các quyết định khác về tình trạng) và ngày tháng và chữ ký của người được giao trách nhiệm.

9.6.4. Phiếu kiểm nghiệm/phân tích phải có chữ ký của người thử nghiệm và người giám sát và phải được lưu lại. Phiếu kiểm nghiệm/phân tích ít nhất phải có các thông tin sau: tên của nhà sản xuất nguyên liệu/thành phẩm và dạng bào chế;

số lô, hạn dùng; tiêu chuẩn và phương pháp sử dụng; kết quả phép thử, bao gồm nhận xét, đánh giá, cách tính và thông tin của chất đối chiếu; ngày thử nghiệm, người thực hiện phép thử, người kiểm tra; kết luận về việc đạt hay không đạt và chữ ký của người quyết định.

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

9.6.6. Tất cả các phép thử đối với mỗi nguyên vật liệu và sản phẩm phải tuân thủ theo các quy trình thử nghiệm đã được phê duyệt và phù hợp với hồ sơ đăng ký. Kết quả phải được lưu và được giám sát viên kiểm tra lại trước khi nguyên vật liệu hay sản phẩm được xuất hay bị loại.

9.6.7. Việc kiểm soát trong quá trình phải được thực hiện theo phương pháp đã phê duyệt và phải được lưu lại hồ sơ.

9.6.8. Phải cập nhật và lưu giữ tất cả các tiêu chuẩn chất lượng cần thiết cho công tác kiểm nghiệm, gồm có: Dược điển Việt Nam và các Dược điển nước ngoài, kể cả phụ lục, bản bổ sung và bản hiệu đính; các tiêu chuẩn chất lượng không có trong Dược điển; đối với những thuốc cổ truyền được kiểm nghiệm dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất; các phương pháp kiểm nghiệm không có trong Dược điển do phòng kiểm nghiệm nghiên cứu, ban hành.

9.6.9. Thay vì nhà sản xuất tiến hành kiểm nghiệm, có thể chấp nhận phiếu kiểm nghiệm của nhà cung cấp, với điều kiện 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 và thông qua việc kiểm tra cơ sở thực tế để đánh giá năng lực của nhà cung cấp. Phiếu kiểm nghiệm phải là bản gốc (không phải bản chụp) hoặc nếu không thì phải đảm bảo về tính pháp lý của chúng. Phiếu kiểm nghiệm ít nhất phải có các thông tin sau: tên và địa chỉ của nhà cung cấp đã cấp phiếu; chữ ký của cán bộ có thẩm quyền; tên của nguyên liệu được kiểm nghiệm; số lô của nguyên liệu được kiểm nghiệm; tiêu chuẩn và phương pháp sử dụng; kết quả kiểm nghiệm; ngày kiểm nghiệm.

9.7. Theo dõi độ ổn định

9.7.1. Phải đánh giá và theo dõi sự ổn định của bán thành phẩm, sản phẩm trung gian và thành phẩm theo một chương trình thích hợp liên tục để phát hiện bất kỳ vấn đề nào có liên quan đến độ ổn định của thành phẩm với bao bì đang lưu hành trên thị trường.

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...

9.7.2. Phải xây dựng quy trình và thiết lập hồ sơ theo dõi độ ổn định của các thuốc cổ truyền do mình sản xuất. Phải thiết lập được ngày hết hạn và các tiêu chuẩn về tuổi thọ dựa trên cơ sở các thử nghiệm về độ ổn định liên quan đến điều kiện bảo quản. Các hồ sơ theo dõi độ ổn định của thuốc cổ truyền phải được lưu giữ.

9.7.3. Phải xây dựng và thực hiện một chương trình bằng văn bản cho việc xác định độ ổn định lâu dài, chương trình cần có các yếu tố như:

- Mô tả đầy đủ về thuốc cổ truyền được nghiên cứu độ ổn định;

- 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;

- Quy định có đủ số lượng lô nghiên cứu;

- Lịch thử nghiệm cho mỗi thuốc cổ truyền;

- Quy định điều kiện bảo quản đặc biệt;

- Quy định việc lưu đủ mẫu; và

- Tóm tắt tất cả các số liệu thu được, kể cả việc đánh giá và kết luận nghiên cứu.

Chương X
ĐÁNH GIÁ VÀ THẨM ĐỊNH

10.1. Cơ sở phải thực hiện công việc thẩm định để chứng minh rằng những khía cạnh quan trọng trong các thao tác cụ thể đều được kiểm soát. Việc thẩm định phải được thực hiện và lưu hồ sơ để đảm bảo:

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

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

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

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

10.2. Bất kỳ sự 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 thẩm định.

10.3. Những yếu tố chủ yếu trong chương trình thẩm định của cơ sở, việc duy trì tình trạng thẩm định liên tục phải được thể hiện trong sổ tay chất lượng hoặc kế hoạch thẩm định gốc.

10.4. Phải xây dựng kế hoạch thẩm định ban đầu và rà soát hằng năm. Trách nhiệm thực hiện việc thẩm định phải được chỉ rõ. Kết quả thẩm định phải được lưu lại.

Chương XI
SẢN XUẤT VÀ KIỂM NGHIỆM THEO HỢP ĐỒNG

11.1. Nguyên tắc

Trong trường hợp thiếu phương tiện sản xuất và kiểm nghiệm, chủ sở hữu đăng ký sản phẩm có thể thực hiện việc sản xuất, kiểm nghiệm bởi các nhà sản xuất hợp đồng hoặc các phòng thí nghiệm khác. Việc sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng phải được xác định rõ ràng, thống nhất và có kiểm soát nhằm đảm bảo yêu cầu chất lượng của sản phẩm.

11.2. Quy định chung

11.2.1. Phải có một hợp đồng thỏa thuận bằng văn bản giữa hợp đồng Bên hợp đồng và Bên nhận thuê, trong đó thiết lập rõ ràng nhiệm vụ của mỗi bên. Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng được kiểm tra cơ sở của bên nhận hợp đồng.

11.2.2. Tất cả kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, kể các những thay đổi dự kiến về kỹ thuật hoặc các kế hoạch khác, đều phải theo đúng với các yêu cầu đăng ký của sản phẩm và phải thống nhất giữa hai bên.

11.2.3. Trong trường hợp nhận hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, việc duyệt xuất hàng cuối cùng phải do người được ủy quyền thực hiện.

11.3. Bên hợp đồng

11.3.1. Bên hợp đồng phải có trách nhiệm đánh giá năng lực của bên nhận hợp đồng về khả năng thực hiện các công việc theo hợp đồng và đảm bảo các nguyên tắc GMP đã được tuân thủ thông qua hợp đồng.

11.3.2. Bên hợp đồng phải cung cấp cho bên nhận hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết để tiến hành các hoạt động theo hợp đồng một cách chính xác theo

đúng giấy phép lưu hành và các quy định của luật pháp. Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng bên nhận hợp đồng nhận thức đầy đủ về mọi vấn đề liên quan đến sản phẩm, công việc có thể gây hại cho nhà xưởng, máy móc thiết bị, nhân viên, các nguyên vật liệu hoặc các sản phẩm khác.

11.3.3. Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng tất cả các sản phẩm và nguyên liệu cung cấp bởi các bên nhận hợp đồng đáp ứng theo các tiêu chuẩn của họ.

11.4. Bên nhận hợp đồng

11.4.1. Chỉ những cơ sở có giấy phép sản xuất mới được thực hiện việc sản xuất theo hợp đồng. Bên nhận hợp đồng có đầy đủ cơ sở, trang thiết bị, kiến thức và kinh nghiệm, và nhân viên có năng lực để thực hiện tốt các công việc theo yêu cầu của Bên thuê.

11.4.2. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo rằng tất cả các sản phẩm, nguyên liệu cung cấp cho mình phù hợp với mục đích sử dụng của chúng.

11.4.3. Bên nhận hợp đồng không được chuyển cho bên thứ ba công việc đã được giao cho mình theo hợp đồng đã ký khi chưa được bên hợp đồng đánh giá và chấp nhận kế hoạch đó. Việc thỏa thuận giữa Bên nhận hợp đồng và bất kỳ bên thứ ba phải đảm bảo các thông tin về sản xuất và kiểm nghiệm cung cấp cho bên thứ ba tương tự như đã thực hiện giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng.

11.4.4. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo không thực hiện các công việc gây ảnh hưởng xấu đến chất lượng của sản phẩm sản xuất và/hoặc kiểm nghiệm cho bên hợp đồng.

11.4.5. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo rằng không được phép xuất xưởng sản phẩm trước khi có xác nhận của người có thẩm quyền về việc sản phẩm phù hợp với tiêu chuẩn đã đăng ký.

11.5. Hợp đồng

11.5.1. Hợp đồng phải được lập giữa Bên hợp đồng và Bên nhận hợp đồng trong đó quy định cụ thể trách nhiệm của mỗi bên liên quan đến việc sản xuất và kiểm nghiệm của sản phẩm. Những khía cạnh kỹ thuật của hợp đồng phải do những người có thẩm quyền với đủ kiến thức phù hợp về công nghệ dược, kiểm nghiệm dược phẩm và về GMP soạn thảo.

11.5.2. Bản hợp đồng phải nêu rõ người được ủy quyền thực hiện trách nhiệm trong việc phê duyệt xuất xưởng mỗi lô sản phẩm để đảm bảo rằng mỗi lô hàng đã được sản xuất và được kiểm nghiệm đúng theo hồ sơ đăng ký.

11.5.3. Hợp đồng phải ghi rõ ai chịu trách nhiệm thu mua nguyên liệu, kiểm nghiệm và xuất nguyên liệu, thực hiện sản xuất và kiểm tra chất lượng, bao gồm cả kiểm soát trong quá trình sản xuất, và những người có trách nhiệm lấy mẫu và kiểm nghiệm. Trong trường hợp kiểm nghiệm theo hợp đồng, bản hợp đồng phải nêu rõ việc bên nhận hợp đồng có lấy mẫu tại cơ sở của nhà sản xuất hay không.

11.5.4. Bên hợp đồng lưu đầy đủ các hồ sơ liên quan (kiểm nghiệm, sản xuất, phân phối) và mẫu lưu. Bất cứ vấn đề nào có liên quan tới việc đánh giá chất lượng của một sản phẩm bị khiếu nại hoặc nghi ngờ có sai hỏng phải đề cập đến trong quy trình xử lý sai hỏng/thu hồi của bên hợp đồng và phải được lưu hồ sơ.

11.5.5. Hợp đồng phải mô tả việc xử lý nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm nếu chúng bị loại bỏ bao gồm quy trình xử lý khi việc kiểm nghiệm theo hợp đồng cho thấy sản phẩm kiểm nghiệm không đạt tiêu chuẩn.

Chương XII
KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM

12.1. Khiếu nại về sản phẩm

Nguyên tắc:

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

Quy định chung:

12.1.1. Cơ sở phải xây dựng các quy trình bằng văn bản để xử lý tất cả các vấn đề về khiếu nại đối với sản phẩm, bao gồm cả việc thu hồi kịp thời trong trường hợp cần thiết. Việc xử lý, chuyển tiếp, xem xét và đánh giá những khiếu nại về sản phẩm do cơ sở sản xuất phải được thực hiện bởi người chịu trách nhiệm được phân công bằng văn bản với đội ngũ nhân viên phù hợp để hỗ trợ thực hiện.

Bất kỳ khiếu nại nào liên quan đến sản phẩm bị sai hỏng phải được lập thành hồ sơ với đầy đủ các chi tiết và giấy tờ gốc, và phải được điều tra thấu đáo và có sự tham gia của người chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng.

12.1.2. Phải tiến hành kiểm tra các lô khi phát hiện và nghi ngờ ở một lô khác để xác định xem chúng có bị sai hỏng tương tự không, đặc biệt phải kiểm tra các lô có sử dụng sản phẩm tái chế từ lô có sai sót. Trong quá trình xem xét phải đặc biệt lưu ý xác định xem khiếu nại nhận được liên quan đến sản phẩm bị giả mạo không.

12.1.3. Phải ghi chép và lưu giữ đầy đủ hồ sơ xử lý khiếu nại sản phẩm trong khoảng thời gian theo hạn sử dụng của lô thuốc cổ truyền bị khiếu nại. Hồ sơ phải bao gồm tất cả các quyết định và biện pháp thực hiện liên quan đến khiếu nại và tham chiếu tới hồ sơ lô tương ứng.

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

12.1.5. Trong trường hợp lỗi do sản xuất, sản phẩm mất phẩm chất, bị làm giả hoặc bất kỳ vấn đề chất lượng nghiêm trọng nào, phải thông báo kịp thời cho cơ quan quản lý.

12.1.6. Các phản ánh liên quan đến phản ứng có hại của thuốc cổ truyền từ việc sử dụng các sản phẩm phải được điều tra và ghi chép kỹ lưỡng. Các báo cáo về phản ứng có hại nghiêm trọng phải báo ngay cho cơ quan quản lý.

12.2. Thu hồi sản phẩm

Nguyên tắc:

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

Quy định chung:

12.2.1. Cơ sở phải xây dựng các quy trình bằng văn bản và thường xuyên phải rà soát cập nhật để đảm bảo xử lý việc thu hồi sản phẩm và phải quy định người có thẩm quyền quyết định thu hồi một sản phẩm. Các hoạt động thu hồi phải được triển khai nhanh chóng đến tất cả các kênh trong hệ thống phân phối.

12.2.2. Việc thu hồi phải được thực hiện bởi người chịu trách nhiệm thực hiện và điều phối việc thu hồi với đội ngũ nhân viên phù hợp để xử lý tất cả các khía cạnh của việc thu hồi với mức độ khẩn cấp. Người chịu trách nhiệm phải được phân công bằng văn bản của người có thẩm quyền và phải độc lập với đơn vị bán hàng và tiếp thị.

12.2.3. Phải có sẵn để cung cấp cho người chịu trách nhiệm thu hồi các hồ sơ phân phối bao gồm các thông tin về tên của từng sản phẩm và dạng bào chế, số lượng từng mặt hàng, số lô, số và ngày đơn giao hàng, số lượng từng mặt hàng, danh sách khách hàng bán buôn, các khách hàng được cung cấp trực tiếp (với địa chỉ, điện thoại và/hoặc số fax trong và ngoài giờ làm việc, lô và số lượng giao nhận) để phục vụ cho việc tiến hành thu hồi sản phẩm nhanh chóng, chính xác và hiệu quả.

12.2.4. Sản phẩm thu hồi phải được bảo quản riêng biệt tại nơi an toàn để tránh việc đưa sản phẩm thu hồi vào tái lưu thông, sử dụng trong khi chờ đợi quyết định xử lý.

12.2.5. Phải lập và lưu giữ hồ sơ và báo cáo về thu hồi sản phẩm bao gồm cả diễn biến, kết quả của việc thu hồi sản phẩm bao gồm sự đối chiếu giữa số lượng cung cấp và số lượng thu hồi được. Phải tiến hành đánh giá thường xuyên tính hiệu quả của việc thu hồi.

12.3. Sản phẩm bị trả lại

Nguyên tắc:

Tất cả các sản phẩm bị trả lại đều được tiếp nhận bảo quản đúng yêu cầu về bảo quản và được xem xét theo các quy trình bằng văn bản đến khi có quyết định tái sử dụng hay loại bỏ.

Quy định chung:

12.3.1. Cơ sở phải lập hồ sơ theo dõi và xây dựng các quy trình bằng văn bản để tiếp nhận và xử lý các sản phẩm bị trả lại. Hồ sơ các sản phẩm bị trả lại được lưu trữ bao gồm các nội dung: tên và hàm lượng của sản phẩm, dạng bào chế, số lô, lý do trả về, chất lượng của sản phẩm trả về, ngày trả về.

12.3.2. Các sản phẩm bị trả về phải được nhận diện rõ và bảo quản tại khu vực cách ly để ngăn ngừa việc tái phân phối cho tới khi có quyết định về biện pháp xử lý. Điều kiện bảo quản áp dụng cho thuốc cổ truyền bị loại bỏ hoặc trả về phải được duy trì trong suốt quá trình bảo quản và vận chuyển cho tới khi có quyết định sau cùng.

12.3.3. Việc đánh giá và đưa ra quyết định về xử lý thuốc cổ truyền loại bỏ, thuốc cổ truyền trả về phải được thực hiện bởi một người được phân công bằng văn bản của người có thẩm quyền. Khi tiến hành đánh giá, phải tính đến tính chất của sản phẩm bị trả lại, các điều kiện bảo quản đặc biệt, điều kiện và lai lịch cũng như thời gian kể từ khi xuất bán sản phẩm đó.

12.3.4. Các sản phẩm trả lại chỉ được đưa trở về khu hàng để bán khi: sản phẩm còn nằm trong bao bì gốc chưa mở và trong điều kiện tốt; đảm bảo sản phẩm đã được bảo quản và xử lý trong các điều kiện phù hợp; hạn sử dụng còn lại đảm bảo đúng quy định; sản phẩm đã được kiểm tra và đánh giá bởi người có thẩm quyền.

12.3.5. Khi có bất kỳ nghi ngờ nào về chất lượng của sản phẩm thì không được tái xuất hay tái sử dụng sản phẩm đó.

Chương XIII
TỰ THANH TRA

13.1. Nguyên tắc

Tự thanh tra phải là một phần trong hệ thống bảo đảm chất lượng nhằm phát hiện các tồn tại, khiếm khuyết của hệ thống đảm bảo chất lượng và đưa ra các biện pháp khắc phục cần thiết. Cơ sở phải tiến hành tự thanh tra để đánh giá tình trạng và mức độ đáp ứng việc tuân thủ của nhà sản xuất theo các nguyên tắc tiêu chuẩn GMP.

13.2. Quy định chung

13.2.1. Phải thành lập Ban tự thanh tra được Lãnh đạo cơ sở phê duyệt gồm những người có năng lực để thực hiện việc tự thanh tra. Thành viên của Ban tự thanh tra có thể là thanh tra độc lập bên ngoài.

13.2.2. Phải xây dựng kế hoạch tự thanh tra. Việc tự thanh tra tùy thuộc vào nhu cầu của từng cơ sở nhưng ít nhất phải thực hiện hằng năm. Việc tự thanh tra phải được tiến hành một cách độc lập và chi tiết.

13.2.3. Ban tự thanh tra phải thực hiện việc thanh tra tất cả các hoạt động để duy trì việc tuân thủ nghiêm ngặt và kiểm soát chặt chẽ tất cả các quy trình, quy định tại cơ sở.

13.2.4. Hồ sơ tự thanh tra phải được lưu đầy đủ. Báo cáo tự thanh tra phải bao gồm các ghi nhận trong quá trình tự thanh tra và đề xuất các biện pháp khắc phục. Phải có chương trình khắc phục các tồn tại được phát hiện và các biện pháp thực hiện. Phải đánh giá kiểm tra những hành động sửa chữa và phải ghi vào hồ sơ.

Phụ lục VII

NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT VỊ THUỐC CỔ TRUYỀN

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

Chương I CHẤT LƯỢNG DƯỢC LIỆU VÀ NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU.....

Chương II NHÂN SỰ VÀ ĐÀO TẠO.....

Chương III CƠ SỞ VẬT CHẤT .....

Chương IV TRANG THIẾT BỊ SẢN XUẤT.....

Chương V VỆ SINH VÀ ĐIỀU KIỆN VỆ SINH.....

Chương VI HỒ SƠ TÀI LIỆU.....

Chương VII SẢN XUẤT VÀ KIỂM SOÁT TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT.....

Chương VIII KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG .....

Chương IX KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM TẠI CƠ SỞ .....

Chương X HOẠT ĐỘNG TỰ THANH TRA TẠI CƠ SỞ.....

Chương I
CHẤT LƯỢNG DƯỢC LIỆU VÀ NGUYÊN LIỆU BAN ĐẦU

1.1. Tất cả các dược liệu, nguyên liệu ban đầu đưa vào sản xuất phải được kiểm soát chất lượng đạt đủ tiêu chuẩn làm thuốc, chỉ khi đáp ứng các tiêu chí kiểm soát và phù hợp với các quy định có liên quan của pháp luật mới được đưa vào sản xuất.

1.2. Tất cả các dược liệu trong cơ sở phải được cung cấp bởi các cơ sở có đủ điều kiện kinh doanh dược liệu, vị thuốc cổ truyền, có nguồn gốc xuất xứ rõ ràng theo quy định về quản lý chất lượng dược liệu, thuốc cổ truyền của Bộ Y tế.

1.3. Cơ sở phải có sẵn lưu đủ các mẫu dược liệu, nguyên liệu ban đầu để đối chiếu và sử dụng trong các thử nghiệm so sánh: kiểm tra bằng cảm quan, bằng kính hiển vi, và bằng các phương pháp hóa học khác nhau. Phải có hồ sơ lưu lại ghi lại kết quả kiểm soát và kiểm tra, kiểm nghiệm dược liệu, nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

Chương II
NHÂN SỰ VÀ ĐÀO TẠO

2.1. Nhân sự

2.1.1. Cơ sở phải có đủ nhân viên có trình độ để thực hiện các công việc thuộc phạm vi trách nhiệm của nhà sản xuất. Phải xác định rõ trách nhiệm cá nhân, trách nhiệm này phải được các cá nhân có liên quan hiểu rõ và được ghi trong bản mô tả công việc của cơ sở.

2.1.2. Người phụ trách về chuyên môn và người phụ trách đảm bảo chất lượng vị thuốc cổ truyền của cơ sở phải có trình độ và chứng chỉ hành nghề phù hợp với loại hình kinh doanh.

2.1.3. Cơ sở phải có đủ nhân viên có trình độ và kinh nghiệm trong sản xuất vị thuốc cổ truyền phù hợp cho các bộ phận sản xuất và phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở.

2.1.4. Phụ trách các bộ phận sản xuất, kiểm tra, kiểm soát chất lượng, kho bảo quản phải có kiến thức, chuyên môn về thuốc cổ truyền.

2.1.5. Người trực tiếp tham gia sản xuất vị thuốc cổ truyền phải có trình độ từ dược tá trở lên và được thường xuyên tập huấn, cập nhật kiến thức chuyên môn về sản xuất vị thuốc cổ truyền.

2.2. Đào tạo

2.2.1. Nhân viên làm việc ở bộ phận sản xuất, kiểm tra, kiểm soát chất lượng và bảo quản vị thuốc cổ truyền (kể cả nhân viên làm kỹ thuật, bảo dưỡng và làm vệ sinh) và những nhân viên khác phải được đào tạo về chuyên môn, kỹ thuật và việc tuân thủ các quy trình thao tác chuẩn đối với các hoạt động liên quan. Hồ sơ đào tạo phải được lưu lại.

2.2.2. Nhân sự chủ chốt (trưởng bộ phận sản xuất, kiểm tra, kiểm soát chất lượng, bảo quản thuốc) phải có chứng chỉ đào tạo về GMP cho vị thuốc cổ truyền và kinh nghiệm thực tế trong sản xuất vị thuốc cổ truyền.

Chương III
CƠ SỞ VẬT CHẤT

3.1. Quy định chung

3.1.1. Nhà xưởng của cơ sở phải có vị trí, được thiết kế, xây dựng, sửa chữa và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác trong quá trình sản xuất và phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở. Khu vực sản xuất, khu vực hành chính, sinh hoạt được bố trí hợp lý và tách biệt lẫn nhau.

3.1.2. Nhà xưởng phải bảo đảm phòng chống được sự xâm nhập của côn trùng, các loài gặm nhấm và các động vật khác, phải có biện pháp ngăn ngừa khả năng lan truyền các vi sinh vật theo vào cùng dược liệu và ngăn ngừa sự nhiễm chéo.

3.1.3. Nhà xưởng phải sạch sẽ, khô ráo, đủ ánh sáng, duy trì ở điều kiện nhiệt độ, độ ẩm phù hợp. Việc theo dõi phải được lưu lại.

3.1.4. Trần, tường, mái nhà xưởng kho phải được thiết kế, xây dựng chắc chắn, thông thoáng, tránh được các ảnh hưởng của thời tiết như nắng, mưa, bão lụt.

3.1.5. Trường hợp có xưởng sản xuất hoặc kho lưu trữ bên ngoài cơ sở hoặc không nằm trong thiết kế thì phải được thẩm định theo quy định.

3.2. Khu vực bảo quản

3.2.1. Khu vực bảo quản phải đủ rộng, phù hợp với quy mô sản xuất, phải có các kho bảo quản riêng biệt, bao gồm: nguyên liệu là dược liệu tươi (nếu có); nguyên liệu dược liệu đã sơ chế, nguyên liệu bao gói, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm bị loại bỏ, bị trả về hay sản phẩm bị thu hồi. Dược liệu có chứa tinh dầu phải bảo quản khu vực riêng biệt, nhiệt độ phù hợp.

3.2.2. Khu vực bảo quản dược liệu, vị thuốc cổ truyền phải đáp ứng điều kiện vệ sinh, nhiệt độ, đổ ẩm và các trang thiết bị theo nguyên tắc "Thực hành tốt bảo quản dược liệu, vị thuốc cổ truyền".

3.3. Khu vực sản xuất

3.3.1. Nhà xưởng phải được thiết kế, bố trí các phòng sản xuất đảm bảo nguyên tắc một chiều đối với việc di chuyển của nhân viên và lưu chuyển của nguyên liệu, sản phẩm, rác thải nhằm mục đích ngăn ngừa lẫn lộn và/hoặc nhiễm chéo. Dựa trên quy trình sản xuất để bố trí các khu vực sản xuất. Khu vực sản xuất phải phù hợp với quy mô sản xuất, bảo đảm các thao tác sản xuất ở cùng một khu sản xuất không gây cản trở lẫn nhau hoặc không gây cản trở cho khu vực sản xuất lân cận. Việc sản xuất vị thuốc cổ truyền có chứa dược liệu độc thì phải kiểm soát và giám sát chặt chẽ từ nguyên liệu ban đầu đến khi xuất xưởng.

3.3.2. Nhà xưởng phải có hệ thống thiết bị chiếu sáng được thiết kế và lắp đặt đầy đủ bảo đảm các công việc được tiến hành chính xác. Phải bảo đảm gọn gàng, sạch sẽ, được bảo trì, bảo dưỡng ở tình trạng tốt và phải được làm vệ sinh và tẩy trùng theo các quy trình chi tiết bằng văn bản, phải lưu hồ sơ về quá trình vệ sinh đối với từng lô sản xuất.

3.3.3. Phải có các khu vực riêng để xử lý, sơ chế dược liệu. Khu vực sơ chế dược liệu bao gồm các khu vực: loại bỏ tạp chất; ngâm, ủ; rửa; cắt; thái; sấy khô và xử lý khác. Các khu vực phải có sự ngăn cách vật lý để tránh bụi bẩn, lẫn tạp. Nơi rửa dược liệu, sân phơi hoặc sấy khô dược liệu theo yêu cầu và quy mô của cơ sở.

3.3.4. Khu vực phơi, sấy, hong dược liệu phải đảm bảo thông thoáng, có biện pháp chống sự xâm nhập của côn trùng và chim, chuột, thú nuôi, phải được trang bị đầy đủ giá, kệ và các thiết bị làm khô khác.

Không được phơi dược liệu trực tiếp trên nền đất không che phủ. Nếu dùng bề mặt bê tông hay xi măng để phơi thì phải đặt dược liệu trên tấm trải thích hợp bảo đảm vệ sinh và không gây độc hại.

3.3.5. Khu vực phức chế dược liệu, bao gồm các khu vực: tẩm, ủ; sao; nấu. Các khu vực phải tách biệt nhau để tránh bụi bẩn, lẫn tạp. Khu vực sao; nấu phải có hệ thống xử lý không khí, tránh ô nhiễm, ảnh hưởng khói bụi. Thiết bị sao, nấu phải đặt vị trí phù hợp để tránh nguy hiểm khi thao tác sản xuất.

3.3.5. Khu vực biệt trữ bán thành phẩm phẩm được bố trí sắp xếp riêng biệt để tránh sự nhầm lẫn.

3.3.6. Khu vực sản xuất phải dễ vệ sinh, thông thoáng, bảo đảm an toàn vệ sinh và thao tác thuận lợi, không phát sinh nấm mốc. Trường hợp thực hiện một thao tác của nhiều loại dược liệu khác nhau trong cùng một không gian thì phải có biện pháp cách ly để phòng chống lẫn tạp.

3.3.7. Khu vực sản xuất có hệ thống nước sạch chảy liên tục đạt tiêu chuẩn tối thiểu nước sinh hoạt để xử lý dược liệu đảm bảo tiêu chuẩn vệ sinh. Nước đã sử dụng rửa dược liệu không được tái sử dụng để rửa dược liệu khác.

3.4. Khu vực kiểm tra, kiểm soát chất lượng

a) Cơ sở phải đầu tư xây dựng bộ phận kiểm tra, kiểm soát chất lượng vị thuốc cổ truyền phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở.

b) Khu vực kiểm tra, kiểm soát chất lượng phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Phòng kiểm tra chất lượng phải được thiết kế phù hợp để tránh sự lẫn lộn, nhiễm chéo, và phải có khu vực bảo quản mẫu, chất chuẩn, dung môi, thuốc thử và hồ sơ kiểm soát, kiểm nghiệm.

c) Khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh (nếu có) phải cách biệt nhau và phải có riêng thiết bị xử lý không khí và các thiết bị khác.

3.5. Hệ thống phụ trợ

3.5.1. Hệ thống xử lý nước thải, khí thải và chất thải

a) Cơ sở phải có biện pháp xử lý nước thải, khí thải và xử lý các chất phế thải, phế liệu thích hợp trong quá trình sản xuất, đảm bảo an toàn và vệ sinh và đáp ứng các quy định về vệ sinh môi trường;

b) Khuyến khích cơ sở đầu tư xây dựng hệ thống xử lý, chất phế thải, phế liệu phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở, đảm bảo an toàn và vệ sinh.

c) Đối với việc sản xuất vị thuốc cổ truyền có chứa dược liệu có độc tính thì phải có biện pháp đặc thù về xử lý nước thải, khí thải, chất thải và bao bì đóng gói để bảo đảm an toàn cho người lao động và môi trường xung quanh.

3.5.2. Hệ thống xử lý không khí:

a) Phải có hệ thống xử lý không khí trong các khu vực sản xuất để tránh khói, bụi phát tán, ô nhiễm môi trường.

b) Đối với những quy trình dễ sinh bụi như: loại tạp chất, thái phiến, xay bột... phải lắp các thiết bị hút bụi, xả gió để tránh bụi phát tán, chống ô nhiễm.

c) Phải định kỳ bảo trì, bảo dưỡng hệ thống xử lý không khí, việc bảo trì, bảo dưỡng phải được ghi lại.

3.5.3. Hệ thống phòng cháy, chữa cháy

Cơ sở phải trang bị đủ dụng cụ, thiết bị phòng cháy, chữa cháy và có phương án phòng cháy, chữa cháy được cơ quan phòng cháy chữa cháy phê duyệt; Các thiết bị, dụng cụ phòng cháy chữa cháy phải luôn duy trì còn hiệu lực.

Chương IV
TRANG THIẾT BỊ SẢN XUẤT

4.1. Cơ sở phải được trang bị đủ các thiết bị phù hợp với quy trình, phương pháp chế biến, sản xuất của từng loại dược liệu, vị thuốc cổ truyền. Các thiết bị này phải đáp ứng yêu cầu về thông số kỹ thuật và nhu cầu sản xuất của cơ sở.

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

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

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

4.5. Máy và trang thiết bị hỏng, không sử dụng phải được chuyển ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không chuyển ra ngoài được, phải đánh dấu hoặc dán nhãn ghi rõ là đã hỏng, đề phòng vô ý sử dụng.

Chương V
VỆ SINH VÀ ĐIỀU KIỆN VỆ SINH

5.1. Quy định chung

5.1.1. Cơ sở phải thực hiện các nguyên tắc bảo đảm vệ sinh nhà xưởng và vệ sinh cá nhân trong suốt quá trình sản xuất, bao gồm việc vệ sinh nhà xưởng, vệ sinh cá nhân, vệ sinh máy, thiết bị và dụng cụ, nguyên liệu bao gói, bao bì.

5.1.2. Cơ sở phải xây dựng và ban hành các tiêu chuẩn cho việc kiểm tra vệ sinh trong sản xuất; Tiêu chuẩn về trang phục làm việc; Cách thức kiểm tra điều kiện sức khỏe của nhân viên; Cách thức rửa tay và sát trùng.

5.2. Vệ sinh cá nhân

5.2.1. Cơ sở phải có biện pháp bảo đảm các nhân viên tuân thủ các quy định về vệ sinh cá nhân phù hợp với các yêu cầu sản xuất.

5.2.2. Nhân viên phải được trang bị các dụng cụ bảo hộ lao động thích hợp như găng tay, mũ và quần áo bảo hộ lao động, khẩu trang, giày, dép phù hợp cho từng công đoạn sản xuất. Nhân viên vào khu vực sản xuất phải sử dụng đồ bảo hộ lao động, rửa tay và có biện pháp bảo vệ nhân viên tránh tiếp xúc trực tiếp với các chất độc hại, các dược liệu có khả năng gây dị ứng.

5.2.3. Không được phép hút thuốc, ăn uống, để cây tươi, thực phẩm, đồ uống thuốc chữa bệnh và các đồ dùng 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. Khu vực vệ sinh cá nhân và giải lao phải tách biệt khỏi các khu vực sản xuất hoặc kiểm nghiệm. Phòng thay và giữ quần áo, khu vực tắm rửa vệ sinh phải phù hợp với số người sử dụng.

5.2.4. Những người đang có bệnh lây nhiễm, bệnh ngoài da, vết thương hở thì không được trực tiếp tham gia sản xuất hoặc tiếp xúc trực tiếp với dược liệu, vị thuốc cổ truyền.

5.3. Vệ sinh nhà xưởng

5.3.1. Cơ sở phải xây dựng quy trình và phương pháp vệ sinh nhà xưởng và thiết bị.

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

5.4. Vệ sinh thiết bị

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

5.4.2. Các thiết bị và dụng cụ phải được làm sạch cả bên trong và bên ngoài sau khi sử dụng theo các quy trình đã phê duyệt. Phải có hồ sơ ghi lại việc thực hiện vệ sinh, kiểm tra sau khi vệ sinh và trước khi sử dụng. Phải có nhãn nhận diện tình trạng thiết bị đã sạch, được phép sử dụng.

5.4.3. Phải bố trí khu vực để làm vệ sinh và lưu trữ các thiết bị, dụng cụ vệ sinh.

5.4.4. Hồ sơ về việc vệ sinh và việc kiểm tra trước khi sử dụng phải được duy trì.

Chương VI
HỒ SƠ TÀI LIỆU

6.1. Hệ thống hồ sơ tài liệu

Cơ sở phải thiết lập hệ thống hồ sơ tài liệu bao gồm sổ tay chất lượng, các tiêu chuẩn, quy trình và quy định phù hợp cho tất cả các hoạt động tại cơ sở. Các mẫu hồ sơ, tài liệu phải thường xuyên cập nhật mới theo quy định. Việc xây dựng, chỉnh sửa, thay đổi và bãi bỏ các hồ sơ, tài liệu phải thực hiện theo chế độ và quy trình quản lý riêng.

6.2. Nhãn

6.2.1. Nhãn dùng cho bao bì, máy, thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng và phải theo mẫu chung thống nhất của cơ sở, đáp ứng theo quy định về ghi nhãn thuốc và nguyên liệu làm thuốc.

6.2.2. Tất cả dược liệu, vị thuốc cổ truyền đều phải được nhận dạng và dán nhãn theo quy định về ghi nhãn thuốc và nguyên liệu làm thuốc của Bộ Y tế. Cơ sở phải thiết kế hệ thống nhãn để nhận dạng đối với các loại dược liệu khác nhau, như: dược liệu chờ kiểm nhập, dược liệu đạt chất lượng, vị thuốc cổ truyền đạt chất lượng... Đối với nhãn nhận diện dược liệu, vị thuốc cổ truyền đạt chất lượng thì phải thông qua báo kiểm nghiệm của bộ phận kiểm tra chất lượng trước khi sử dụng.

6.2.3. Việc lưu giữ, cấp phát nhãn phải được bảo quản ở khu vực riêng, do nhân viên chuyên trách theo dõi và quản lý. Hồ sơ, tài liệu theo dõi, quản lý cấp, phát nhãn phải được lưu trữ theo quy định.

6.3. Hồ sơ về tiêu chuẩn chất lượng

6.3.1. Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu và bao bì đóng gói:

a) Tiêu chuẩn đối với dược liệu là nguyên liệu ban đầu phải đạt tiêu chuẩn theo quy định về quản lý chất lượng dược liệu của Bộ Y tế;

b) Bao bì tiếp xúc trực tiếp với vị thuốc cổ truyền phải đạt tiêu chuẩn theo các quy định hiện hành của Bộ Y tế.

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

Phải có hồ sơ về tiêu chuẩn và hồ sơ thử nghiệm đối với các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.

6.3.3. Tiêu chuẩn thành phẩm

Phải đạt tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký lưu hành với Bộ Y tế. Cơ sở phải có hồ sơ theo dõi các đợt kiểm nghiệm, kiểm tra chất lượng của vị thuốc cổ truyền.

6.4. Hồ sơ lô sản xuất

6.4.1. Hồ sơ cho mỗi lô sản xuất trong đó phải bao gồm đầy đủ các nội dung: Kế hoạch và Quyết định sản xuất; tên, khối lượng của sản phẩm; ngày chế biến; số lô, mẻ; công thức đầy đủ của lô/mẻ; mã số thiết bị sản xuất; các quy trình thao tác chuẩn của từng công đoạn chế biến đã tiến hành (SOPs); các quy trình thao tác chuẩn về vận hành và vệ sinh nhà xưởng, thiết bị chính được sử dụng; tất cả các mẫu, kết quả kiểm tra trong quá trình chế biến, kết quả kiểm tra điều kiện môi trường, kiểm tra thiết bị trước khi bắt đầu và trong quá trình chế biến, đóng gói và lưu mẫu nhãn trên bao bì cuối cùng; ghi chép về tình trạng các trang thiết bị, máy móc và nguyên liệu trước khi sản xuất; ghi chép về những vấn đề đặc thù, bất thường và những sai lệch trong quy trình sản xuất sau khi bộ phận kiểm soát chất lượng thông qua và phê duyệt.

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

6.4.3. Tất cả hồ sơ phải được ghi rõ thời gian và được người chịu trách nhiệm tiến hành công việc ký và phải được lưu trữ tại nơi làm việc cho đến khi hết hạn sử dụng của sản phẩm.

Chương VII
SẢN XUẤT VÀ KIỂM SOÁT TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT

7.1. Nguyên tắc

Cơ sở phải bảo đảm các thao tác sản xuất được thực hiện theo quy trình đã đăng ký trong giấy đăng ký lưu hành vị thuốc cổ truyền.

7.2. Nguyên liệu

7.2.1. Nguyên liệu ban đầu

a) Tất cả các nguyên liệu ban đầu hoặc nguyên liệu thô được sử dụng trong quá trình sản xuất phải có tiêu chuẩn chất lượng và phải được kiểm tra, kiểm soát chất lượng. Nguyên liệu ban đầu phải được biệt trữ cho tới khi được chấp nhận và cho phép sử dụng. Cơ sở phải lập hồ sơ ghi chép việc nhập, xuất kho, tình trạng tồn kho của nguyên liệu, bán thành phẩm;

b) Việc xử lý nguyên 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.

7.2.2. Nguyên liệu đóng gói

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

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

7.2.3. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

a) Các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm chờ đóng gói phải được biệt trữ để chờ kiểm tra chất lượng trước khi tiến hành các công đoạn tiếp theo. Không được để các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm tiếp xúc trực tiếp xuống mặt sàn, mặt đất.

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

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

7.3. Quy trình sản xuất

7.3.1. Hệ thống đánh số lô, mẻ

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

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

7.3.2. Sản xuất

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

b) Môi trường và các điều kiện sản xuất phải đáp ứng theo quy định. Tất cả các thiết bị chế biến đều phải được kiểm tra trước khi sử dụng. Các thiết bị cân, đo lường phải được hiệu chuẩn và có độ chính xác phù hợp với nguyên liệu được cân, đong;

c) Phải có quy trình sơ chế, xử lý dược liệu và sản xuất vị thuốc cổ truyền đáp ứng các quy định của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn phương pháp chế biến các vị thuốc cổ truyền. Khi xử lý dược liệu phải chú ý sao cho việc xử lý không làm ảnh hưởng đến chất lượng dược liệu;

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

7.3.3. Sản phẩm trung gian và thành phẩm

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

7.3.4. Kiểm soát trong quá trình sản xuất

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

b) Đối với việc sản xuất vị thuốc cổ truyền có chứa dược liệu có độc tính hoặc dược liệu có yêu cầu đặc thù thì trong quá trình thao tác phải có biện pháp phòng tránh lẫn tạp, nhiễm chéo.

7.4. Dán nhãn, đóng gói và phân phối

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

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

7.4.3. Bảo quản và phân phối

a) Phải xây dựng các quy trình cho việc bảo quản thành phẩm xuất xưởng tại khu vực gửi hàng. Phải có các hồ sơ cho phép xác định nhanh tất cả các khách

hàng đã mua thành phẩm của một lô/mẻ xác định trong đó chỉ rõ thời gian xuất, số lượng, quy cách đóng gói và gửi hàng của từng lô sản phẩm cho khách hàng;

b) Phải lưu trữ các ghi chép về thời gian bảo quản, nhiệt độ và các điều kiện bảo quản khác trước khi phân phối.

Chương VIII
KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

8.1. Quy định chung

8.1.1. Bộ phận kiểm tra chất lượng thực hiện việc kiểm tra và quản lý chất lượng dược liệu, các nguyên liệu khác và vị thuốc cổ truyền, bao gồm các hoạt động liên quan đến việc lấy mẫu, lưu mẫu, xây dựng tiêu chuẩn cơ sở, kiểm tra, kiểm nghiệm chất lượng dược liệu, nguyên liệu sản xuất, sản phẩm trung gian, thành phẩm vị thuốc cổ truyền, kiểm tra thiết bị, dụng cụ, chất thử, chất đối chiếu, xây dựng hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng để đảm bảo các phép thử liên quan cần thiết đã được thực hiện, dược liệu và nguyên vật liệu không được xuất để sử dụng, hay sản phẩm vị thuốc cổ truyền không được bán hay cung cấp cho đến khi sản phẩm được đánh giá là đạt chất lượng.

8.1.2. Bộ phận kiểm tra chất lượng thực hiện đánh giá, kiểm soát chất lượng của vị thuốc cổ truyền trong quá trình lưu hành trên thị trường và phối hợp cùng các bộ phận có liên quan đánh giá năng lực kiểm soát chất lượng của nhà cung cấp nguyên liệu, bao bì đóng gói.

8.1.3. Bộ phận kiểm tra và kiểm nghiệm vị thuốc cổ truyền phải được trang bị phù hợp với quy mô sản xuất tại cơ sở, phải độc lập với các bộ phận khác và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ chuyên môn và kinh nghiệm phù hợp.

8.1.4. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có đủ trang thiết bị 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 bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

8.1.5. Đối với các cơ sở chưa đạt Thực hành tốt phòng thí nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GLP) hoặc chưa kiểm nghiệm được hết các chỉ tiêu chất lượng thì phải gửi mẫu và ký hợp đồng kiểm nghiệm với cơ sở kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc đạt Thực hành tốt phòng thí nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GLP) để thực hiện việc kiểm nghiệm cho nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và vị thuốc cổ truyền đối tất cả các lô vị thuốc cổ truyền sản xuất tại cơ sở. Các tài liệu chứng minh việc gửi mẫu,

ký hợp đồng kiểm nghiệm; phiếu kiểm nghiệm phải được lưu trong hồ sơ của từng lô vị thuốc cổ truyền xuất xưởng.

8.1.6. Cơ sở phải thực hiện việc kiểm nghiệm từng lô vị thuốc cổ truyền, chỉ khi đạt chất lượng theo tiêu chuẩn đã đăng ký mới được phép xuất xưởng. Việc đánh giá thành phẩm phải tính đến mọi yếu tố có liên quan, kể cả điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, hồ sơ sản xuất (kể cả hồ sơ đóng gói), việc tuân thủ các tiêu chuẩn của thành phẩm, và việc kiểm tra thành phẩm sau cùng.

Bộ phận kiểm tra chất lượng có thể thực hiện các nhiệm vụ khác như: xây dựng, thẩm định và thực hiện các quy trình kiểm tra chất lượng, bảo quản chất chuẩn, đảm bảo việc ghi nhãn chính xác cho bao bì chứa nguyên vật liệu và vị thuốc cổ truyền, đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của vị thuốc cổ truyền, tham gia điều tra những khiếu nại liên quan đến chất lượng vị thuốc cổ truyền, và tham gia giám sát môi trường. Tất cả các hoạt động này đều phải được thực hiện theo chức năng, nhiệm vụ được phân công bằng văn bản.

8.2. Nhân sự kiểm tra chất lượng

Nhân sự của bộ phận kiểm tra chất lượng phải có chuyên môn sâu về vị thuốc cổ truyền để tiến hành kiểm tra bằng cảm quan, các phép thử định tính, định lượng, kiểm tra sự có mặt của nấm mốc, hoặc côn trùng, sự không đồng nhất của lô dược liệu. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có đủ nhân viên được đào tạo thích hợp, có chuyên môn và kinh nghiệm để hoàn thành công việc được giao.

8.3. Trang thiết bị

8.3.1. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải được thiết kế phù hợp, bảo đảm đủ chỗ cho trang thiết bị, dụng cụ chuyên môn, hồ sơ tài liệu và không gian làm việc cho nhân viên. Tối thiểu phải có tủ sấy, cân phân tích, thiết bị xác định độ ẩm, thiết bị sắc ký lớp mỏng.

8.3.2. Phải được trang bị các máy, thiết bị, dụng cụ thích hợp cho việc lấy mẫu, phân tích, hiệu chuẩn và xử lý dữ liệu. Các thiết bị phân tích phải phù hợp với phương pháp kiểm tra, kiểm soát và phải đáp ứng được yêu cầu kiểm tra chất lượng của đơn vị. Đối với các chỉ tiêu chưa thực hiện được tại cơ sở, cơ sở có thể thông qua các đơn vị dịch vụ để kiểm tra. Kết quả kiểm tra phải được lưu giữ có hệ thống để theo dõi lâu dài.

8.4. Lấy mẫu

8.4.1. Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu (nguyên liệu thô) phải được thực hiện bởi nhân viên có kinh nghiệm chuyên môn về dược liệu, thuốc cổ truyền. Mỗi lô dược liệu, vị thuốc cổ truyền phải có tài liệu lưu trữ riêng.

8.4.2. Việc lấy phải được thực hiện theo quy trình đã được phê duyệt và phải mô tả cụ thể về phương pháp lấy mẫu; các thiết bị được sử dụng; số lượng mẫu được lấy; hướng dẫn về việc phân chia mẫu; loại và điều kiện của bao bì đựng mẫu; nhận dạng các thùng nguyên liệu đã lấy mẫu; điều kiện bảo quản mẫu; hướng dẫn làm sạch và bảo quản các thiết bị lấy mẫu.

8.4.3. Việc lấy mẫu phải được thực hiện sao cho tránh được tạp nhiễm hoặc các tác động bất lợi khác ảnh hưởng đến chất lượng và theo phương pháp lấy mẫu quy định tại Thông tư số 11/2018/TT-BYT ngày 04/5/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc. Khi lấy mẫu phải có biện pháp để tránh gây tạp nhiễm hay nhầm lẫn cho nguyên vật liệu được lấy mẫu và cho những nguyên vật liệu khác. Tất cả dụng cụ lấy mẫu có tiếp xúc với nguyên vật liệu phải sạch. Những thùng hàng được lấy mẫu phải được đánh dấu và niêm phong lại cẩn thận sau khi lấy mẫu.

8.4.4. Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn ghi rõ các nội dung: tên mẫu, số lô, ngày lấy mẫu, số của thùng được lấy, số mẫu lấy, chữ ký của người lấy mẫu.

8.4.5. Mẫu lưu phải đại diện cho lô nguyên liệu hoặc thành phẩm được lấy, các mẫu khác cũng có thể được lấy để theo dõi phần quan trọng nhất của một quá trình (như thời điểm bắt đầu hoặc kết thúc của một quá trình).

Mẫu lưu thành phẩm phải được giữ trong bao bì đóng gói cuối cùng và được lưu trữ theo các điều kiện khuyến cáo cho đến một năm sau ngày hết hạn.

8.5. Hồ sơ, tài liệu

8.5.1. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải có sổ tay kiểm nghiệm viên, hồ sơ phân tích, các phiếu kiểm nghiệm, phiếu phân tích.

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

8.5.2. Hồ sơ phân tích, kiểm nghiệm phải có đầy đủ những thông tin về mẫu, phương pháp thử, kết quả phân tích, kiểm nghiệm và phải được in sẵn với các thông tin tối thiểu như sau: Tên mẫu, nguồn gốc/nơi sản xuất, mã tham khảo nếu có; Số lô, hạn dùng, yêu cầu phân tích (số, ngày tháng và nội dung); Ngày nhận mẫu, người nhận mẫu; Tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm; Tình trạng mẫu khi nhận và trước khi phân tích; Kết quả phân tích, kiểm nghiệm (kể cả các phép tính toán); Hồ sơ phân tích phải được lưu vào hồ sơ kiểm nghiệm cùng với các kết

quả phân tích. Phiếu phân tích, Phiếu kiểm nghiệm phải có chữ ký của kiểm nghiệm viên và người giám sát.

8.5.3. Phải cập nhật và lưu giữ tất cả các tiêu chuẩn chất lượng cần thiết cho công tác kiểm nghiệm, gồm có: Dược điển Việt Nam và các Dược điển nước ngoài, kể cả phụ lục, bản bổ sung và bản hiệu đính; Các tiêu chuẩn chất lượng không có trong Dược điển, đối với những thuốc được kiểm nghiệm dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Các phương pháp kiểm nghiệm không có trong Dược điển do phòng kiểm nghiệm nghiên cứu, ban hành.

8.5.4. Theo dõi độ ổn định

Cơ sở phải xây dựng quy trình và lập hồ sơ theo dõi độ ổn định của các thuốc do mình sản xuất. Các hồ sơ theo dõi độ ổn định của vị thuốc cổ truyền phải được lưu giữ.

Chương IX
KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM TẠI CƠ SỞ

9.1. Khiếu nại về sản phẩm

Cơ sở phải xây dựng các quy trình bằng văn bản để xử lý tất cả các vấn đề về khiếu nại đối với sản phẩm và chỉ định những người chịu trách nhiệm, chuyển tiếp, xem xét và đánh giá những khiếu nại về sản phẩm do cơ sở sản xuất. Việc xử lý khiếu nại sản phẩm phải được ghi chép bằng văn bản và lưu giữ trong khoảng thời gian theo hạn sử dụng của lô vị thuốc cổ truyền bị khiếu nại.

9.2. Sản phẩm bị trả lại

Cơ sở phải lập hồ sơ theo dõi và xây dựng các quy trình bằng văn bản để tiếp nhận và kiểm tra các sản phẩm bị trả lại. Hồ sơ các sản phẩm bị trả lại được lưu trữ bao gồm các nội dung: tên của sản phẩm, số lô, lý do trả về, chất lượng của sản phẩm trả về, ngày trả về. Các sản phẩm bị trả về phải được nhận diện rõ và bảo quản tại khu vực cách ly.

9.3. Thu hồi sản phẩm

Cơ sở phải xây dựng các quy trình bằng văn bản để xử lý việc thu hồi sản phẩm và quy định người có thẩm quyền quyết định thu hồi một sản phẩm. Phải lập và lưu giữ hồ sơ và báo cáo về thu hồi sản phẩm bao gồm cả kết quả của việc thu hồi sản phẩm và hành động phong tỏa. Sản phẩm thu hồi phải được bảo quản tại nơi an toàn để tránh việc đưa sản phẩm thu hồi vào tái lưu thông, sử dụng mà chưa tiến hành điều tra, đánh giá.

Chương X
HOẠT ĐỘNG TỰ THANH TRA TẠI CƠ SỞ

10.1. Tự thanh tra phải là một phần trong hệ thống bảo đảm chất lượng nhằm phát hiện các khiếm khuyết của hệ thống đảm bảo chất lượng và đưa ra các biện pháp khắc phục. Cơ sở phải tiến hành tự thanh tra để đánh giá tình trạng và mức độ đáp ứng việc tuân thủ của nhà sản xuất theo các nguyên tắc tiêu chuẩn GMP.

10.2. Phải thành lập Ban tự thanh tra được Lãnh đạo cơ sở phê duyệt gồm những người có năng lực để thực hiện việc tự thanh tra. Thành viên của Ban tự thanh tra có thể là thanh tra độc lập bên ngoài.

10.3. Phải xây dựng kế hoạch tự thanh tra. Việc tự thanh tra tùy thuộc vào nhu cầu của từng cơ sở nhưng ít nhất phải thực hiện hằng năm. Việc tự thanh tra phải được tiến hành một cách độc lập và chi tiết.

10.4. Ban tự thanh tra thực hiện việc thanh tra tất cả các hoạt động để duy trì việc tuân thủ nghiêm ngặt và kiểm soát chặt chẽ tất cả các quy trình, quy định tại cơ sở.

10.5. Hồ sơ tự thanh tra phải được lưu hồ sơ đầy đủ. Báo cáo tự thanh tra phải bao gồm các ghi nhận trong quá trình tự thanh tra và đề xuất các biện pháp khắc phục. Phải có chương trình khắc phục các tồn tại được phát hiện và các biện pháp thực hiện. Phải đánh giá kiểm tra những hành động sửa chữa và phải ghi vào hồ sơ.

Phụ lục VIII

HƯỚNG DẪN CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI VỀ HỒ SƠ TỔNG THỂ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

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

I. NỘI DUNG CỦA HỒ SƠ TỔNG THỂ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

1. Tổng quan

1.1 Hồ sơ tổng thể của cơ sở sản xuất (Site master file - SMF) là tài liệu do cơ sở sản xuất dược phẩm soạn thảo, phải bao gồm các thông tin cụ thể về chính sách quản lý chất lượng và các hoạt động về quản lý chất lượng, các hoạt động sản xuất và/hoặc hoạt động kiểm tra chất lượng dược phẩm được thực hiện tại cơ sở đó, cũng như các hoạt động có liên quan được thực hiện tại các tòa nhà lân cận và gần đó. Nếu chỉ có một phần các hoạt động liên quan đến dược phẩm được thực hiện tại cơ sở, thì SMF chỉ cần mô tả những hoạt động đó chẳng hạn như phân tích, đóng gói....

1.2 Khi nộp hồ sơ cho cơ quan quản lý dược, SMF phải cung cấp thông tin chi tiết, rõ ràng về các hoạt động triển khai áp dụng thực hành tốt sản xuất (GMP) của nhà sản xuất để phục vụ cho nhiệm vụ giám sát nói chung cũng như quá trình lên kế hoạch và triển khai đánh giá tuân thủ GMP một cách hiệu quả.

1.3 Một tài liệu SMF phải bao gồm đầy đủ thông tin, nhưng tốt nhất, không nên vượt quá 25-30 trang kể cả phần phụ lục kèm theo. Các thông tin về cơ sở được thể hiện dưới dạng các sơ đồ, các bản vẽ và sơ đồ bố cục thay thế cho việc mô tả bằng lời văn. SMF, bao gồm cả các phụ lục phải được thiết kế để có thể đọc được rõ ràng khi in trên khổ giấy A4.

1.4. Hồ sơ tổng thể là một phần của hệ thống hồ sơ tài liệu thuộc hệ thống quản lý chất lượng của cơ sở sản xuất và phải được cập nhật thường xuyên. Các thông tin về số phiên bản, ngày hiệu lực và ngày rà soát kế tiếp phải được thể hiện rõ ràng trong tài liệu. Phải định kỳ rà soát, cập nhật SMF để đảm bảo thông tin cập nhật và mang tính đại diện cho các hoạt động hiện hành tại cơ sở. Mỗi phụ lục có thể có ngày hiệu lực riêng để quá trình cập nhật được thực hiện một cách độc lập.

2. Mục đích

Mục đích của tài liệu này nhằm hướng dẫn các nhà sản xuất dược phẩm trong quá trình soạn thảo hồ sơ tổng thể về cơ sở sản xuất để đảm bảo cung cấp một cách

tổng quan, đầy đủ, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình lên kế hoạch và thực hiện thanh tra GMP của cơ quan quản lý dược tại cơ sở đó.

3. Phạm vi

Những hướng dẫn dưới đây được áp dụng cho quá trình chuẩn bị nội dung cho hồ sơ tổng thể của cơ sở sản xuất - SMF.

Những hướng dẫn dưới đây được áp dụng cho tất cả các hoạt động trong quá trình sản xuất như sản xuất, đóng gói, dán nhãn, kiểm nghiệm, dán nhãn lại và đóng gói lại đối với tất cả các loại hình sản phẩm dược phẩm.

4. Nội dung của Hồ sơ tổng thể của cơ sở sản xuất (SMF)

1. Thông tin chung về cơ sở sản xuất

1.1. Thông tin chung về cơ sở sản xuất.

- Tên và địa chỉ chính thức của cơ sở

- Tên và địa chỉ chi tiết của nhà máy, tòa nhà nơi sản xuất thuốc.

- Thông tin liên lạc của cơ sở, bao gồm cả điện thoại trực 24/24 của người có trách nhiệm trong trường hợp thuốc có sai sót hoặc thu hồi

- Các thông tin khác (mã vùng, thành phố....) nếu có.

1.2. Các hoạt động sản xuất được cấp phép của cơ sở tại địa chỉ trên

1.2.1 Các hoạt động sản xuất thuốc được thực hiện tại cơ sở sản xuất.

- Bản sao giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược/giấy phép sản xuất dược phẩm do cơ quan có thẩm quyền cấp (Phụ lục 1). Hoặc thông tin đường dẫn tới trang thông tin điện tử của cơ quan quản lý dược...

- Mô tả tóm tắt hoạt động sản xuất, nhập khẩu, xuất khẩu, phân phối và các hoạt động khác đã được cho phép bởi các cơ quan quản lý có thẩm quyền, bao gồm cả cơ quan quản lý nước ngoài, với thông tin về dạng bào chế/sản phẩm/hoạt động được đánh giá.

- Các loại sản phẩm được sản xuất tại cơ sở sản xuất (liệt kê tại Phụ lục 2) mà chưa được ghi rõ trong Phụ lục 1.

- Danh mục các đợt kiểm tra GMP đã được tiến hành tại cơ sở sản xuất trong thời gian 5 năm vừa qua, bao gồm thông tin về ngày tháng, tên của cơ quan có thẩm quyền thực hiện việc kiểm tra. Bản sao của Giấy chứng nhận GMP hiện hành (Phụ lục 3) nếu có.

1.2.2. Các hoạt động sản xuất khác được thực hiện tại cơ sở sản xuất.

- Mô tả các hoạt động sản xuất các sản phẩm không phải là thuốc tại cơ sở sản xuất, nếu có.

2. Quản lý chất lượng

2.1. Hệ thống quản lý chất lượng của nhà sản xuất

- Mô tả tóm tắt hệ thống quản lý chất lượng của cơ sở và các tiêu chuẩn áp dụng.

- Trách nhiệm liên quan đến việc duy trì hệ thống chất lượng, bao gồm cả trách nhiệm của ban quản lý cấp cao; và

- Thông tin về các hoạt động đã được đánh giá chứng nhận, bao gồm ngày tháng và nội dung chứng nhận, tên của cơ sở cấp chứng nhận.

2.2. Quy trình xuất xưởng sản phẩm

- Mô tả chi tiết yêu cầu phẩm chất (trình độ và kinh nghiệm) của người được giao trách nhiệm đối với quy trình chứng nhận và xuất xưởng lô;

- Mô tả tổng quan về quy trình chứng nhận và xuất xưởng lô;

- Vai trò của người được giao trách nhiệm trong việc biệt trữ và xuất xưởng lô thành phẩm, và trong việc đánh giá tuân thủ theo giấy phép lưu hành;

- Thỏa thuận giữa những người có trách nhiệm trong trường hợp việc chứng nhận và xuất xưởng lô được giao cho một số người; và

- Chính sách về việc triển khai áp dụng sử dụng công nghệ phân tích quá trình (PAT) và/hoặc xuất xưởng theo thời gian thực (real-time release) hoặc xuất xưởng theo thông số thực hiện (parametric release) trong chiến lược kiểm tra/kiểm soát hoạt động sản xuất, kiểm tra chất lượng của cơ sở

2.3. Quản lý nhà cung cấp và hợp đồng

- Tóm tắt về cơ sở cung cấp, chuỗi cung cấp và chương trình đánh giá nhà cung cấp/hợp đồng;

- Tóm tắt về hệ thống chất lượng của cơ sở hợp đồng, cơ sở sản xuất dược chất và các nhà cung cấp nguyên liệu quan trọng khác;

- Biện pháp thực hiện để đảm bảo sản phẩm được sản xuất đáp ứng với hướng dẫn về kiểm soát tác nhân lây truyền bệnh bò điên (TSE);

- Biện pháp áp dụng khi phát hiện thuốc thành phẩm, bán thành phẩm, nguyên liệu dược chất hoặc tá dược nghi/xác định là giả mạo/kém chất lượng/dán sai nhãn.

- Sử dụng tư vấn hỗ trợ từ bên ngoài về nghiên cứu khoa học, kiểm nghiệm/ phân tích hoặc các kỹ thuật khác có liên quan đến sản xuất, kiểm nghiệm thuốc.

- Danh sách các cơ sở sản xuất hoặc kiểm nghiệm theo hợp đồng, bao gồm địa chỉ, thông tin liên lạc, lược đồ của chuỗi cung ứng cho các hoạt động sản xuất, kiểm nghiệm hợp đồng, ví dụ hoạt động tiệt trùng bao bì đóng gói trực tiếp cho sản xuất thuốc vô trùng, phân tích, kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu... (Phụ lục 4).

- Tóm tắt về việc chia sẻ trách nhiệm giữa người hợp đồng và người nhận hợp đồng trong việc tuân thủ giấy phép lưu hành (trong trường hợp chưa được đưa vào theo mục 2.2).

2.4. Quản lý nguy cơ về chất lượng

- Mô tả tóm tắt về phương pháp quản lý nguy cơ về chất lượng được sử dụng tại cơ sở; và

- Mục đích và phạm vi của QRM, bao gồm các mô tả ngắn gọn về bất kỳ hoạt động nào được thực hiện ở mức độ toàn bộ công ty/tập đoàn và hoạt động được thực hiện tại địa điểm/cơ sở. Nêu rõ toàn bộ các áp dụng của hệ thống QRM để đánh giá sự liên tục của việc cung ứng.

2.5. Đánh giá chất lượng sản phẩm

Mô tả ngắn gọn về phương pháp đánh giá chất lượng sản phẩm.

3. Nhân sự

- Sơ đồ nhân sự thể hiện sự sắp xếp nhân sự cho quản lý chất lượng, các vị trí chịu trách nhiệm về sản xuất và kiểm tra chất lượng như trong yêu cầu tại Phụ lục 5, bao gồm quản lý cấp cao và các nhân sự được ủy quyền; và

- Số lượng nhân sự tham gia vào quá trình quản lý chất lượng, sản xuất, kiểm tra chất lượng, bảo quản và phân phối.

4. Nhà xưởng và trang thiết bị

4.1. Nhà xưởng

- Mô tả ngắn gọn về nhà máy: Diện tích khu vực nhà máy và danh sách các tòa nhà trong phạm vi nhà máy. Nếu sản phẩm được cung cấp cho các thị trường khác nhau, chẳng hạn cho riêng một quốc gia hoặc một khu vực kinh tế, được sản xuất tại các tòa nhà riêng biệt trong cùng địa chỉ nhà máy thì những thông tin về tòa nhà này phải được thể hiện cùng với thông tin về thị trường thuốc tương ứng (nếu chưa được làm rõ tại mục 1.1);

- Thông tin mô tả đơn giản về các khu vực sản xuất với quy mô sản xuất tương ứng (không yêu cầu phải có các bản vẽ thiết kế hoặc bản vẽ kĩ thuật);

- Bố cục và các biểu đồ của khu vực sản xuất (tại Phụ lục 6) trong đó thể hiện thông tin phân loại cấp sạch các phòng sản xuất, chênh áp giữa các khu vực và thể hiện các hoạt động sản xuất cụ thể (chẳng hạn như pha chế, đóng ống, bảo quản, đóng gói...) tại các phòng sản xuất;

- Bản vẽ bố cục tại kho và các khu vực bảo quản, với các khu vực biệt trữ và xử lý các chất có độc tính cao, hoạt chất nguy hiểm và các nguyên liệu nhạy cảm, (nếu có);

- Mô tả ngắn gọn về các điều kiện bảo quản cụ thể (nếu áp dụng) chưa được thể hiện trên các bản vẽ.

4.1.1. Mô tả ngắn gọn về Hệ thống xử lý không khí (HVAC)

- Mô tả các nguyên tắc và bố trí hệ thống xử lý không khí, khí cấp, nhiệt độ, độ ẩm, chênh áp và số lần trao đổi không khí, chính sách tái cấp khí hồi (%).

4.1.2. Mô tả ngắn gọn về hệ thống xử lý nước

- Tham chiếu chất lượng đối với nước được sản xuất và sử dụng;

- Bản vẽ sơ đồ hệ thống xử lý nước như tại Phụ lục 7.

4.1.3. Mô tả ngắn gọn về các hệ thống phụ trợ khác như hơi nước, khí nén, khí ni tơ...

4.2. Trang thiết bị

4.2.1. Liệt kê danh mục các thiết bị sản xuất và kiểm nghiệm chính, với các thiết bị quan trọng được xác định như tại Phụ lục 8.

4.2.2. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh

- Mô tả ngắn gọn về các biện pháp vệ sinh và tiệt trùng các bề mặt tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm (ví dụ tài liệu về hướng dẫn vệ sinh, phương pháp làm sạch tại chỗ tự động...).

4.2.3. Hệ thống vi tính hóa

- Mô tả về hệ thống vi tính hóa quan trọng (không bao gồm các bộ điều khiển logic lập trình (PLC) cho từng thiết bị cụ thể).

5. Hồ sơ tài liệu

- Mô tả về hệ thống hồ sơ tài liệu tại nhà máy (ví dụ hệ thống tài liệu điện tử, tài liệu bản cứng); và

- Khi các tài liệu và hồ sơ được bảo quản hoặc lưu trữ bên ngoài cơ sở sản xuất (bao gồm thông tin về cảnh giác dược, nếu có): Danh mục các loại tài liệu/hồ sơ; tên và địa chỉ của cơ sở lưu trữ thông tin, và dự tính khoảng thời gian cần thiết để truy xuất thông tin từ những hồ sơ tài liệu được lưu trữ bên ngoài đó.

6. Sản xuất

6.1. Các dạng sản phẩm được sản xuất: Có thể tham chiếu đến các Phụ lục 1 và Phụ lục 2.

- Các dạng sản phẩm được sản xuất có thể bao gồm:

Danh mục các dạng bào chế của cả sản phẩm dùng cho người và sản phẩm dùng cho động vật được sản xuất tại nhà máy;

Danh mục các dạng bào chế của các sản phẩm thuốc thử nghiệm (investigational medicinal products - IMP) được sản xuất cho mục đích thử nghiệm lâm sàng. Trường hợp có sự khác biệt so với dạng bào chế sản xuất thuốc thương mại, phải bổ sung các thông tin về khu vực sản xuất và nhân sự chịu trách nhiệm cho các sản phẩm này;

- Các hoạt chất có độc tính cao hoặc hoạt chất nguy hiểm được xử lý (chẳng hạn các hoạt chất có dược tính mạnh và/hoặc hoạt chất nhạy cảm);

- Các sản phẩm được sản xuất trên dây chuyền/khu vực riêng biệt hoặc được sản xuất theo chiến dịch, nếu có;

- Ứng dụng PAT, nếu có: chính sách tổng quan về các công nghệ có liên quan và các hệ thống vi tính hóa tương ứng.

6.2. Thẩm định quy trình

- Mô tả ngắn gọn về chính sách chung của cơ sở đối với thẩm định quy trình;

- Chính sách về tái chế hoặc tái sản xuất.

6.3. Quản lý nguyên vật liệu và lưu trữ bảo quản

- Các quy định và biện pháp để xử lý nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao bì, bán thành phẩm và thành phẩm, bao gồm cả quá trình lấy mẫu, biệt trữ, xuất xưởng và bảo quản;

- Các quy định xử lý nguyên liệu và sản phẩm bị trả về/bị loại.

7. Kiểm tra chất lượng

- Mô tả các hoạt động kiểm tra chất lượng được tiến hành tại nhà máy bao gồm các phép thử vật lý, hóa học, sinh học và vi sinh.

8. Phân phối, khiếu nại, sản phẩm không đạt chất lượng và thu hồi

8.1. Phân phối sản phẩm (các hoạt động thuộc trách nhiệm của cơ sở sản xuất)

- Các loại hình công ty (cơ sở bán buôn, cơ sở đứng tên đăng ký...) và địa chỉ tương ứng (nước hoặc khu vực kinh tế) của các cơ sở được cung ứng sản phẩm từ nhà máy;

- Mô tả hệ thống được sử dụng để có thể xác nhận khách hàng của nhà máy là các chủ thể có đủ điều kiện để tiếp nhận sản phẩm một cách hợp pháp;

- Mô tả ngắn gọn hệ thống đảm bảo các điều kiện môi trường thích hợp được duy trì trong quá trình phân phối thuốc, chẳng hạn như hệ thống theo dõi/kiểm soát nhiệt độ;

- Các quy định về phân phối sản phẩm và biện pháp đảm bảo khả năng truy xuất thông tin về sản phẩm; và

- Các biện pháp để ngặn chặn nguy cơ các sản phẩm của nhà máy bị phân phối bởi các chuỗi cung ứng bất hợp pháp.

8.2 Khiếu nại, sản phẩm không đạt chất lượng và thu hồi

- Mô tả ngắn gọn về hệ thống xử lý các khiếu nại, sản phẩm không đạt chất lượng và thu hồi.

9. Tự thanh tra

- Mô tả ngắn gọn về hệ thống tự thanh tra của nhà máy, trong đó tập trung vào các tiêu chí sử dụng để lựa chọn các lĩnh vực được giám sát trong quá trình thanh tra theo kế hoạch, các áp dụng thực tế và hoạt động theo dõi sau thanh tra.

II. CÁC PHỤ LỤC CẦN CÓ KÈM THEO HỒ SƠ TỔNG THỂ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

1. Phụ lục 1: Bản copy Giấy đăng ký kinh doanh. Bản copy Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược/Giấy phép sản xuất dược phẩm còn hiệu lực (nếu có).

2. Phụ lục 2: Danh mục các dạng bào chế và sản phẩm được sản xuất, bao gồm cả tên chung quốc tế (INN) hoặc tên thường gọi (nếu có) của các hoạt chất được sử dụng.

3. Phụ lục 3: Bản copy Giấy chứng nhận GMP còn hiệu lực.

4. Phụ lục 4: Danh mục các nhà sản xuất và cơ sở kiểm nghiệm theo hợp đồng, bao gồm địa chỉ và thông tin liên lạc, văn bản mô tả chuỗi cung ứng cho các hoạt động đó.

5. Phụ lục 5: Sơ đồ tổ chức.

6. Phụ lục 6: Các bản vẽ khu vực sản xuất bao gồm đường đi của nguyên liệu và đường đi của nhân viên, Bản mô tả tổng quát quá trình sản xuất của mỗi dạng bào chế.

7. Phụ lục 7: Bản vẽ mô tả hệ thống xử lý nước.

8. Phụ lục 8: Danh mục các thiết bị sản xuất và kiểm nghiệm chính.

Phụ lục IX

PHÂN LOẠI MỨC ĐỘ TỒN TẠI VÀ MỨC ĐỘ ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

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

I. Phân loại mức độ tồn tại

1) Tồn tại nghiêm trọng:

Sai sót gây ra hoặc có thể sẽ gây ra những nguy cơ nghiêm trọng đến việc sản xuất ra những sản phẩm có thể gây hại đến sức khỏe, tính mạng của người sử dụng (sai sót dẫn đến kết quả là thuốc không đáp ứng các quy định hoặc tạo ra một nguy cơ ngay lập tức hoặc chậm hơn đối với sức khoẻ). Nó bao gồm cả những phát hiện về gian lận, giả mạo, sửa chữa số liệu/dữ liệu.

2) Tồn tại nặng:

Sai sót không nghiêm trọng nhưng có thể dẫn đến việc sản xuất sản phẩm không tuân thủ theo giấy phép lưu hành sản phẩm; hoặc liên quan tới một tồn tại nặng được quy định trong GMP hoặc liên quan tới một sai lệch lớn so với các quy định về điều kiện sản xuất; hoặc liên quan tới việc không tuân thủ các quy trình xuất xưởng lô hoặc việc người có thẩm quyền không đáp ứng đủ yêu cầu về trình độ, kinh nghiệm để đảm nhận trách nhiệm được giao; hoặc tổ hợp của các tồn tại khác, không tồn tại nào trong tổ hợp đó được xem là tồn tại nặng, nhưng khi xuất hiện cùng nhau các tồn tại này sẽ tạo thành một tồn tại nặng và được phân tích, báo cáo như một tồn tại nặng.

3) Tồn tại nhẹ:

Những tồn tại mà không xếp loại thành tồn tại nghiêm trọng hoặc tồn tại nặng, nhưng là một sai lệch so với các tiêu chuẩn GMP.

II. Phân loại mức độ đáp ứng GMP của cơ sở

1. Mức 1: Cơ sở không có tồn tại nghiêm trọng hay tồn tại nặng nào.

2. Mức 2: Cơ sở không có tồn tại nghiêm trọng nào và có từ 1 đến 6 tồn tại nặng.

3. Mức 3: Cơ sở không có tồn tại nghiêm trọng nào và có từ 7-14 tồn tại nặng.

4. Mức 4: Cơ sở có từ 01 trở lên tồn tại nghiêm trọng và/hoặc có từ 15 tồn tại nặng trở lên.

Phụ lục X

BIỂU MẪU VĂN BẢN

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

Mẫu số 01

TÊN ĐƠN VỊ CHỦ QUẢN **TÊN CƠ SỞ**	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**
Số: ...../.....	*....., ngày..... tháng..... năm 20.....*

ĐƠN ĐỀ NGHỊ ĐÁNH GIÁ VIỆC ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT KHÔNG VÌ MỤC ĐÍCH THƯƠNG MẠI

Kính gửi: Cục Quản lý Dược/Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền - Bộ Y tế

Tên cơ sở:.....

Địa chỉ cơ sở sản xuất:.....

Điện thoại:..... Fax:..... Email:.....

Người liên hệ:..... Chức danh:.....

Điện thoại:..... Fax:..... Email:.....

Thực hiện Thông tư số...../201 /TT-BYT ngày... tháng... năm 20... của Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc, sau khi tiến hành tự thanh tra và đánh giá đạt yêu cầu, cơ sở chúng tôi xin đề nghị với Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược/Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền) được đánh giá việc đáp ứng tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GMP) đối với phạm vi hoạt động sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc của chúng tôi như sau:

.....

Tài liệu GMP áp dụng tại cơ sở*:

Đề nghị cấp Giấy chứng nhận GMP : có/không

Chúng tôi xin gửi kèm bản đề nghị này các tài liệu sau đây:

1. Tài liệu pháp lý về việc thành lập và chức năng nhiệm vụ của đơn vị;
2. Hồ sơ tổng thể của cơ sở.

Thủ trưởng đơn vị

(*Ký, ghi rõ họ tên, đóng dấu*)

(*): Ghi rõ WHO-GMP hoặc PIC/S - GMP hoặc EU - GMP hoặc GMP đối với thuốc dược liệu....

Mẫu số 02

TÊN ĐƠN VỊ CHỦ QUẢN **TÊN CƠ SỞ**	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**
Số: ...../.....	*....., ngày..... tháng..... năm 20.....*

BÁO CÁO HOẠT ĐỘNG SẢN XUẤT VÀ DUY TRÌ NGUYÊN TẮC THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

Kính gửi: Cục Quản lý Dược/Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền - Bộ Y tế

I. THÔNG TIN CHUNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

+ Tên của nhà sản xuất:.....

+ Địa chỉ văn phòng:.....

+ Điện thoại:..... Fax:..... Email:.....

+ Địa chỉ cơ sở được kiểm tra:.....

+ Điện thoại:..... Fax:..... Email:.....

+ Giấy chứng nhận đăng ký kinh doanh/Giấy chứng nhận đăng ký đầu tư: .....

+ Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược số:....., ngày cấp:.....

+ Người đại diện pháp luật:.....

+ Người chịu trách nhiệm chuyên môn:.....

Chứng chỉ hành nghề số:.....

Phạm vi:.....

Cấp ngày:..... Tại:.....

+ Người phụ trách đảm bảo chất lượng:.....

Chứng chỉ hành nghề số:.....

Phạm vi:.....

Cấp ngày:..... Tại:.....

II. BÁO CÁO HOẠT ĐỘNG VÀ DUY TRÌ ĐÁP ỨNG GMP

Thực hiện Thông tư số...../2018/TT-BYT ngày... tháng... năm 2018 của Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc và các tài liệu cập nhật, trong 3 năm qua, kể từ lần đánh giá GMP ngày....., cơ sở chúng tôi đã nghiêm túc tuân thủ các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP và liên tục duy trì việc đáp ứng GMP đối với các hoạt động sản xuất kinh doanh trong phạm vi chứng nhận của mình. Cụ thể như sau:

1. Nhân sự và đào tạo

1.1. Số lượng và trình độ nhân sự

Trình độ / Bộ phận	Trên ĐH	Dược sĩ ĐH	ĐH khác	Dược sĩ TH	Khác	Tổng
Sản xuất						
Đảm bảo chất lượng (QA)						
Kiểm tra chất lượng (QC)						
Cơ điện						
Kho						
Tổng						

1.2. Hoạt động đào tạo

Số đợt đào tạo trong từng năm về các lĩnh vực GMP, GLP, GSP...

2. Sản xuất

2.1. Hoạt động sản xuất thành phẩm:

Số lô sản phẩm sản xuất theo từng năm, phân theo các dạng bào chế trong phạm vi chứng nhận:

Số lô/năm / Dạng bào chế	2016	2017	2018
Thuốc sản xuất vô trùng:			
+ Dạng lỏng thể tích lớn			
+ Đông khô			
Thuốc tiệt trùng cuối:			
+ Dạng lỏng thể tích nhỏ			
Thuốc không vô trùng:			
+ Viên nang cứng			
Thuốc dược liệu:			
+ Viên nang mềm			

2.2. Hoạt động gia công đóng gói:

Số lô thực hiện gia công đóng gói, bổ sung tờ HDSD qua các năm.

3. Nguyên vật liệu

3.1. Tổng số lô hoạt chất đã sử dụng phân theo từng loại hoạt chất và theo từng năm:

Số lô/năm / Loại hoạt chất	2016	2017	2018
Hoạt chất A			
Hoạt chất B			

3.2. Hoạt động đánh giá nhà cung cấp (NCC), nhà sản xuất (NSX) nguyên liệu, bao bì:

Năm	Số lượng NSX, NCC đã tiến hành đánh giá					
	Hoạt chất		Tá dược		Bao bì	
	NSX	NCC	NSX	NCC	NSX	NCC
2016						
2017						
2018						
Tổng số đã được đánh giá đến hiện tại						
Tổng số đang sử dụng						
Tỷ lệ % được đánh giá						

4. Kiểm tra chất lượng

4.1. Quy trình kiểm nghiệm:

- Tổng số quy trình phân tích đang áp dụng.
- Số quy trình phân tích đã được thẩm định hoặc đánh giá phù hợp
- Các phép thử được hợp đồng thực hiện bởi đơn vị bên ngoài:

Tên phép thử	Đơn vị nhận hợp đồng	Lý do không tự thực hiện

4.2. Hoạt động đánh giá tay nghề kiểm nghiệm viên theo từng năm:

Năm	Nội dung đánh giá	Số kiểm nghiệm viên tham gia
2016		
2017		
2018		

5. Quản lý chất lượng

5.1. Các lô sản phẩm không đạt tiêu chuẩn chất lượng:

Tên sản phẩm	Số lô, Hạn dùng	Lý do không đạt	Hoạt động xử lý
		Chỉ tiêu không đạt? kết quả? Phát hiện: kiểm tra chất lượng khi xuất xưởng? theo dõi độ ổn định? Lấy mẫu trên thị trường? Đơn vị lấy mẫu? đơn vị kiểm nghiệm?	Hình thức thu hồi: tự nguyện? bắt buộc? Tình trạng xử lý (tiêu hủy, cách ly)? Điều tra nguyên nhân? Hành động khắc phục phòng ngừa?

5.2. Các lô sản phẩm bị khiếu nại, trả về:

Tên sản phẩm	Số lô, Hạn dùng	Lý do khiếu nại, trả về	Hoạt động xử lý
			Hình thức xử lý? Tình trạng xử lý (tiêu hủy, cách ly)? Điều tra nguyên nhân? Hành động khắc phục phòng ngừa?

6. Tự thanh tra

Số đợt tự thanh tra đã tiến hành qua các năm.

Số đợt thanh tra được tiến hành bởi các cơ quan quản lý khác tại cơ sở.

7. Thay đổi (nếu có)

7.1. Nhà xưởng, hệ thống phụ trợ:

- Xây dựng, bố trí nhà xưởng (trong sản xuất, kiểm nghiệm, kho bảo quản);

- Công năng/mục đích sử dụng của các phòng/khu vực (trong sản xuất, kiểm nghiệm, kho bảo quản);

- Hệ thống phụ trợ (xử lý nước cho sản xuất, HVAC, khí nén, khí công nghiệp...)

Các biện pháp kiểm soát thay đổi đã áp dụng đối với những thay đổi đó (tái thẩm định, thay đổi quy trình, đào tạo lại...).

7.2. Nhân sự:

Các thay đổi về nhân sự chủ chốt.

7.3. Thiết bị:

- Các thay đổi (nếu có) về số lượng, chủng loại, vị trí lắp đặt, mục đích sử dụng, hệ thống phụ trợ (CIP, SIP, làm mát, xử lý khí cấp, xử lý khí thải...) của các thiết bị (trong sản xuất, kiểm nghiệm, kho bảo quản);

- Các biện pháp kiểm soát thay đổi đã áp dụng đối với những thay đổi đó (tái thẩm định, thay đổi quy trình, đào tạo lại...).

8. Phụ lục đính kèm

Để cung cấp thông tin một cách đầy đủ, chi tiết, cập nhật về điều kiện hiện tại của cơ sở, chúng tôi xin gửi kèm theo báo cáo này Bản cập nhật Hồ sơ tổng thể của cơ sở.

III. KẾT LUẬN

Chúng tôi xin cam đoan toàn bộ nội dung báo cáo và các tài liệu kèm theo là đúng sự thật và hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính chính xác và trung thực của chúng.

Chúng tôi đồng ý và sẵn sàng để Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược/Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền) tiến hành đánh giá tại cơ sở về việc duy trì đáp ứng tiêu chuẩn GMP trong phạm vi chứng nhận mà chúng tôi đã được cấp.

Thủ trưởng đơn vị

(Ký, ghi rõ họ tên, đóng dấu)

Mẫu số 03

BIÊN BẢN ĐÁNH GIÁ
"THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC"
(GMP)

Tên cơ sở được đánh giá:
Địa chỉ cơ sở được đánh giá:
Phạm vi đánh giá:
Hình thức đánh giá:
Thời gian đánh giá:

I. THÀNH PHẦN ĐOÀN ĐÁNH GIÁ

STT	Họ tên	Chức vụ
1		Trưởng đoàn
2		Thành viên
3		Thành viên
4		Thành viên

II. CÁN BỘ CỦA CƠ SỞ THAM GIA TIẾP ĐOÀN ĐÁNH GIÁ

STT	Họ tên	Chức vụ
1		
2		
3		
4		
5		
6		

III. Ý KIẾN CHƯA THỐNG NHẤT GIỮA CƠ SỞ VÀ ĐOÀN ĐÁNH GIÁ

.....

.....

Trưởng đoàn đánh giá	**Đại diện Công ty**
(Ký tên)	*(Ký tên, đóng dấu)*

Mẫu số 4

BỘ Y TẾ
CỤC....

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

..., ngày... tháng... năm....

BÁO CÁO ĐÁNH GIÁ
"THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC" (GMP)

I. THÔNG TIN CHUNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

+ Tên của nhà sản xuất:...
+ Địa chỉ cơ sở được kiểm tra:...
+ Điện thoại:...
+ Giấy chứng nhận đăng ký kinh doanh/Giấy chứng nhận đăng ký đầu tư:..
+ Người đại diện pháp luật:...
+ Người chịu trách nhiệm chuyên môn:...

II. THÔNG TIN CHUNG CỦA ĐỢT KIỂM TRA

+ Thời gian kiểm tra: ....
+ Thời gian kiểm tra trước gần nhất: ...
+ Hình thức kiểm tra: ...
+ Phạm vi kiểm tra:

III. THÔNG TIN VỀ THANH TRA VIÊN

+ Quyết định số:...
+ Thành phần đoàn kiểm tra gồm:...

IV. KIỂM TRA THỰC TẾ

1. Quản lý chất lượng
2. Nhân sự và đào tạo
3. Nhà xưởng và hệ thống phụ trợ
4. Thiết bị
5. Nguyên vật liệu
6. Sản xuất
7. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh
8. Kiểm tra chất lượng
9. Kho bảo quản
10. Hồ sơ, tài liệu
11. Thẩm định
12. Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng (nếu có)
13. Khiếu nại, thu hồi sản phẩm và Quản lý sai lệch
14. Tự thanh tra

V. DANH MỤC CÁC TỒN TẠI

STT	Tồn tại	Tham chiếu	Xếp loại
1.	**Quản lý chất lượng**		
1.1			
2.	**Nhân sự và đào tạo**		
2.1			
3.	**Nhà xưởng**		
3.1			
4.	**Thiết bị**		
4.1			
5.	**Nguyên vật liệu**		
5.1			
6.	**Sản xuất**		
6.1			
7.	**Vệ sinh và điều kiện vệ sinh**		
7.1			
8.	**Kiểm tra chất lượng**		
8.1			
9.	**Kho bảo quản**		
9.1			
10.	**Hồ sơ, tài liệu**		
10.1			
11.	**Thẩm định**		
11.1			
12	**Khiếu nại và thu hồi sản phẩm**		
12.1			
13.	**Tự thanh tra**		
13.1			
	Tổng kết các tồn tại:	Nghiêm trọng: 0 Nặng: 0 Nhẹ: 0 Khuyến cáo: 0	

VI. KẾT LUẬN CỦA ĐOÀN KIỂM TRA

VII. Ý KIẾN CỦA CƠ SỞ...

Đoàn Kiểm tra		**Đại diện Công ty**
Thư ký	**Trưởng Đoàn**	
(Ký tên)	*(Ký tên)*	*(Ký tên)*

Mẫu số 05

BỘ Y TẾ *MINISTRY OF HEALTH* **CỤC...** *Tên tiếng Anh của Cục*	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** *SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM* **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc** *Independence - Freedom - Happiness*

Số/No.:...../GCN-QLD

GIẤY CHỨNG NHẬN ĐẠT TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC (GMP)
CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE

Phần 1/*Part 1*:

Ban hành theo quy định tại Thông tư số.../2018/TT-BYT ngày.../.../2018 của Bộ Y tế Việt Nam, Cục Quản lý Dược chứng nhận:

Issued in accordance with Circular.../2018/TT-BYT dated.../.../2018 by Vietnam Ministry of Health, the Drug Administration confirms the following:

Cơ sở sản xuất:.....

Địa chỉ văn phòng:.....

Địa chỉ cơ sở sản xuất:.....

The establisment:.....

Legal address:.....

Manufacturing site address:.....

Đã được đánh giá theo quy định của nhà nước liên quan đến Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược số....., theo quy định tại Thông tư số.../2018/TT-BYT ngày.../.../2018 của Bộ Y tế Việt Nam; Và/hoặc quy định khác:.....

Has been inspected under the national regulation in connection with Pharmaceutical business license No....., in accordance with Circular.../2018/TT-BYT dated.../.../2018 by Vietnam Ministry of Health; And/or other legal document:.....

Căn cứ kết quả đánh giá cơ sở sản xuất được thực hiện ngày.../.../..., cơ sở sản xuất nêu trên được công nhận đáp ứng tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GMP) theo theo quy định tại Thông tư số.../2018/TT-BYT ngày.../.../2018 của Bộ Y tế Việt Nam, phù hợp với hướng dẫn GMP của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) hoặc Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm (PIC/S) hoặc Liên minh Châu Âu (EU).

From the knowledge gained during inspection of this establisment, which was conducted on.../.../... (day/month/year), it is considered that it complies with the requirements of Good Manufacturing Practice for medicinal products and medicinal materials (GMP) laid down in Circular.../2018/TT-BYT dated.../.../2018 by Vietnam Ministry of Health, which is harmonized with the requirements of GMP guideline of World Health Organization (WHO) or Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) or European Union (EU).

Giấy chứng nhận này thể hiện tình trạng tuân thủ GMP của cơ sở sản xuất tại thời điểm đánh giá nêu trên và có hiệu lực không quá 3 năm kể từ ngày đánh giá. Tuy nhiên, căn cứ theo nguyên tắc quản lý rủi ro, thời gian hiệu lực của Giấy chứng nhận có thể được rút ngắn hoặc kéo dài và sẽ được ghi tại mục Những nội dung hạn chế hoặc làm rõ.

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection. However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory risk management principles by an entry in the Restrictions or Clarifying remarks field.

Giấy chứng nhận chỉ có hiệu lực khi thể hiện đầy đủ các trang và bao gồm cả Phần 1 và Phần 2.

This certificate is valid only when presented with all pages and both Part 1 and Part 2.

Tính xác thực của Giấy chứng nhận này có thể được xác nhận thông qua nội dung đăng tải trên trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược. Nếu không có, hãy liên hệ với Cục Quản lý Dược để được làm rõ.

The authenticity of this certificate may be verified in website of the Drug Administration of Vietnam. If it does not appear, please contact the Drug Administration of Vietnam.

Phần 2/*Part 2*:

HOẠT ĐỘNG SẢN XUẤT/*MANUFACTURING OPERATIONS*

Nếu cơ sở tiến hành sản xuất các sản phẩm có yêu cầu đặc biệt, như: thuốc phóng xạ hoặc các sản phẩm chứa penicillin, cephalosporins, Carbapenem, sulphonamides, chất độc tế bào/chất kìm tế bào, thuốc chứa hormon sinh dục có tác dụng tránh thai, thuốc có hoạt chất nguy hiểm được nêu rõ đối với từng dạng sản phẩm hoặc dạng bào chế.

If the company is engaged in manufacture of products with special requirements e.g. radiopharmaceuticals or products containing penicillin, cephalosporins, penem, cytotoxics/cytostatics, sexual hormone, substances with hormonal activity or other or potentially hazardous active ingredients this should be stated under the relevant product type and dosage form.

1. Thuốc vô trùng		**1. Sterile Products**
1.1. Thuốc sản xuất vô trùng		***1.1. Aseptically prepared***
1.1.1. Thuốc dạng lỏng thể tích lớn		1.1.1. Large volume liquids
1.1.2. Thuốc đông khô		1.1.2. Lyophilisates
1.1.3. Thuốc dạng bán rắn		1.1.3. Semi-solids
1.1.4. Thuốc dạng lỏng thể tích nhỏ		1.1.4. Small volume liquids
1.1.5. Thuốc dạng rắn và cấy ghép		1.1.5. Solids and implants
1.1.6. Thuốc sản xuất vô trùng khác		1.1.6. Other aseptically prepared products
1.2. Thuốc tiệt trùng cuối		***1.2. Terminally sterilised***
1.2.1. Thuốc dạng lỏng thể tích lớn		1.2.1. Large volume liquids
1.2.2. Thuốc dạng bán rắn		1.2.2. Semi-solids
1.2.3. Thuốc dạng lỏng thể tích nhỏ		1.2.3. Small volume liquids
1.2.4. Thuốc dạng rắn và cấy ghép		1.2.4. Solids and implants
1.2.5. Thuốc tiệt trùng cuối khác		1.2.5. Other terminally sterilised products
1.3. Xuất xưởng thuốc vô trùng		***1.3. Batch certification***
2. Thuốc không vô trùng		**2. Non-sterile products**
2.1. Thuốc không vô trùng		***2.1. Non-sterile products***
2.1.1. Viên nang cứng		2.1.1. Capsules, hard shell
2.1.2. Viên nang mềm		2.1.2. Capsules, soft shell
2.1.3. Viên nhai		2.1.3. Chewing gums
2.1.4. Khung thấm		2.1.4. Impregnated matrices
2.1.5. Thuốc dùng ngoài dạng lỏng		2.1.5. Liquids for external use
2.1.6. Thuốc uống dạng lỏng		2.1.6. Liquids for internal use
2.1.7. Khí y tế		2.1.7. Medicinal gases
2.1.8. Dạng bào chế rắn khác		2.1.8. Other solid dosage forms
2.1.9. Dạng bào chế có áp lực		2.1.9. Pressurised preparations
2.1.10. Thuốc phóng xạ		2.1.10. Radionuclide generators
2.1.11. Thuốc dạng bán rắn		2.1.11. Semi-solids
2.1.12. Thuốc đạn		2.1.12. Suppositories
2.1.13. Viên nén		2.1.13. Tablets
2.1.14. Miếng dán		2.1.14. Transdermal patches
2.1.15. Thuốc không vô trùng khác		2.1.15. Other non-sterile medicinal product
2.2. Xuất xưởng thuốc không vô trùng		***2.2. Batch certification***
3. Thuốc sinh học		**3. Biological medicinal products**
3.1. Thuốc sinh học		***3.1. Biological medicinal products***
3.1.1. Chế phẩm máu		3.1.1. Blood products
3.1.2. Thuốc miễn dịch		3.1.2. Immunobiological products
3.1.3. Thuốc điều trị tế bào		3.1.3. Cell therapy products
3.1.4. Thuốc điều trị gene		3.1.4. Gene therapy products
3.1.5. Thuốc công nghệ sinh học		3.1.5. Biotechnology products
3.1.6. Thuốc từ người hoặc động vật		3.1.6. Human or animal extracted products

3.1.7. Thuốc nuôi cấy mô		3.1.7. Tissue engineered products
3.1.8. Thuốc sinh học khác		3.1.8. Other biological medicinal products
3.2. Xuất xưởng thuốc sinh học		***3.2. Batch certification***
4. Thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền		**4. Herbal, traditional medicinal products**
4.1. Thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền		***4.1. Herbal, traditional medicinal products***
4.1.1. Viên nang cứng		4.1.1. Capsules, hard shell
4.1.2. Viên nang mềm		4.1.2. Capsules, soft shell
4.1.3. Viên nhai		4.1.3. Chewing tablet
4.1.4. Thuốc dùng ngoài dạng lỏng		4.1.4. Liquids for external use
4.1.5. Thuốc uống dạng lỏng		4.1.5. Liquids for internal use
4.1.6. Thuốc hít		4.1.6. Inhaler
4.1.7. Dạng bào chế rắn khác		4.1.7. Other solid dosage forms
4.1.8. Dạng bào chế có áp lực		4.1.8. Pressurised preparations
4.1.9. Thuốc dạng bán rắn		4.1.9. Semi-solids
4.1.10. Thuốc đạn		4.1.10. Suppositories
4.1.11. Viên nén		4.1.11. Tablets
4.1.12. Miếng dán		4.1.12. Transdermal patches
4.1.13. Viên hoàn		4.1.13. Pills
4.1.14. Thuốc khác		4.1.14. Other products
4.2. Xuất xưởng thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền		***4.2. Batch certification***
5. Nguyên liệu làm thuốc		**5. Medicinal materials**
5.1. Nguyên liệu hóa dược		***5.1. Chemical medicinal material***
5.1.1. Nguyên liệu vô trùng		5.1.1. Sterile material
5.1.2. Nguyên liệu không vô trùng		5.1.2. Non-sterile material
5.2. Nguyên liệu từ dược liệu		***5.2. Herbal medicinal material***
5.2.1. Cao dược liệu		5.2.1. Extractions
5.2.2. Cốm, bột dược liệu		5.2.2. Granules, powder
5.2.3. Phiến		5.2.3. Slices
5.2.4. Khác		5.2.4. Other
5.3. Nguyên liệu sinh học		***5.3. Biological medicinal material***
5.4. Nguyên liệu khác		***5.4. Other medicinal material***
6. Đóng gói		**6. Packaging**
6.1. Đóng gói sơ cấp		***6.1. Primary packing***
6.1.1. Tất cả các dạng thuốc ở mục:		6.1.1. All dosage forms listed in section:
6.1.2. Khác		6.1.2. Other
6.2. Đóng gói thứ cấp		***6.2. Secondary packing***
6.2.1. Tất cả các dạng thuốc ở mục:		6.2.1. All dosage forms listed in section:
6.2.2. Khác		6.2.2. Other
7. Kiểm tra chất lượng		**7. Quality control testing**
7.1. Vi sinh		***7.1. Microbiological***
7.1.1. Độ vô trùng		7.1.1. Sterility

7.1.2. Độ nhiễm khuẩn/Giới hạn nhiễm khuẩn		7.1.2. Microbial limit test
7.1.3. Định lượng hoạt lực kháng sinh bằng vi sinh vật		7.1.3. Microbiological Assay of Antibiotics
7.2. Hóa học/Vật lý		***7.2. Chemical/Physical***
7.3. Sinh học		***7.3. Biological***
7.3.1. Nội độc tố vi khuẩn		7.3.1. Test for Bacterial Endotoxins
7.3.2. Thử chất gây sốt		7.3.2. Test for Pyrogens
7.3.3. Thử độc tính bất thường		7.3.3. Test for Abnormal Toxicity
7.3.4. Thử chất hạ áp		7.3.4. Test for Depressor Substances
7.3.5. Thử Histamine		7.3.5. Test for Histamine
7.3.6. Thử độc lực thần kinh của virus		7.3.6. Test for Neurovirulence
7.3.7. Thử hoạt tính Enzyme		7.3.7. Assay of Enzyme
7.3.8. Phép thử khác		7.3.8. Other

Nội dung hạn chế hoặc làm rõ liên quan đến phạm vi chứng nhận:
Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this certificate:

.....

Ngày (*day*)... tháng (*month*)... năm (*year*).....
Cục trưởng Cục Quản lý Dược/Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền
Director-General of Drug Administration/Traditional medicine Administration

Mẫu số 06

TÊN ĐƠN VỊ CHỦ QUẢN TÊN CƠ SỞ	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**
Số:...../.....	*....., ngày..... tháng..... năm 20....*

BÁO CÁO THAY ĐỔI VỀ
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

Kính gửi: Cục Quản lý Dược/Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền - Bộ Y tế

Tên cơ sở:.....

Địa chỉ cơ sở sản xuất:.....

Điện thoại:..... Fax:..... Email:.....

Người liên hệ:..... Chức danh:.....

Điện thoại:..... Fax:..... Email:.....

Người chịu trách nhiệm chuyên môn:....., năm sinh:.....

Số Chứng chỉ hành nghề dược:.....

Nơi cấp.....; năm cấp....., có giá trị đến..... (nếu có)

Đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược số:....., ngày cấp:..... với loại hình và phạm vi kinh doanh (hoặc *Đã được cấp Giấy chứng nhận GMP số:....., ngày cấp:..... với phạm vi chứng nhận*):

.....

.....

Cơ sở chúng tôi xin báo cáo các nội dung thay đổi như sau:

.....

.....

Danh mục tài liệu liên quan đến thay đổi (tùy theo loại hình thay đổi, kèm theo các tài liệu tương ứng).

Sau khi nghiên cứu Luật Dược và các quy định khác về hành nghề dược, chúng tôi xin cam đoan thực hiện đầy đủ các văn bản pháp luật, các quy chế chuyên môn dược có liên quan. Đề nghị Cục Quản lý Dược (hoặc Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền) xem xét, đánh giá việc đáp ứng GMP đối với thay đổi nêu trên của cơ sở chúng tôi.

Chúng tôi xin gửi kèm bản báo cáo này các tài liệu sau đây:

1. Bản sao Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược đã cấp (hoặc Giấy chứng nhận GMP đã cấp cho cơ sở không vì mục đích thương mại);

2. Bản sao Giấy chứng nhận đăng ký kinh doanh (hoặc Tài liệu pháp lý về việc thành lập và chức năng nhiệm vụ của cơ sở không vì mục đích thương mại) *(phù hợp với nội dung bổ sung/thay đổi)*;

3. Hồ sơ tổng thể của cơ sở đã cập nhật các nội dung thay đổi.

Thủ trưởng đơn vị
(Ký, ghi rõ họ tên, đóng dấu)