

**TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI - WHO**

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

---

**Thực hành tốt sản xuất sinh phẩm**



**World Health  
Organization**

Bản dịch ❖01

WHO Technical Report Series 822 (1992)

## Phụ lục 1

### Thực hành tốt sản xuất sinh phẩm

1. Phạm vi áp dụng.....	2
2. Nguyên tắc chung.....	2
3. Nhân sự.....	3
4. Nhà xưởng và thiết bị.....	4
5. Khu chăn nuôi và chăm sóc động vật.....	6
6. Sản xuất.....	7
7. Ghi nhãn.....	7
8. Hồ sơ lô và hồ sơ phân phối sản phẩm.....	8
9. Đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng.....	9
Tác giả.....	10
Lời cảm ơn.....	10
Tài liệu tham khảo.....	11

## 1. Phạm vi áp dụng

Tài liệu này là những nội dung bổ sung thêm cho hướng dẫn Thực hành tốt sản xuất (GMP) dược phẩm (WHO TRS 823, 1992, phụ lục 1).

Các quy định cần thiết để kiểm tra chất lượng sinh phẩm phần lớn đã được xác định bởi nguồn gốc sản phẩm và phương pháp sản xuất. Phạm vi tài liệu này bao gồm các quy trình sản xuất sau đây

- Nuôi cấy các chủng vi sinh vật và tế bào có nhân (eukaryot);
- Chiết xuất hoạt chất từ mô người, động vật và mô thực vật (allergens: dị nguyên – chất gây dị ứng);
- Kỹ thuật tái tổ hợp ADN (rDNA);
- Kỹ thuật lai tạo (hybridoma);
- Nhân giống vi sinh vật trong phôi hoặc động vật.

Sinh phẩm được sản xuất theo những phương pháp trên đây gồm có dị nguyên, kháng nguyên, vắc xin, hormone, cytokine, enzyme, dẫn chất từ huyết tương hay máu toàn phần, huyết thanh miễn dịch, các globulin miễn dịch (bao gồm các kháng thể đơn dòng), các sản phẩm của quá trình lên men (bao gồm các dẫn xuất từ rDNA) và các chất chẩn đoán in vitro.

## 2. Nguyên tắc chung

Cơ sở sản xuất sinh phẩm phải đáp ứng nguyên tắc cơ bản về Thực hành tốt sản xuất GMP. Tài liệu này được xem như là phần bổ sung thêm vào các yêu cầu chung trong Thực hành tốt sản xuất (GMP) dược phẩm (WHO TRS 823, 1992, phụ lục 1) và quy định có liên quan đến việc sản xuất và kiểm tra chất lượng sinh phẩm. Trong quá trình soạn thảo hướng dẫn này có tham khảo đến bản thảo “Hướng dẫn về đảm bảo chất lượng sinh phẩm đối với cơ quan quản lý” (được công bố chính thức tại Phụ lục 2, WHO TRS 822, 1992).

Do phương thức sản xuất, kiểm tra chất lượng và sử dụng của sinh phẩm khiến chúng cần thiết phải được quan tâm đặc biệt. Không như sản phẩm dược phẩm truyền thống được sản xuất kiểm nghiệm bằng các kỹ thuật hóa, lý có tính lặp lại, sinh phẩm được sản xuất bởi các nguyên liệu và quy trình sinh học như nuôi cấy tế bào hay chiết xuất hoạt chất từ nguyên liệu là tổ chức cơ thể sống. Những bước xử lý như vậy mang theo nhiều sự biến thiên, do đó chủng loại và bản chất các sản phẩm phụ (by-products) cũng biến thiên như vậy. Bởi vậy nguyên tắc GMP cần phải được tuân thủ đầy đủ trong tất cả các bước sản xuất sinh phẩm, bắt đầu từ giai đoạn sản xuất các hoạt chất.

Việc kiểm tra chất lượng gần như luôn liên quan đến các kỹ thuật sinh học có độ dao động lớn hơn nhiều so với các phương pháp hóa lý. Hoạt động kiểm tra/giám sát trong quá trình (in-process controls) đóng vai trò hết sức quan trọng trong sản xuất sinh phẩm vì có những sai sót không thể phát hiện được bằng những thử nghiệm kiểm tra trên thành phẩm cuối cùng.

Tài liệu hướng dẫn này không đưa ra được những yêu cầu chi tiết cho các loại sinh phẩm cụ thể; thay vì đó là những hướng dẫn khác của WHO, chẳng hạn như tài liệu “Các yêu cầu đối với hoạt chất sinh học - *Requirements for Biological Substances*”, trong đó bao gồm các yêu cầu đối với vắc xin (Phụ lục 7, WHO TRS 822, 1992).

### 3. Nhân sự

**3.1** Việc thiết lập cơ sở sản xuất và nhân sự của cơ sở cần có sự đồng ý của người có thẩm quyền được đào tạo về kỹ thuật sản xuất hoạt chất sinh phẩm và có hiểu biết khoa học về sản xuất sinh phẩm. Nhân lực của cơ sở cần phải là những chuyên gia được đào tạo phù hợp về những sản phẩm được sản xuất.

**3.2** Các nhân viên làm việc trong vùng sạch và trong khu vô trùng cần được lựa chọn cẩn thận, đảm bảo tin tưởng họ tuân theo hướng dẫn thực hành, không có bệnh tật hoặc có nguy cơ gây ảnh hưởng sản phẩm. Yêu cầu cao về vệ sinh cá nhân và làm sạch hết sức cần thiết. Nhân viên cần được hướng dẫn việc báo cáo bất kỳ tình trạng nào của cá nhân (tiêu chảy, cảm, ho, nhiễm trùng da, bệnh về tóc, vết thương hở hoặc sốt không rõ nguyên nhân) có thể gây phát tán vi sinh vật vào môi trường làm việc. Những người có biểu hiện không bình thường gây ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm cần được ngăn không cho và khu vực sản xuất.

**3.3** Hạn chế tối đa số nhân viên có mặt trong vùng sạch và khu vô trùng khi đang sản xuất. Việc thanh tra, giám sát (đối với khu vực này) nên được thực hiện từ bên ngoài, càng xa càng tốt.

**3.4** Trong quá trình sản xuất, nhân viên không được phép đi từ khu vực có kiểm soát về vi sinh vật sống hoặc động vật đến các khu vực có kiểm soát khác trừ khi đã được hướng dẫn áp dụng các biện pháp làm vệ sinh phù hợp, bao gồm thay quần áo giày dép. Những người không liên quan không được phép đi vào khu vực sản xuất trừ mục đích đặc biệt. Khi đó họ cần phải vệ sinh cá nhân với bảo hộ phù hợp.

**3.5** Nhóm nhân viên làm việc trong các xưởng sản xuất và nhóm nhân viên chăm sóc động vật cần độc lập với nhau.

**3.6** Tên và bằng cấp chuyên môn người phê duyệt quy trình sản xuất lô cần phải được đăng ký với cơ quan quản lý nhà nước (National control authority).

**3.7** Để sản xuất được sản phẩm đạt chất lượng cao, nhân viên cần được đào tạo về thực hành tốt sản xuất/phòng kiểm nghiệm ở những lĩnh vực phù hợp như vi khuẩn học, vi rút học, sinh trắc học, hóa học, miễn dịch học, dược phẩm hay thuốc thú y.

**3.8** Lưu trữ hồ sơ đào tạo và định kỳ đánh giá hiệu quả chương trình đào tạo.

**3.9** Nhân viên sản xuất, bảo trì, thí nghiệm, chăm sóc động vật (và thanh tra viên) cần phải được tiêm phòng các vắc xin thích hợp, khi cần thiết, phải được thử để phát hiện bệnh

lao tiến triển; có biện pháp cách ly đối với những nhân viên phơi nhiễm tác nhân nhiễm trùng, độc tố hay chất gây dị ứng để tránh rủi ro gây nhiễm đến sản phẩm.

**3.10** Đối với cơ sở sản xuất vắc xin BCG, số lượng nhân cần được hạn chế và phải được định kỳ khám sức khỏe cẩn thận. Các cơ sở sản xuất sản phẩm từ máu hoặc huyết tương người, nhân viên cần được tiêm vắc xin ngừa viêm gan B.

## 4. Nhà xưởng và thiết bị

**4.1** Nhà xưởng cần phải được xác định vị trí, thiết kế, xây dựng, bảo trì, bảo dưỡng phù hợp với những hoạt động diễn ra. Phòng thí nghiệm, operating rooms và các phòng khác, và xưởng sản xuất (kể cả khu chăm sóc động vật) của cơ sở sản xuất sinh phẩm phải được thiết kế và xây dựng bằng vật liệu có tiêu chuẩn cao, dễ làm vệ sinh, không tích tụ bụi, ngứa được côn trùng sâu mọt và được duy trì tốt.

**4.2** Bề mặt bên trong (tường, sàn và trần) phải nhẵn, không có vết nứt, không sinh bụi, dễ làm vệ sinh, khử trùng. Miệng thoát nước cần được hạn chế tối đa, và không được có trong khu vực vô trùng. Miệng thoát nước được lắp đặt phải có nắp si phong, cho phép vệ sinh dễ dàng và hiệu quả, có khoang trống (air break) để chống trào ngược. Các nắp miệng thoát có thể được lắp thêm bộ phận đun nóng bằng điện hoặc theo những cách thức khác để khử trùng. Nếu có rãnh thoát nước trên sàn thì chúng cần được để hở, nông, dễ làm vệ sinh và tiếp nối với miệng thoát ở bên ngoài khu vực để ngăn ngừa được sự xâm nhập của tạp nhiễm vi sinh vật.

**4.3** Bồn rửa không được có trong khu vực vô trùng. Bồn rửa trong các khu vực sạch khác cần được làm bằng vật liệu phù hợp để làm vệ sinh, chẳng hạn như bằng thép không gỉ, không được để trần; nước cấp cho bồn phải đạt chất lượng nước uống được. Cần chú ý để tránh nhiễm từ hệ thống thoát chất thải nguy hại. Tránh sự phát tán qua không khí của vi khuẩn gây bệnh hay virus dùng trong sản xuất hoặc nguy cơ tạp nhiễm các chất hay loại vi rút khác trong quá trình sản xuất, kể cả từ nhân viên.

**4.4** Ánh sáng, nhiệt độ, thông khí và, nếu cần, điều hòa không khí cần được thiết kế để duy trì nhiệt độ, độ ẩm tương đối, để giảm thiểu khả năng gây nhiễm và tạo điều kiện thuận lợi cho nhân viên mang trang phục bảo hộ lao động. Điều kiện nhà xưởng cần được định kỳ xem xét để tiến hành sửa chữa khi cần thiết. Cần chú ý đặc biệt để đảm bảo việc sửa chữa hay bảo trì nhà xưởng không ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm. Không gian xưởng sản xuất phải đủ rộng cho các hoạt động diễn ra, luồng sản xuất hợp lý và dễ dàng cho việc thông tin hay giám sát công việc. Các phòng phải sạch và được vệ sinh thường xuyên. Nếu phòng sản xuất hoạt chất sinh học được sử dụng cho mục đích khác thì cần phải được vệ sinh thấu đáo, và nếu cần, phải được làm vệ sinh lại trước khi quay lại sản xuất hoạt chất sinh học. Khu vực sản xuất từ nguyên liệu mô động vật và vi sinh vật *không thuộc phạm vi quy trình sản xuất hiện tại* và khu vực thực hiện các phép thử liên quan đến động vật và vi

sinh vật phải được tách riêng khỏi khu sản xuất sinh phẩm vô trùng và có hệ thống điều hòa không khí và nhân sự riêng.

**4.5** Trường hợp các sản phẩm được sản xuất theo chiến dịch thì yêu cầu về thiết kế nhà xưởng và thiết bị cho phép khử trùng hiệu quả, xông tiệt khuẩn khi cần thiết, và được làm vệ sinh toàn diện sạch sẽ sau mỗi chiến dịch sản xuất.

**4.6** Chủng giống (seed lots) và ngân hàng tế bào (cell banks) dùng trong sản xuất sinh phẩm cần được bảo quản riêng so với những nguyên liệu khác. Chỉ người có phận sự mới được vào khu vực bảo quản này.

**4.7** Vi sinh vật sống nuôi cấy trong các thiết bị phải được đảm bảo rằng việc nuôi cấy được duy trì ở trạng thái thuần khiết và không bị tạp nhiễm trong suốt quá trình sản xuất.

**4.8** Việc phân chia vào dụng cụ chứa của những sản phẩm sau bất hoạt như vắc xin chết, bao gồm các sản phẩm sản xuất bằng công nghệ tái tổ hợp rDNA, các giải độc tố và dịch chiết vi khuẩn, có thể được thực hiện ở cùng nhà xưởng với các sinh phẩm vô trùng khác, với điều kiện có những biện pháp khử nhiễm được tiến hành sau khi chiết rót, nếu cần. bao gồm cả việc tiệt trùng và rửa.

**4.9** Sản phẩm sinh bào tử cần được sản xuất trong khu vực riêng biệt cho đến khi hoàn thành công đoạn bất hoạt. Với các chủng *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulium* và *Clostridium tetani* thì cần có dây chuyền cách ly tuyệt đối cho mỗi sản phẩm. Khi sản xuất với các vi sinh vật sinh bào tử theo chiến dịch ở trong một khu vực hoặc một cụm khu vực, yêu cầu chỉ có một sản phẩm được sản xuất trong cùng thời điểm.

**4.10** Chế phẩm từ máu hay huyết tương cần được sản xuất trong xưởng và thiết bị riêng biệt.

**4.11** Tất cả dụng cụ chứa nguyên liệu sinh phẩm dù đang ở bất kỳ công đoạn sản xuất nào cũng phải có gắn nhãn nhận dạng được gắn chắc chắn. Tình trạng nhiễm chéo cần được ngăn ngừa bởi một số hoặc tất cả các biện pháp sau:

- Chế biến và chiết rót ở những khu vực riêng biệt;
- Không sản xuất các sản phẩm khác nhau trong cùng một thời điểm, trừ khi chúng được phân cách hiệu quả;
- Vận chuyển dụng cụ chứa phải qua chốt gió, máy hút không khí, thay đổi quần áo, tắm rửa cẩn thận và khử trùng thiết bị.
- Phòng ngừa những nguy cơ nhiễm trùng gây ra do sử dụng lại không khí không được xử lý hoặc do nhiễm ngược khí bẩn.
- Sử dụng hệ thống sản xuất khép kín;
- Phòng ngừa việc tạo phun mù trong không khí (do ly tâm hay trộn gây nên);
- Không mang mẫu bệnh phẩm xét nghiệm vào khu vực sản xuất vaccin và sinh phẩm.
- Sử dụng dụng cụ chứa đã được tiệt trùng hoặc loại có nguy cơ gây nhiễm vi sinh (bioburden) thấp.

**4.12** Khu vực có áp suất dương nên được dùng để sản xuất sản phẩm vô trùng. Khu vực có áp suất âm được chấp nhận trong một số trường hợp đặc biệt như khi sản xuất loại sản phẩm là tác nhân gây bệnh. Nói chung, với những sản phẩm có tính chất gây bệnh cần được sản xuất trong khu vực được thiết kế đặc biệt có áp suất âm kèm các yêu cầu để bảo vệ sản phẩm (in accordance with containment requirements for the product concerned).

**4.13** Cần bố trí các đơn vị xử lý không khí (AHU – Air Handling Unit) riêng cho khu vực sản xuất. Không khí từ các phòng sản xuất các sản phẩm có tính chất gây bệnh thì không được tuần hoàn tái sử dụng. Trường hợp sinh vật thuộc nhóm nguy cơ **cao hơn nhóm 2** (phân loại theo Laboratory Biosafety Manual, 2<sup>nd</sup> edition, Geneva, WHO), không khí thải ra cần phải qua màng lọc vô trùng trước khi thải ra môi trường; định kỳ phải kiểm tra hiệu quả của lọc.

**4.14** Cần áp dụng các biện pháp đặc biệt để khử trùng chất thải trong trường hợp sử dụng các nguyên liệu lây nhiễm hay có nguy cơ lây nhiễm trong quá trình sản xuất.

**4.15** Đường ống, van và lọc thông khí cần được thiết kế thuận lợi cho việc làm vệ sinh và tiệt trùng. Các van của thùng lên men phải có khả năng tiệt trùng triệt để bằng hơi nước. Lọc thông khí phải là loại kỵ nước và cần được đánh giá phù hợp với mục đích sử dụng.

**4.16** Một lượng nhỏ những nguyên liệu được dùng phải cân/đo trong quá trình sản xuất (như đệm) có thể được bảo quản trong khu vực sản xuất với điều kiện chúng không được đưa trở lại kho. Mặt khác, những nguyên liệu dạng bột dùng để pha đệm hay môi trường nuôi cấy cần được cân và pha chế trong một khu vực kín bên ngoài khu vực tinh chế và thao tác vô trùng để ngăn ngừa nhiễm tiểu phân vào sản phẩm.

## 5. Khu chăn nuôi và chăm sóc động vật

**5.1** Động vật thường được sử dụng trong việc sản xuất và kiểm tra chất lượng sinh phẩm. Chúng phải được nhốt trong khu biệt lập có riêng hệ thống điều hòa không khí. Những khu này cần được thiết kế và xây dựng phù hợp bằng những loại vật liệu cho phép bảo dưỡng thuận lợi, làm vệ sinh dễ dàng, không có côn trùng sâu mọt và duy trì bảo dưỡng thường xuyên. Khu chăm sóc động vật cần có phòng cách ly những động vật mới đưa về và phòng dự trữ thức ăn chăn nuôi; có phòng tiêm riêng biệt so với phòng mổ động vật; có phòng vệ sinh lồng/cũi, bằng hơi nóng nếu có thể, và lò thiêu chất thải hay xác động vật.

**5.2** Cần có biện pháp kiểm soát và ghi lại hồ sơ về tình trạng sức khỏe và nguồn gốc các loại động vật được sử dụng như là nguyên liệu ban đầu hay dùng trong kiểm tra chất lượng hay thử nghiệm an toàn. Nhân viên làm việc trong khu động vật phải được trang bị bảo hộ lao động với phòng vệ sinh các nhân tắm rửa thay đồ phù hợp. Cơ sở sử dụng khỉ trong việc sản xuất và kiểm tra chất lượng sinh phẩm còn có những yêu cầu thêm được quy định trong tài liệu “Các yêu cầu đối với hoạt chất sinh học, Số 7” (*Requirements for Biological Substances No. 7*) (Các yêu cầu đối với vắc xin Bại liệt uống - *Requirements for Poliomyelitis*



*vaccine (oral)* của Hội đồng chuyên gia về tiêu chuẩn sinh phẩm - *WHO expert Committee on Biological Standardization*, WHO TRS 800, Phụ lục 1).

## 6. Sản xuất

**6.1** Cần sẵn có các quy trình thao tác chuẩn được cập nhật cho mọi hoạt động diễn ra trong quá trình sản xuất.

**6.2** Tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu cần thể hiện cụ thể về nguồn gốc, phương pháp sản xuất và kiểm tra chất lượng nhất là với các phép thử vi sinh vật, để đảm bảo phù hợp với yêu cầu sử dụng. Kết quả kiểm tra chất lượng nguyên liệu ban đầu là điều kiện bắt buộc khi xem xét xuất xưởng thành phẩm.

**6.3** Việc cho môi trường nuôi cấy và chất dinh dưỡng vào thùng lên men hay các thùng chứa khác cần phải được tiến hành thận trọng với biện pháp thích hợp để tránh gây ô nhiễm. Cần đảm bảo lắp ráp khớp đúng các thùng chứa khi cho môi trường vào.

**6.4** Môi trường cần được tiệt trùng tại chỗ nếu có thể. Có thể lọc vô khuẩn trực tiếp trên đường ống dẫn khi đưa khí gas, môi trường, acid, kiềm, chất chống tạo bọt... vào thùng lên men.

**6.5** Cần tiến hành thẩm định các phương pháp tiệt trùng.

**6.6** Trường hợp quy trình sản xuất có công đoạn bất hoạt, cần lưu ý đến các biện pháp tránh nguy cơ nhiễm chéo.

**6.7** Có nhiều loại thiết bị khác nhau trong phương pháp sắc ký. Nói chung, những thiết bị như vậy cần dành riêng cho việc tinh chế đối với mỗi sản phẩm và chúng cần phải được làm vệ sinh hoặc tiệt trùng giữa các lô sản xuất. Việc sử dụng lặp đi lặp lại cùng một thiết bị với cùng một hoặc các công đoạn khác nhau có thể dẫn đến các sự cố về nhiễm hoặc tinh sạch. Thời gian sử dụng các cột sắc ký và phương pháp tiệt trùng cần được xác định rõ. Cần chú ý đặc biệt đến việc giám sát vi sinh và nội độc tố.

## 7. Ghi nhãn

**7.1** Mọi sản phẩm cần có nhãn rõ ràng, gắn chắc chắn vào đồ chứa, trong mọi điều kiện bảo quản. Việc gắn nhãn không để ảnh hưởng đến việc kiểm tra kiểm soát sản phẩm bên trong. Nếu sản phẩm cuối không thể gắn nhãn được (chẳng hạn như ống mao quản) thì nhãn phải được gắn trên đồ bao gói.

**7.2** Nội dung nhãn trên thùng chứa và trên bao gói cần được phê duyệt bởi cơ quan quản lý nhà nước (National control authority).

**7.3** Nhãn thùng chứa cần phải thể hiện được:

- Tên sản phẩm;



- Danh sách các hoạt chất và hàm lượng từng hoạt chất, và số lượng hoặc khối lượng tịnh, ví dụ số liều, khối lượng hoặc thể tích;
- Số lô sản phẩm cuối do nhà sản xuất quy định;
- Hạn dùng;
- Điều kiện bảo quản và cảnh báo cần thiết;
- Hướng dẫn sử dụng và cảnh báo cần thiết;
- Bản chất, hàm lượng của bất kỳ chất nào được sử dụng trong quá trình sản xuất sinh phẩm có khả năng gây tác dụng phụ đối với một số người dùng;
- Tên, địa chỉ nhà sản xuất và/hoặc người chịu trách nhiệm đưa thuốc lưu hành trên thị trường.

**7.4** Nhãn trên bao gói ngoài các thông tin trên thùng, tối thiểu cần phải có tên/số lượng bất kỳ chất bảo quản hay tá dược/chất phụ gia nào có trong sản phẩm.

**7.5** Tờ hướng dẫn sử dụng cần có nội dung chống chỉ định hay phản ứng phụ tiềm tàng.

## **8. Hồ sơ lô và hồ sơ phân phối sản phẩm**

**8.1** Hồ sơ sản phẩm cần phải cung cấp đầy đủ thông tin quá trình sản xuất của mỗi lô sinh phẩm; cho thấy sản phẩm đã được sản xuất, kiểm tra chất lượng, đóng gói và phân phối phù hợp với hồ sơ đăng ký đã được duyệt.

**8.2** Cần có hồ sơ riêng cho mỗi lô sinh phẩm, gồm những nội dung sau:

- Tên, liều sản phẩm;
- Ngày sản xuất;
- Số lô nhận dạng;
- Công thức lô đầy đủ bao gồm nhận dạng chủng và các nguyên liệu ban đầu;
- Số lô của mỗi thành phần sử dụng trong công thức;
- Sản lượng từng công đoạn của lô sản xuất;
- Các biên bản có chữ ký xác nhận từng bước thực hiện, các chú ý và các đánh giá đặc biệt đã thực hiện trong suốt quá trình sản xuất lô sản phẩm;
- Biên bản ghi lại các test kiểm soát trong quy trình và kết quả thu được;
- Mẫu nhãn;
- Nhãn nhận dạng của bao gói, chai lọ, nắp/nút đã sử dụng;
- Ngày tháng chữ ký của người có trách nhiệm phê duyệt hoạt động sản xuất;
- Báo cáo phân tích, có ngày tháng chữ ký của người có trách nhiệm, thể hiện lô sản phẩm đáp ứng các tiêu chuẩn đã được nêu trong quy trình thao tác chuẩn (SOP) đã được cơ quan quản lý nhà nước (National control authority) phê duyệt;

- Hồ sơ về quyết định xuất xưởng hay loại bỏ lô sản phẩm của phòng quản lý chất lượng và hồ sơ tiêu hủy hay tận dụng trong trường hợp sản phẩm loại bỏ;

**8.3** Những hồ sơ này cần phải được phê duyệt bởi cơ quan quản lý nhà nước (National control authority); được lưu giữ ít nhất 2 năm sau ngày lô phẩm hết hạn dùng và luôn sẵn có trong mọi thời điểm để phục vụ hoạt động thanh tra của cơ quan quản lý nhà nước.

**8.4** Hồ sơ cần phải đảm bảo sao cho có thể truy nguyên (trace back) được tất cả các bước của quá trình sản xuất và kiểm nghiệm của một lô sản phẩm, và phải bao gồm cả hồ sơ tiết trùng của tất cả thiết bị và nguyên liệu được dùng trong sản xuất lô đó. Hồ sơ phân phối phải được lưu giữ theo cách thức cho phép thu hồi nhanh chóng bất kỳ lô sản phẩm nào khi cần thiết.

## 9. Đảm bảo chất lượng và kiểm tra chất lượng

**9.1** Phòng đảm bảo/kiểm tra chất lượng cần có các trách nhiệm sau:

- Chuẩn bị các hướng dẫn chi tiết cho từng thử nghiệm, phân tích;
- Đảm bảo nhận dạng và phân tách các mẫu thử phù hợp, tránh nhầm lẫn, nhiễm chéo;
- Đảm bảo việc giám sát môi trường và việc thẩm định thiết bị đã được thực hiện phù hợp để có thể đánh giá được điều kiện sản xuất;
- Chấp nhận hay loại bỏ nguyên liệu thô và các sản phẩm trung gian khi cần thiết;
- Chấp nhận hay loại bỏ bao bì, nhãn mác và đồ chứa thành phẩm;
- Xuất xưởng hay loại bỏ lô thành phẩm;
- Đánh giá điều kiện bảo quản nguyên liệu thô, sản phẩm trung gian và thành phẩm;
- Đánh giá chất lượng và độ ổn định của thành phẩm và, nếu cần, của nguyên liệu thô và bán thành phẩm;
- Thiết lập hạn dùng dựa trên kết quả theo dõi độ ổn định sản phẩm ở điều kiện bảo quản cụ thể;
- Xây dựng, rà soát/sửa đổi khi cần thiết quy trình kiểm nghiệm và tiêu chuẩn chất lượng;
- Kiểm tra, đánh giá chất lượng sản phẩm trả về để quyết định chấp nhận, tái chế hay tiêu hủy. Lưu giữ hồ sơ phân phối của những loại sản phẩm này.

**9.2** Phòng kiểm nghiệm cần được bố trí cách biệt khỏi khu vực sản xuất; tốt hơn hết là được bố trí trong tòa nhà riêng. Phòng kiểm nghiệm cần được thiết kế đủ rộng và trang bị đủ các thiết bị phân tích để có thể tự hoạt động độc lập; có quy hoạch nơi lưu trữ, bảo quản hồ sơ, mẫu, nơi chuẩn bị hồ sơ và nơi tiến hành thao tác thử nghiệm.

**9.3** Hoạt động kiểm tra trong quá trình (In-process control) đóng vai trò hết sức quan trọng trong việc đảm bảo chất lượng ổn định của sinh phẩm. Những thử nghiệm quan trọng

trong việc kiểm tra chất lượng nhưng không thể thực hiện được đối với thành phẩm cuối cùng thì cần phải được thực hiện trong quá trình sản xuất ở những công đoạn thích hợp.

**9.4** Việc thực hiện tất cả các chỉ tiêu định tính hay định lượng trong tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu có thể được thay bằng hệ thống các Giấy chứng nhận (Certificate) của nhà sản xuất nguyên liệu ban đầu đó, với điều kiện:

- Nhà sản xuất nguyên liệu có lịch sử quá trình sản xuất đáng tin cậy;
- Nhà sản xuất nguyên liệu được thanh tra (audit) định kỳ; và
- Có ít nhất một phép thử định tính có tính đặc hiệu được thực hiện bởi chính cơ sở sản xuất thành phẩm có sử dụng nguyên liệu đó.

**9.5** Mẫu của sản phẩm trung gian và thành phẩm phải được lưu đủ số lượng và được bảo quản ở điều kiện thích hợp để cho phép thực hiện lặp lại hoặc xác nhận lại việc kiểm nghiệm chất lượng của một lô sản phẩm. Tuy nhiên, mẫu đối chiếu (reference sample) của một số nguyên liệu ban đầu nhất định, chẳng hạn như các thành phần của môi trường nuôi cấy thì không cần thiết phải lưu mẫu.

**9.6** Một số hoạt động nhất định yêu cầu việc theo dõi dữ liệu liên tục trong quá trình sản xuất, chẳng hạn như việc theo dõi và ghi chép các thông số vật lý trong suốt quá trình lên men.

**9.7** Cần quan tâm đặc biệt đối với các yêu cầu kiểm tra chất lượng đối với việc sản xuất sinh phẩm bằng phương pháp nuôi cấy liên tục (continuous culture).

## Tác giả

Tài liệu “Thực hành sản xuất tốt cho sinh phẩm” được dự thảo lần đầu tiên vào tháng 1 năm 1991 do Dr V. P. Grachev, Scientist và Dr D.I. Magrath, Chief, Biologicals, WHO, Geneva, Switzerland.

## Lời cảm ơn

Lời cảm ơn xin được gửi tới các chuyên gia sau vì những nhận xét và góp ý của họ với bản thảo “Thực hành sản xuất tốt cho sinh phẩm”: Professor I. Addae-Mensah, Chemistry Department, University of Ghana, Accra, Ghana; Professor H. Blume, German Pharmacists' Central Laboratory, Eschborn, Germany; Dr A. Fenyves, Paul Ehrlich Institute, Langen, Germany; Dr C. Guthrie, General Manager, Blood Products Division, CSL Ltd., Parkville, Australia; Dr U. Ihrig, German Pharmacists' Central Laboratory, Eschborn, Germany; Mr K. Kawamura, Takeda Chemical Industries Ltd., Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan; Mr L. G. Kinnander, Chief, Pharmaceutical Industries Ltd.: Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo: Japan; Mrs S. F. Langlois, Director, Regulatory Affairs: Connaught Laboratories Ltd., A Pasteur Merieux Company, Willowdale, Ontario, Canada; Mr P. Lemoine, institute of Hygiene and Epidemiology, Brussels, Belgium; Mr J. Lyng, State Serum Institute, Copenhagen, Denmark; Professor N.V. Medunitsin, Director, Tarasevich State Institute for the Standardization and Control of Medical Biological Preparations, Moscow, USSR; Dr R. Netter, Paris, France; Professor A.A. Olaniyi:

Pharmaceutical & Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria.

## Tài liệu tham khảo

1. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second Report. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No.823), Annex I.
2. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 822).
3. Laboratory biosafety manual, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, in press.
4. Quality management for chemical safety testing. Geneva, World Health Organization, 1992 (Environmental Health Criteria, No.141).
5. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fortieth Report. Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO Technical Report Series, No. BOO), Annex 1.

