

BÀI 1
THỰC HÀNH TỐT KIỂM NGHIỆM THUỐC
(Good Laboratory Practice – GLP)

MỤC TIÊU

Sau khi học xong, học sinh, sinh viên phải trình bày được :

1. Chức năng và nhiệm vụ của phòng kiểm nghiệm thuốc ?
2. Tính hiệu quả của việc xây dựng hệ thống chất lượng GLP ?

NỘI DUNG CHÍNH

1. Chức năng và nhiệm vụ phòng kiểm nghiệm thuốc

- Nhiệm vụ: Tất cả các nguyên liệu, bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm được lấy mẫu kiểm nghiệm và lưu mẫu đầy đủ.
- Tất cả các thành phẩm phải được thử nghiệm đầy đủ về độ ổn định
- Chức năng: Độc lập từ chối với sản phẩm không đạt yêu cầu

2. Xây dựng hệ thống chất lượng GLP

- Nâng cao tính hiệu quả của hệ thống chất lượng trên cả 2 mặt quản lý nghiệp vụ và quản lý kỹ thuật.
- Bảo đảm tính khách quan trung thực và chính xác trong việc đánh giá chất lượng thuốc

3. Đánh giá tính hiệu quả của hệ thống chất lượng

- Thông qua việc ban hành hệ thống hồ sơ tài liệu
- Thực thi và duy trì hệ thống

4. Triển khai và thực thi hệ thống chất lượng

Các nguyên tắc trong thực hành GLP

Viết ra những gì cần làm

Làm theo những gì đã viết

Ghi các kết quả vào hồ sơ

LÀM ĐÚNG NGAY TỪ ĐẦU

5. Thực thi và duy trì hệ thống

5.1. Kiểm tra GLP – kiểm tra việc thực thi và duy trì hệ thống chất lượng

- Kiểm tra tính hiệu quả của hệ thống chất lượng

- Kiểm tra quá trình hình thành chất lượng sản phẩm sau cùng

5.2. Nguyên tắc chung

5.2.1. Kiểm tra hệ thống (kiểm tra xuôi)

5.2.2. Kiểm tra tính thực thi của hệ thống hồ sơ tài liệu

- Kiểm tra quy trình ban hành tài liệu
- Kiểm tra hồ sơ hóa chất, thuốc thử, CDC so với quy trình đã ban hành
- Kiểm tra sổ tay kiểm nghiệm viên
- Hỏi trực tiếp kiểm nghiệm viên và các bộ phận liên quan về công việc họ đang làm để thẩm định chất lượng đào tạo và hồ sơ đào tạo

5.2.3. Kiểm tra quá trình hình thành chất lượng sản phẩm sau cùng (kiểm tra ngược)

Chọn 03 bộ hồ sơ kiểm nghiệm bất kỳ

- Thẩm tra TCCS
- Kiểm tra
- Yêu cầu

Nội dung kiểm tra

5.2.3.1. Ngày ký phiếu kiểm nghiệm (kiểm tra thời gian giải quyết mẫu)

5.2.3.2. Các bộ phận kiểm tra, trình duyệt, ủy quyền

5.2.3.3. Cách thực hiện phép thử tương ứng với quy trình phân tích

5.3. Tính pháp lý của tiêu chuẩn áp dụng

5.4. Cách quản lý và phân tích dữ liệu thô

5.5. Kiểm tra xử lý mẫu không đạt (nếu có)

5.6. Tình trạng thiết bị liên quan: kiểm định , hiệu chuẩn

5.7. Hồ sơ hóa chất thuốc thử (pha chế, sử dụng CDC) được đề cập trong phương pháp thử nghiệm

5.8. Kiểm tra sổ tay KNV và hồ sơ kiểm nghiệm

5.9. Kiểm tra môi trường thử nghiệm (nhiệt độ, độ ẩm ...) liên quan đến phương pháp thử nghiệm

5.10. Kiểm tra điều kiện lưu mẫu

5.11. Kiểm tra quy trình lấy mẫu trên thị trường

6. Hồ sơ tài liệu

6.1. Xây dựng tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm cho từng sản phẩm

6.2. Xây dựng quy trình kiểm nghiệm nguyên liệu, bao bì

6.3. SOP hướng dẫn công việc

6.4. Ghi chép và lưu trữ hồ sơ

7. Cơ cấu phòng kiểm nghiệm thuốc

Bao gồm 4 tổ : nghiệp vụ, hóa lý, vi sinh , IPC

7.1. Tổ nghiệp vụ: Giao nhận mẫu, lưu mẫu, tổng hợp hồ sơ ,ra phiếu kiểm nghiệm, phân phát hồ sơ, tài liệu cho các tổ, phòng ban. Lưu trữ hồ sơ

Dự trữ vật dụng văn phòng phẩm, bảo hộ lao động cho phòng kiểm nghiệm

7.2. Tổ hóa lý: Theo dõi hóa chất thuốc thử, dụng cụ thủy tinh, chất chuẩn đối chiếu

- Kiểm nghiệm và ghi chép hồ sơ đúng quy trình ban hành
- Dự trữ hóa chất thuốc thử

7.3. Tổ vi sinh: Theo dõi và bảo quản môi trường

- Kiểm nghiệm và ghi chép hồ sơ đúng quy trình ban hành
- Dự trữ môi trường

7.4. Tổ IPC: Lấy mẫu, ghi chép hồ sơ lấy mẫu, dán nhãn trong sản xuất

- Kiểm soát qua trình pha chế, đóng gói cấp 1, cấp 2
- Ghi chép hồ sơ IPC

BÀI 2

MÔ TẢ CÔNG VIỆC CỦA NHÂN VIÊN VÀ CÁN BỘ QUẢN LÝ PHÒNG KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

MỤC TIÊU

Sau khi học xong, học sinh, sinh viên phải trình bày được:

1. Nhiệm vụ của cán bộ quản lý và nhân viên phòng kiểm tra chất lượng ?
2. Áp dụng vào thực tế công việc tại nhà máy GMP ?

NỘI DUNG CHÍNH

1. Mô tả công việc trưởng phòng kiểm tra chất lượng

1.1. Trình độ năng lực và kinh nghiệm

– Phụ trách kiểm tra chất lượng phải là dược sĩ đại học hoặc kỹ sư hóa, có kiến thức và năng lực trong lĩnh vực kiểm tra chất lượng thuốc theo GMP, có khả năng lãnh đạo tốt.

1.2. Trách nhiệm và quyền hạn

– Trách nhiệm: Quản lý và xây dựng tiêu chuẩn, phương pháp kiểm nghiệm với các nguyên liệu, bao bì, bán thành phẩm và thành phẩm.

– Quyền hạn: Độc lập loại bỏ và từ chối sản phẩm không đạt yêu cầu

1.3. Mô tả công việc

– Chỉ đạo việc theo dõi xây dựng tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm đối với nguyên liệu bao bì và thành phẩm.

– Chỉ đạo toàn diện về công tác kiểm nghiệm (lấy mẫu, thử nghiệm, lưu mẫu) theo nguyên tắc GLP.

– Theo dõi việc thẩm định, làm vệ sinh, sử dụng và bảo trì với tất cả các thiết bị kiểm nghiệm.

– Tìm nguyên nhân và hướng giải quyết các sản phẩm kém chất lượng (phối hợp với quản đốc xưởng sản xuất và trưởng phòng đảm bảo chất lượng).

– Chịu trách nhiệm về việc soạn thảo, kiểm tra và áp dụng hệ thống SOP trong lĩnh vực kiểm tra chất lượng.

– Tham gia công tác thẩm định quy trình sản xuất.

– Chịu trách nhiệm về việc thử nghiệm độ ổn định của thuốc.

– Dự trừ các thuốc thử dụng cụ thủy tinh và thiết bị phân tích.

- Tham gia và giúp đỡ công tác thanh tra về GMP.

1.4. Quan hệ công tác

- Cấp trên (báo cáo) giám đốc công ty.
- Cấp dưới (quản lý) nhân viên.
- Đồng nghiệp (phối hợp) các trưởng phòng khác và kho.
- Bên ngoài (ngoại vụ) các đơn vị có liên quan.

2. Mô tả công việc tổ trưởng Tổ Hóa Lý, Tổ trưởng tổ vi sinh

2.1. Trình độ năng lực và kinh nghiệm

- Phải là người có kiến thức và năng lực trong lĩnh vực kiểm nghiệm đúng theo nguyên tắc GLP.

2.2. Trách nhiệm và quyền hạn

- Trách nhiệm: Kiểm tra và hướng dẫn KNV thực hành tốt GLP

Góp phần vào việc xây dựng tiêu chuẩn, phương pháp kiểm nghiệm với các nguyên liệu, bao bì, bán thành phẩm và thành phẩm.

- Quyền hạn: Độc lập loại bỏ và từ chối sản phẩm không đạt yêu cầu

2.3. Mô tả công việc

- Đảm bảo mọi nhân viên kiểm nghiệm đều thực hành tốt các hướng dẫn về GLP và an toàn lao động.
- Tổ chức và hướng dẫn việc lấy mẫu kiểm nghiệm (lưu mẫu theo đúng quy trình đã được phê chuẩn).
- Kiểm tra kết quả phân tích (Tính toán trong sổ tay kiểm nghiệm của KNV).
- Đảm bảo các thiết bị và thuốc thử đúng số lượng yêu cầu và được sử dụng đúng cách.
- Tổ chức và hướng dẫn việc kiểm định, kiểm kê các thiết bị thuốc thử theo kế hoạch và SOP.
- Đảm bảo cho việc kiểm nghiệm luôn sạch sẽ và ngăn nắp.
- Báo cáo tình hình kiểm nghiệm hay sáng kiến cải tiến quy trình.

2.4. Quan hệ công tác

- Cấp trên (báo cáo) giám đốc công ty.
- Cấp dưới (quản lý) nhân viên
- Đồng nghiệp (phối hợp) các tổ khác.

3. Mô tả công việc của kiểm nghiệm viên

3.1. Trình độ năng lực và kinh nghiệm

- Kiểm nghiệm viên phải là dược sĩ trung học hoặc kỹ sư hóa, có kiến thức và năng lực trong lĩnh vực kiểm tra chất lượng thuốc theo GLP.

3.2. Trách nhiệm và quyền hạn

- Trách nhiệm: Góp phần vào việc xây dựng tiêu chuẩn, phương pháp kiểm nghiệm với các nguyên liệu, bao bì, bán thành phẩm và thành phẩm.

- Quyền hạn: Độc lập loại bỏ và từ chối sản phẩm không đạt yêu cầu

3.3. Mô tả công việc

- Tiến hành lấy mẫu/ kiểm nghiệm/lưu mẫu theo đúng qui trình đã được phê chuẩn dưới sự giám sát của tổ trưởng.

- Chuẩn bị thuốc thử và dụng cụ sẵn sàng cho việc kiểm nghiệm.

- Điền đầy đủ các chi tiết vào hồ sơ kiểm nghiệm và ký tên.

- Ghi tóm tắt các hoạt động sản xuất vào sổ tay thực hành.

- Báo cáo với phụ trách kiểm tra chất lượng khi thấy tình trạng bất thường của thiết bị, hóa chất hay kết quả thử nghiệm.

- Tiến hành kiểm định thiết bị và thuốc thử theo kế hoạch.

- Làm vệ sinh thiết bị và khu vực kiểm nghiệm.

- Kiểm kê thiết bị, dụng cụ kiểm nghiệm và ghi vào biểu mẫu.

- Đề xuất với phụ trách kiểm tra chất lượng về biện pháp sáng kiến và cải tiến qui trình.

3.4. Quan hệ công tác

- Cấp trên (báo cáo) trưởng phòng.

- Đồng nghiệp (phối hợp) các trưởng phòng khác và kho.

- Bên ngoài (nghiệp vụ) các đơn vị có liên quan.

4. Mô tả công việc kiểm nghiệm viên phụ trách hóa chất thuốc thử, chất đối chiếu

4.1. Trình độ, năng lực và kinh nghiệm

- Kiểm nghiệm viên phụ trách hóa chất thuốc thử , chất đối chiếu phải là dược sĩ trung học trở lên, Cử nhân hóa..., đã được huấn luyện về công tác kiểm nghiệm thuốc theo GLP.

4.2.Trách nhiệm và quyền hạn

- Chịu trách nhiệm với Trưởng phòng về công việc được phân công.

- Thực hiện tốt công việc được phân công.

4.3. Mô tả công việc

- Hỗ trợ Trưởng phòng QC trong công việc đánh giá hóa chất thuốc thử, chất đối chiếu kiểm nghiệm

- Quản lý, bảo quản hóa chất thuốc thử và chất đối chiếu kiểm nghiệm theo điều kiện qui định

- Pha chế thuốc thử, dung dịch chuẩn độ theo qui trình đã ban hành

- Dán nhãn ghi ngày tháng và tên người pha thuốc thử, dung dịch chuẩn độ.

- Ghi chép đầy đủ vào sổ pha chế thuốc thử, dung dịch chuẩn độ.

4.4. Quan hệ công tác

- Quan hệ với các nhân viên khác trong tổ và nhân viên các tổ khác trong phòng Kiểm tra Chất lượng.

- Báo cáo với tổ trưởng, Trưởng phòng Kiểm tra Chất lượng.

5. Mô tả công việc kiểm nghiệm viên phụ trách lấy mẫu và lưu mẫu

5.1. Trình độ, năng lực và kinh nghiệm

- Kiểm nghiệm viên được phân công nhiệm vụ lấy mẫu, lưu mẫu phải là dược sĩ trung học hoặc dược tá đã được huấn luyện về thao tác lấy mẫu, lưu mẫu.

5.2. Trách nhiệm và quyền hạn

- Thực hiện tốt công việc đã phân công.
- Thực hiện đúng theo quy trình đã ban hành

5.3. Mô tả công việc

- Lấy mẫu nguyên liệu, bao bì, thành phẩm, sản phẩm trung gian, sản phẩm chờ đóng gói, nước dùng cho sản xuất, bề mặt, không khí, kiểm tra vệ sinh tay nhân viên phục vụ công tác kiểm nghiệm .

- Quản lý các mẫu lưu thành phẩm, nguyên liệu theo đúng điều kiện qui định và theo dõi hạn dùng các mẫu lưu.

5.4. Quan hệ công tác

- Quan hệ với các nhân viên khác trong Phòng, nhân viên và tổ trưởng các bộ phận cần lấy mẫu

- Báo cáo với Trưởng phòng Kiểm tra Chất lượng, và quan hệ với Quản đốc phân xưởng.

6. Mô tả công việc kiểm nghiệm viên phụ trách kiểm nghiệm Hóa –Lý

6.1. Trình độ, năng lực và kinh nghiệm

- Nhân viên kiểm nghiệm tổ hóa lý có trình độ từ dược tá trở lên, đã được đào tạo về công tác kiểm nghiệm và về GLP.

- Báo cáo trực tiếp với tổ trưởng tổ hóa lý phòng Kiểm tra Chất lượng.

6.2. Trách nhiệm và quyền hạn

- Chịu trách nhiệm về chất lượng, thuốc thử, dung dịch chuẩn độ đã pha.
- Chịu trách nhiệm về kết quả phân tích mẫu.
- Từ chối sản phẩm không đạt yêu cầu

6. 3. Nội dung mô tả công việc

- Trực tiếp tham gia công tác kiểm nghiệm mẫu nguyên liệu, sản phẩm trung gian, sản phẩm chờ đóng gói, thành phẩm theo sự phân công của tổ trưởng

- Viết phiếu trả lời kết quả phân tích các chỉ tiêu của mẫu.

- Ghi chép những phát hiện bất thường trong quá trình kiểm nghiệm mẫu và báo cáo cho tổ trưởng.

- Ghi chép đầy đủ vào sổ tay kiểm nghiệm viên.
- Ghi chép đầy đủ vào các nhật ký sử dụng thiết bị
- Dự trữ, bảo quản, dung môi, hóa chất.
- Dự trữ dụng cụ thủy tinh.

6.4. Quan hệ công tác

- Quan hệ với các nhân viên khác trong tổ, nhân viên các tổ khác trong phòng Kiểm tra Chất lượng.

- Báo cáo với tổ trưởng, **trưởng phòng Kiểm tra Chất lượng.**

7. Mô tả công việc kiểm nghiệm viên phụ trách kiểm nghiệm vi sinh

7.1. Trình độ, năng lực và kinh nghiệm

- Kiểm nghiệm viên phụ trách có trình độ từ, có kinh nghiệm trong công tác kiểm nghiệm và đã được đào tạo về GLP.

7.2. Trách nhiệm và quyền hạn

- Chịu trách nhiệm về kết quả phân tích các chỉ tiêu vi sinh của mẫu, kết quả kiểm tra môi trường sản xuất, bề mặt bàn tường, thiết bị sản xuất.
- Thực hiện tốt công việc được phân công.

7.3 Mô tả công việc

- Pha chế môi trường, thuốc thử cho công tác kiểm nghiệm vi sinh theo qui trình đã ban hành.
- Ghi chép nhật ký xuất môi trường, nhật ký sử dụng các thiết bị.
- Trực tiếp tham gia công tác kiểm nghiệm độ vô trùng, kiểm nghiệm giới hạn vi khuẩn của nguyên liệu, thành phẩm, bao bì.
- Kiểm tra vi sinh nước dùng sản xuất, bề mặt thiết bị bàn tường, môi trường sản xuất, vi nấm quần áo tay nhân viên.
- Ghi chép những phát hiện bất thường trong quá trình kiểm nghiệm mẫu và báo cáo cho tổ trưởng.
- Ghi chép đầy đủ vào sổ tay kiểm nghiệm viên.
- Có trách nhiệm bảo quản với thiết bị, dụng cụ đang sử dụng, báo cáo cho tổ trưởng khi có sự cố lạ
- Bảo quản chủng vi sinh vật

7.4. Quan hệ công tác

- Quan hệ với các nhân viên trong tổ, nhân viên các tổ khác trong phòng Kiểm tra Chất lượng.
- Tổ trưởng phụ trách, trưởng phòng Kiểm tra Chất lượng

BÀI 3

GHI CHÉP HỒ SƠ KIỂM NGHIỆM

MỤC TIÊU

Sau khi học xong, học sinh, sinh viên phải trình bày được:

1. Liệt kê chi tiết hồ sơ kiểm nghiệm thành phẩm, nguyên liệu, bao bì
2. Liệt kê các nhật ký phòng kiểm nghiệm

NỘI DUNG CHÍNH

1. Hồ sơ kiểm nghiệm thành phẩm

- Phiếu lấy mẫu Bán thành phẩm
- Phiếu kết quả phân tích sản phẩm
- Phiếu kiểm nghiệm BTP
- Phiếu lấy mẫu thành phẩm
- Phiếu phân tích độ đồng đều thể tích (khối lượng)
- Phiếu kiểm nghiệm thành phẩm.
- Sổ tay kiểm nghiệm viên (ghi lại công việc hàng ngày)

2. Hồ sơ kiểm nghiệm Nguyên liệu

- Phiếu lấy mẫu nguyên liệu
- Phiếu kết quả phân tích nguyên liệu
- Phiếu kiểm nghiệm nguyên liệu
- Sổ tay kiểm nghiệm viên (ghi lại công việc hàng ngày)

3. Hồ sơ kiểm nghiệm Bao bì

- Phiếu lấy mẫu bao bì
- Nhật ký kiểm nghiệm
- Phiếu kiểm nghiệm bao bì.

4. Cách thiết lập một hồ sơ kiểm nghiệm

4.1. Đối với thành phẩm

- Sổ tay kiểm nghiệm viên do kiểm nghiệm viên giữ ghi tổng quát các công việc thực hiện của chính kiểm nghiệm viên đó. Sổ này đóng dấu giáp lai, có chữ ký của trưởng phòng ở trang đầu, khi dùng hết sổ, phải nộp lại và nhận sổ mới.
- Hồ sơ phân tích : đi theo mẫu, kiểm nghiệm viên ghi trong quá trình kiểm mẫu có xác nhận của trưởng phòng sau mỗi loại sản phẩm.
- Ra phiếu kiểm nghiệm thành phẩm phải có xác nhận Trưởng phòng đảm bảo chất lượng, mộc chấp thuận phòng đảm bảo chất lượng, đóng dấu công ty

4.2.Đối với nguyên liệu:

- Sổ tay kiểm nghiệm viên do kiểm nghiệm viên giữ ghi chi tiết, có xác nhận của trưởng phòng sau mỗi mẫu kiểm.
- Báo cáo kết quả phân tích, tổng hợp lại các kết quả của từng chỉ tiêu có xác nhận của phòng kiểm tra chất lượng và phòng bảo đảm chất lượng.
- Phối hợp với phiếu lấy mẫu và phiếu kiểm nghiệm gốc ra phiếu kiểm nghiệm
- Giao phiếu kiểm nghiệm cho Kho, đảm bảo chất lượng

4.3.Đối với bao bì

- Báo cáo kết quả phân tích, từng chỉ tiêu có xác nhận của phòng kiểm tra chất lượng.
- Phối hợp với phiếu lấy mẫu ra phiếu kiểm nghiệm.
- Giao phiếu kiểm nghiệm cho Kho, đảm bảo chất lượng

4. Hồ sơ liên quan

- Sổ giao nhận nguyên liệu, bao bì.
- Sổ giao nhận mẫu thành phẩm, bán thành phẩm.
- Sổ lưu mẫu thành phẩm, nguyên liệu
- Sổ theo dõi độ ổn định.
- Sổ pha dung dịch chuẩn độ.
- Sổ theo dõi chất đối chiếu gốc.
- Sổ xuất nhập – pha chế môi trường kiểm nghiệm vi sinh.
- Sổ kiểm tra độ dinh dưỡng của môi trường.
- Sổ kiểm nghiệm vi sinh.
- Sổ theo dõi, hiệu chỉnh dụng cụ thủy tinh.
- Sổ bảo trì thiết bị.
- Nhật ký sử dụng thiết bị.

5. Ghi chú

- Chữ viết phải rõ ràng, chân phương
- Không được dùng bút xóa
- Không được ghi chồng chéo
- Viết sai, gạch ngang ghi lại và ký tên bên cạnh

BÀI 4

QUY TRÌNH LẤY MẪU

MỤC TIÊU

Sau khi học xong, học sinh, sinh viên phải làm được :

1. Thành thạo thao tác lấy mẫu ?
2. Tính được cơ số lấy mẫu nguyên liệu, bao bì, thành phẩm?
3. Cách xử lý các dụng cụ lấy mẫu để kiểm tra vi sinh ?


NỘI DUNG CHÍNH

1. Nguyên tắc soạn SOP

- Tên công ty, logo, tên SOP, bộ phận biên soạn, bộ phận kiểm tra, phê chuẩn, nơi nhận
- Chi tiết gồm có: Mục đích, phạm vi áp dụng, trách nhiệm, nội dung hay quy trình thực hiện.
- Ghi chép vào phiếu lấy mẫu, lưu trữ hồ sơ

2. Quy trình thao tác chuẩn

2.1. Quy trình lấy mẫu nguyên liệu

SỞ Y TẾ CẦN THƠ CTY TNHH DƯỢC PHẨM PHƯƠNG NAM 	QUY TRÌNH LẤY MẪU NGUYÊN LIỆU	Trang: 11/
	Phòng Kiểm tra chất lượng	Ban hành: Mã số: QC/SOP Ngày:

1. Mục đích

Nhằm thiết lập bằng văn bản cách lấy mẫu nguyên liệu theo nguyên tắc GLP.

2. Phạm vi áp dụng

Áp dụng cho tất cả nguyên liệu (Bao gồm dược chất và tá dược) tại Kho nguyên liệu của công ty.

3. Trách nhiệm

Người lấy mẫu (KSV trong quá trình) hay nhân viên mạng lưới đã được huấn luyện có nhiệm vụ lấy mẫu nguyên liệu theo đúng quy trình.

Trưởng kho và trưởng phòng kiểm tra chất lượng có trách nhiệm theo dõi, kiểm tra đảm bảo quy trình được thực hiện.

4. Quy trình thực hiện

4.1. Số thùng hàng mở lấy mẫu

Nguyên liệu được nhận cùng lúc và cùng số lô thì mẫu nguyên liệu được lấy dựa trên công thức sau: $\sqrt{n} + 1$ trong đó $n =$ Số đơn vị đóng gói của lô.

Thí dụ:

Lô nguyên liệu có 19 thùng : $n = 19$

Số thùng hàng được mở : $\sqrt{19} + 1 = 4,4 + 1 = 5,4$ làm tròn 5

4.2. Nếu vì bất kỳ lý do gì một nguyên liệu cần đóng gói lại, thì việc lấy mẫu phải được thực hiện trong suốt quá trình chuyển nguyên liệu đó vào trong thùng khác.

4.3. Trọng lượng mẫu lấy phải đủ cho 3 lần kiểm tất cả các chỉ tiêu và đủ để lưu mẫu (Lượng mẫu lưu phải đủ cho 3 lần kiểm tất cả các chỉ tiêu) (Xem phụ lục cơ số lấy mẫu nguyên liệu).

4.4. Trình tự chế mẫu:

Từ mỗi đơn vị đóng gói, lấy mẫu kiểm ít nhất ở ba vị trí: trên, dưới giữa rồi trộn chung lại để tạo thành mẫu riêng của mỗi đơn vị đóng gói. Như vậy sẽ có $\sqrt{n} + 1$ mẫu riêng.

Trộn tất cả các mẫu riêng lại thành một mẫu chung.

Từ mẫu chung, lấy ra một phần vừa đủ để tạo thành mẫu thử và mẫu lưu. Phần nguyên liệu còn thừa trả lại kho.

Từ mỗi mẫu chung lấy ra một phần vừa đủ để làm mẫu thử và mẫu lưu.

4.5. Chuẩn bị vật dụng và dụng cụ lấy mẫu

4.5.1. Lấy mẫu nguyên liệu để kiểm vi sinh

4.5.1.1. Chai lọ:

Dùng chai sạch được tiệt trùng ở nhiệt độ 180° C/ 45phút (nhiệt khô)

Dùng chai 100ml có miệng rộng cho nguyên liệu rắn.

Dùng chai 250ml miệng hẹp hoặc chai có cổ hẹp cho nguyên liệu lỏng.

4.5.1.2. Nắp chai nhựa:

Sau khi rửa làm sạch, tráng qua với dung dịch cồn 70% để khô dưới luồng không khí Laminar.

Sau khi tiệt trùng, những nắp giấy nhôm được thay thế bằng những nắp chai hoặc màng đóng kín và giữ chúng trong chậu sạch cho đến khi chúng được sử dụng.

Đũa khuấy, pipet, muỗng Inox:

Sau khi rửa sạch, để khô và gói trong giấy nhôm hoặc trong giấy da, sau đó sấy tiệt trùng ở 180° C trong 45 phút.

4.5.2. Việc lấy mẫu nguyên liệu không đòi hỏi kiểm vi sinh

4.5.2.1.Chai:

Sau khi rửa sạch, làm khô ở nhiệt độ 80°C từ 1 - 2 giờ trong tủ sấy sau đó để nguội.

4.5.2.2.Nắp chai nhựa:

Sau khi rửa sạch và làm sạch, tráng nắp với cồn 70% và để khô trong khay sạch.

4.5.2.3.Túi nhựa PE:

Thường dùng để chứa mẫu dạng khô, rắn. Túi nhựa PE phải là túi mới hoàn toàn, không được dính bẩn.

4.5.2.4. Cây lấy mẫu:

Sau khi rửa sạch và làm sạch, tráng với cồn 70⁰ và làm khô bằng cách thổi không khí sạch và sau đó gói trong túi nhựa.

4.5.2.5. Đũa khuấy, pipet, muỗng Inox:

Sau khi sạch tráng với cồn 70% và làm khô bằng cách thổi không khí sạch và sau đó gói trong túi nhựa.

4.6. Chuẩn bị trước khi lấy mẫu

Nhận Phiếu yêu cầu lấy mẫu từ Kho.

Chuẩn bị đầy đủ các dụng cụ, phương tiện cần thiết để lấy mẫu (đồ chứa mẫu, dụng cụ lấy mẫu, kềm, kéo...)

Chuẩn bị Phiếu lấy mẫu nguyên liệu, nhãn “THÙNG ĐÃ MỞ LẤY MẪU”, nhãn Lấy mẫu nguyên liệu.

4.7. Tiến hành lấy mẫu

Điền đầy đủ các thông tin cần thiết lên Phiếu lấy mẫu nguyên liệu, nhãn Mẫu nguyên liệu, nhãn “THÙNG ĐÃ MỞ LẤY MẪU”.

Chỉ định các thùng nguyên liệu cần lấy mẫu để nhân viên của kho tiến hành làm vệ sinh và đưa nguyên liệu vào phòng lấy mẫu.

Tiến hành vệ sinh cá nhân và thay quần áo chuyên môn theo qui định của kho, chú ý mang găng tay khi lấy mẫu.

Mở bao bì ra để lấy mẫu, lấy mẫu bao bì nào thì mở bao bì đó, không mở cùng một lúc nhiều bao bì. Lấy mẫu xong phải đóng và niêm bao bì lại ngay

Nhận xét cảm quan tình trạng của nguyên liệu: màu sắc, mùi, tạp cơ học...

Đối với nguyên liệu rắn: Lấy mẫu ở 3 điểm trên, giữa và dưới ở các vị trí chéo nhau. Lấy mẫu xong phải buộc kín bao hay đậy nắp chai đựng mẫu ngay.

Đối với nguyên liệu dạng lỏng: Lắc thùng chứa để trộn đều nguyên liệu bên trong rồi dùng pipet để lấy mẫu.

Dán nhãn “THÙNG ĐÃ MỞ LẤY MẪU” lên bao bì vừa lấy mẫu.

Trường hợp bao bì bị bể hay bị bẩn có nguy cơ ảnh hưởng xấu đến chất lượng nguyên liệu thì phải báo ngay cho thủ kho và sắp xếp thay bao bì ngay. Lấy mẫu ngay sau khi chuyển bao bì xong, đồng thời ghi chú vào Phiếu lấy mẫu.

Khi lấy mẫu xong, đưa mẫu về phòng Kiểm tra chất lượng và ghi vào Sổ giao nhận mẫu.

4.8. Ghi chú

Không lấy mẫu đối với những nguyên liệu (mới nhập về) thuộc tình trạng sau

- + Nguyên liệu bị mất nhãn.
- + Nội dung tên nguyên liệu giữa các nhãn dán trên thùng mâu thuẫn nhau.
- + Nguyên liệu có dấu hiệu bị thay nhãn.
- + Nguyên liệu đã hết hạn sử dụng hay nguyên liệu có hạn dùng ngắn hơn hạn dùng của sản phẩm thuốc chứa nguyên liệu đó.

Trong những trường hợp nêu trên phải báo ngay cho Trưởng phòng đảm bảo chất lượng hay Phòng Kiểm tra chất lượng để có hướng xử lý.

5. Tài liệu đính kèm

Biểu mẫu Phiếu lấy mẫu nguyên liệu .

Biểu mẫu Nhãn mẫu nguyên liệu .

Biểu mẫu Nhãn cho thùng nguyên liệu đã mở lấy mẫu .

Biểu mẫu Sổ quản lý mẫu.

2.2. Quy trình lấy mẫu bán thành phẩm

1. Mục đích

Nhằm hướng dẫn rõ ràng bằng văn bản việc lấy mẫu bán thành phẩm kem mỡ và dung dịch

2. Phạm vi áp dụng

Áp dụng cho tất cả bán thành phẩm kem mỡ và dung dịch được sản xuất tại nhà máy Dược Phẩm Phương Nam.

3. Trách nhiệm

- Kiểm nghiệm viên hay nhân viên kiểm soát quá trình có nhiệm vụ lấy mẫu bán thành phẩm kem mỡ và dung dịch theo đúng quy trình.
- Quản đốc xưởng có nhiệm vụ điều phối nhân viên sản xuất hỗ trợ và chứng kiến quá trình lấy mẫu.
- Trưởng phòng Đảm bảo chất lượng có nhiệm vụ đảm bảo việc thực hiện đúng theo quy trình này.

4. Quy trình thực hiện

4.1. Tần số lấy mẫu

100 % lô thuốc sản xuất tại nhà máy đều phải được lấy mẫu kiểm tra bán thành phẩm.

4.2. Chuẩn bị lấy mẫu

- Nhân viên kiểm soát quá trình phải báo cho Trưởng phòng kiểm tra chất lượng biết trước ít nhất 30 phút trước khi pha chế xong để phòng kiểm tra chất lượng chuẩn bị cho việc lấy mẫu.
- Kiểm nghiệm viên được phân công lấy mẫu phải chuẩn bị

- Độ đựng mẫu : đồ đựng mẫu phải sạch, miệng rộng và có nắp đậy với dung tích khoảng 100- 200 ml (có thể dùng cốc có mỏ 100-200 ml và giấy không thấm để đậy kín lại)

Dụng cụ lấy mẫu: Cây lấy mẫu, muông

Các dụng cụ cần thiết khác: viết, giấy, khăn lau, phiếu lấy mẫu.

4.3. Lấy mẫu

4.3.1. Người lấy mẫu

- Nhân viên kiểm soát quá trình
- Nhân viên mạng lưới đảm bảo chất lượng
- Kiểm nghiệm viên

Người lấy mẫu khi vào khu vực sản xuất để lấy mẫu phải thực hiện đúng các quy định vệ sinh của khu vực sản xuất.

4.3.2. Thời điểm lấy mẫu

Ngay khi pha chế xong và trong khi đang chuyển sản phẩm vào thùng chứa bán thành phẩm.

- Bán thành phẩm kem mỡ và dung dịch được lấy ở ba điểm : đáy, giữa và trên cùng của thiết bị trộn để kiểm tra tính đồng nhất của lô thuốc.
- Bán thành phẩm của dung dịch sau khi đổ ra thùng chứa dùng cây khuấy khuấy đều, sau đó lấy mẫu.

4.3.3. Khối lượng mẫu lấy

Quy định số lượng mẫu lấy: số lượng mẫu lấy phải đủ cho 3 lần thử nghiệm.

4.3.4. Tiến hành lấy mẫu

- Dùng dụng cụ sạch và được tiệt trùng bằng ethanol 70⁰ để lấy mẫu.
- Lấy đúng lượng mẫu như trên.

4.3.5. Sau khi lấy mẫu

Mẫu sau khi lấy mẫu phải được đậy kín, dán nhãn thích hợp và chuyển đến phòng thí nghiệm để thử nghiệm.

Kiểm nghiệm viên phải ghi sổ lấy mẫu

- Tên bán thành phẩm
- Số lô, ngày sản xuất, hạn dùng
- Thời điểm lấy mẫu
- Khối lượng mẫu lấy
- Người lấy mẫu
- Người chứng kiến lấy mẫu
- Ghi chú (nếu có)

4.3.6. Thời gian thử nghiệm :

Mẫu bán thành phẩm phải được thử nghiệm càng sớm càng tốt (không quá 24 giờ sau khi lấy mẫu).

4.4. Lưu trữ kết quả

- Các kết quả thử nghiệm cũng như quá trình phân tích và đánh giá được ghi trong ‘ Teslist kiểm nghiệm ’. Sau khi thử nghiệm xong , kiểm nghiệm viên phải ký tên, ghi ngày tháng vào hồ sơ kiểm nghiệm và chuyển hồ sơ đến phụ trách kiểm tra chất lượng để kiểm tra và ký tên.
- Nếu thử nghiệm đạt, kiểm soát viên hay nhân viên đảm bảo chất lượng dán nhãn ‘chấp thuận màu xanh’ vào mỗi thùng bán thành phẩm, cho biết bán thành phẩm được phép đóng gói.
- Trong trường hợp thử nghiệm không đạt, kiểm nghiệm viên phải báo cáo cho Trưởng phòng kiểm tra chất lượng. Trưởng phòng kiểm tra chất lượng sẽ phối hợp với trưởng phòng đảm bảo chất lượng để có biện pháp thích hợp.

5. Tài liệu đính kèm

- Sổ quản lý mẫu .
- Nhãn bán thành phẩm .

2.3. Quy trình lấy mẫu thành phẩm

1. Mục đích

Nhằm thiết lập bằng văn bản cách thức lấy mẫu thành phẩm theo nguyên tắc GLP.

2. Phạm vi áp dụng

- Tất cả mặt hàng được sản xuất tại công ty.
- Các mặt hàng tại kho thành phẩm của công ty có yêu cầu kiểm tra chất lượng.

3. Trách nhiệm

- Kiểm nghiệm viên hay nhân viên kiểm soát quá trình có nhiệm vụ lấy mẫu thành phẩm theo đúng quy trình.
- Quản đốc xưởng, Trưởng Kho có nhiệm vụ điều phối nhân viên sản xuất, nhân viên kho hỗ trợ và chứng kiến quá trình lấy mẫu.
- Trưởng phòng Đảm bảo chất lượng có nhiệm vụ đảm bảo việc thực hiện đúng theo quy trình.

4. Quy trình thực hiện

4.1. Mục đích lấy mẫu

Mẫu được lấy cho các mục đích sau :

- Kiểm tra chất lượng và lưu mẫu.
- Nghiên cứu độ ổn định.
- Thanh tra.

4.2. Cách lấy mẫu:

4.2.1. Lấy mẫu để kiểm tra chất lượng và lưu mẫu:

- Lấy mẫu theo Phiếu yêu cầu lấy mẫu, thời điểm lấy mẫu là lúc thuốc đã được đóng gói hoàn chỉnh (đóng gói II).

- Chính tay của nhân viên tổ IPC lấy mẫu, không giao cho người của Xưởng sản xuất lấy mẫu.
- Mẫu thành phẩm được lấy một cách ngẫu nhiên ở lúc đầu, lúc giữa và lúc cuối quy trình đóng gói.
- Số lượng mẫu lấy phải đảm bảo đủ 3 lần thử tất cả các chỉ tiêu và lưu mẫu. Lượng mẫu lưu phải đảm bảo đủ cho 3 lần thử tất cả các chỉ tiêu. Số lượng mẫu cần lấy của từng mặt hàng được ghi rõ trong phụ lục “CƠ SỞ LẤY MẪU THÀNH PHẨM” của quy trình thao tác chuẩn này.

4.2.2. Lấy mẫu thành phẩm ở kho thành phẩm của công ty để kiểm tra chất lượng

Áp dụng đối với hàng thành phẩm lưu kho, hàng trả về.

- Số thùng trong một lô hàng yêu cầu phải mở để lấy mẫu: $\sqrt{n} + 1$ trong đó n là tổng số thùng của lô hàng đó.
- Từ mỗi thùng lấy ra một đơn vị đóng gói (chai, hộp). Mỗi đơn vị đóng gói được coi như một mẫu riêng.
- Từ mỗi một mẫu riêng, lấy ra một lượng bằng nhau và trộn chung lại để tạo thành mẫu chung. Từ mẫu chung, lấy ra một lượng vừa đủ để làm mẫu thử và mẫu lưu (lượng mẫu thử và mẫu lưu phải đủ 6 lần thử hoàn tất tất cả các chỉ tiêu). Lượng thuốc còn thừa lại trong khi lấy mẫu được trả lại cho kho.

4.3. Ghi chép hồ sơ:

- Ghi đầy đủ những thông tin về việc lấy mẫu vào Phiếu lấy mẫu, ký xác nhận:
 - + Lấy mẫu thành phẩm ở kho biệt trữ thuộc khu vực sản xuất.
 - + Lấy mẫu thành phẩm ở kho thành phẩm (đối với hàng lưu kho, hàng trả về).
- Bàn giao mẫu cho người của bộ phận Kiểm tra chất lượng và ghi vào Sổ giao nhận mẫu.

5. Tài liệu đính kèm

- Biểu mẫu Phiếu lấy mẫu.
- Biểu mẫu Sổ giao nhận mẫu.

2.4. Quy trình lấy mẫu bao bì

1. Mục đích :

Nhằm thiết lập bằng văn bản cách thức lấy mẫu bao bì đóng gói theo nguyên tắc GLP.

2. Phạm vi áp dụng :

Áp dụng cho việc lấy mẫu các bao bì cấp 1 hoặc cấp 2 được sử dụng trong sản xuất dược phẩm tại Công ty.

3. Trách nhiệm

- Kiểm nghiệm viên hay nhân viên kiểm soát quá trình đã được huấn luyện lấy mẫu bao bì theo đúng quy trình.
- Trưởng Kho và Trưởng phòng kiểm tra chất lượng có trách nhiệm theo dõi, kiểm tra đảm bảo quy trình được thực hiện.

4. Quy trình thực hiện

4.1. Quy ước chung

- **Mỗi đợt hàng về của từng mặt hàng bao bì được xem như một lô.**

Ví dụ: Ngày 18/05/2000: về 1000 hộp NEWGI. 5 từ một cơ sở sản xuất bao bì A thì coi như 1000 hộp này thuộc cùng 1 lô.

4.2. Chuẩn bị trước khi lấy mẫu

- Nhận Phiếu yêu cầu lấy mẫu từ Trưởng kho.
- Chuẩn bị Phiếu lấy mẫu bao bì.
- Tùy vào dạng bao bì cấp 1 hay cấp 2 mà chuẩn bị dụng cụ lấy mẫu cho phù hợp (Xem mục 4.3).

4.3. Lấy mẫu

4.3.1. Yêu cầu chung

- Điền đầy đủ các thông tin cần thiết vào Phiếu lấy mẫu bao bì.
- **Tiến hành lấy mẫu theo công thức:** $\sqrt{n} + 1$ trong đó n là số đơn vị đóng gói trong lô hàng. Ví dụ: Lô hàng có 10 đơn vị đóng gói, vậy số đơn vị đóng gói cần phải lấy mẫu là: $= 3,16 + 1 \sqrt{10} + 1$
- Lấy mẫu ngẫu nhiên ở 3 vị trí: trên, giữa, dưới.
- Trường hợp bao bì có những điểm bất thường như: bể, nứt, rách, ướt... phải báo ngay cho Trưởng kho và ghi chú vào Phiếu lấy mẫu bao bì.

4.3.2. Bao bì cấp 1: là những bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc.

4.3.2.1. Các loại bao bì cấp 1 là tuýp nhôm, nhựa, chai, lọ.

Đây là các loại bao bì trực tiếp tiếp xúc với thuốc nên cần phải có độ sạch đạt yêu cầu. Việc lấy mẫu phải tuân thủ theo các qui định sau :

- Người lấy mẫu: Kiểm nghiệm viên hay nhân viên kiểm soát quá trình.
- Nơi lấy mẫu: phòng lấy mẫu ở kho (mức độ sạch cấp 3).
- Dụng cụ và điều kiện lấy mẫu phải vô trùng.
- Kiểm tra và lấy mẫu: giống như khi lấy mẫu nguyên liệu (xem hướng dẫn lấy mẫu nguyên liệu)

Một số lưu ý khi lấy mẫu :

- Phải lấy mẫu để thử vi sinh và đựng vào bao nylon vô trùng trước khi lấy mẫu thử nghiệm hóa lý.
- Đối với một số chỉ tiêu của bao bì cần phải được kiểm tra trên toàn bộ đơn vị lấy mẫu hoặc trên toàn bộ lô hàng thì nên kết hợp để kiểm tra khi lấy mẫu, ví dụ như :
 - Tuýp: Kiểm tra mức độ sạch, nhãn và bao bì bên ngoài ...
 - Đối với những bao bì nghi ngờ nhiễm vi sinh (bao bì ngoài không nguyên vẹn) mẫu phải được lấy riêng để thử nghiệm vi sinh.

4.3.2.2. Chai, lọ:

Là những loại bao bì cấp 1 trước khi đưa vào đóng gói cần phải được làm sạch. Hướng dẫn này áp dụng đối với các chai lọ chưa qua công đoạn làm vệ sinh. Việc lấy mẫu được thực hiện trong điều kiện sạch bình thường của kho, không cần trong buồng lấy mẫu. Lấy mẫu theo mục 4.3.4.3.1.

4.3.3. Bao bì cấp 2

4.3.3.1. Các loại bao bì cấp 2: Hộp, nhãn, toa, thùng.

4.3.3.2. Lấy mẫu:

- Việc kiểm tra và lấy mẫu bao bì cấp 2 được thực hiện tương tự như đối với chai lọ ở mục 4.3.2.2.
- Các bao bì cấp 2 có thể được trả lại kho nếu sau khi kiểm tra, bao bì vẫn còn nguyên vẹn và sạch như ban đầu.

5. Tài liệu đính kèm

- Phiếu lấy mẫu bao bì QC/SOP/005/BM01
- Sổ quản lý mẫu.

3. Biểu mẫu phiếu lấy mẫu công ty DP PHƯƠNG NAM



CTY TNHH DƯỢC PHẨM PHƯƠNG NAM

SOUTHERN PHARMA Co.,Ltd

366 Cách Mạng Tháng 8-TP Cần Thơ -VN

ĐT : 0710.3822212 Fax: 0710.3884121

Mã số: QC/SOP/002/BM01

PHIẾU LẤY MẪU NGUYÊN LIỆU

Tên nguyên liệu:.....

Nơi sản xuất:.....

Số đơn vị đóng gói trong lô hàng:.....

Số lô - Hạn dùng:

Ngày sản xuất:.....

Phiếu kiểm nghiệm gốc kèm theo: Có Không

Nơi lấy mẫu:.....

Lấy mẫu theo SOP mã số :

Dụng cụ lấy mẫu:

Bao bì chứa mẫu:

Số lượng mẫu lấy:

Yêu cầu:.....

Tình trạng nguyên liệu khi lấy mẫu :

Ngày..... tháng..... năm.....

Người giao mẫu

Người lấy mẫu

Họ và tên:.....

Họ và tên:.....



CTY TNHH DƯỢC PHẨM PHƯƠNG NAM

SOUTHERN PHARMA Co.,Ltd

366 Cách Mạng Tháng 8-TP Cần Thơ -VN

ĐT : 0710.3822212 Fax: 0710.3884121

Mã số: QC/SOP/005/BM01

PHIẾU LẤY MẪU BAO BÌ

Tên bao bì:

Nơi sản xuất:

Số đơn vị đóng gói trong lô hàng :

Số lô:

Nơi lấy mẫu:

Lấy mẫu theo SOP mã số:

Số lượng mẫu lấy:

Yêu cầu:

Tình trạng bao bì khi lấy mẫu :

Ngày..... tháng..... năm.....

Người giao mẫu

Người lấy mẫu

Họ và tên:.....

Họ và tên:.....



CTY TNHH DƯỢC PHẨM PHƯƠNG NAM

SOUTHERN PHARMA Co.,Ltd

366 Cách Mạng Tháng 8-TP Cần Thơ -VN

ĐT : 0710.3822212 Fax: 0710.3884121

Mã số: QC/SOP/004/BM01

PHIẾU LẤY MẪU THÀNH PHẨM

Tên mẫu thử:

Số lô - Hạn dùng:

Ngày sản xuất:.....

Nơi lấy mẫu:.....

Lấy mẫu theo SOP mã số:

.....

Số lượng mẫu lấy:

.....

Yêu cầu:

.....

Tình trạng mẫu khi lấy:

Ngày..... tháng..... năm.....

Người giao mẫu

Người lấy mẫu

Họ và tên:.....

Họ và tên:.....

BÀI 5

TIÊU CHUẨN KIỂM NGHIỆM

MỤC TIÊU

Sau khi học xong, học sinh, sinh viên phải trình bày được :

1. Khái niệm về tiêu chuẩn và một số quy định liên quan đến tiêu chuẩn
2. Tiêu chuẩn của nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói, tiêu chuẩn thành phẩm, bán thành phẩm và sản phẩm trung gian.
3. Tiêu chuẩn chất lượng, các cấp tiêu chuẩn chất lượng

NỘI DUNG CHÍNH

1. Khái niệm tiêu chuẩn

Tiêu chuẩn mô tả chi tiết các yêu cầu mà sản phẩm hoặc nguyên vật liệu được sử dụng hoặc thu được trong quá trình sản xuất phải đạt được. Tiêu chuẩn dùng để làm cơ sở để đánh giá chất lượng.

Các tiêu chuẩn cần được phê duyệt phù hợp và ghi ngày tháng, bao gồm các phép thử định tính, định lượng, tạp chất, và chất lượng, đối với nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói, thành phẩm; nếu được cần có tiêu chuẩn cho cả sản phẩm trung gian và bán thành phẩm. Cần có các tiêu chuẩn đối với nước, dung môi và thuốc thử sử dụng trong sản xuất.

Mỗi tiêu chuẩn đều phải được phê duyệt, ký, ghi ngày tháng và lưu giữ ở bộ phận kiểm tra chất lượng, bộ phận đảm bảo chất lượng hoặc trung tâm hồ sơ tài liệu.

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

Cần phải có dược điển, các tiêu chuẩn tham khảo, phổ tham khảo và các tài liệu tham khảo khác trong phòng kiểm nghiệm.

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

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

- Tên được đặt (nếu có thể nêu cả tên INN) và mã số nội bộ
- Tham chiếu đến chuyên luận của dược điển, nếu có
- Các yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép

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

- Nhà cung cấp và nhà sản xuất gốc của các nguyên vật liệu
- Một mẫu bao bì có in ấn
- Hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến qui trình thực hiện

- Điều kiện bảo quản và các thận trọng
- Thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm nghiệm lại

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

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

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

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

4. Tiêu chuẩn thành phẩm

Tiêu chuẩn thành phẩm cần có:

- Tên sản phẩm và mã tham chiếu nếu có
- Tên mỗi hoạt chất (và tên chung quốc tế không bị sở hữu – INN, nếu có)
- Công thức hoặc tham chiếu công thức
- Mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói
- Hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến qui trình thực hiện
- Yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép
- Điều kiện bảo quản và các thận trọng nếu có
- Tuổi thọ

5. Tiêu chuẩn kiểm nghiệm

5.1. Tiêu chuẩn chất lượng

Mục 22 trong chương 1 của luật dược 34/2005/QH 11 ban hành ngày 14/06/2005 định nghĩa:

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc bao gồm các qui định về chỉ tiêu, yêu cầu kỹ thuật phương pháp kiểm nghiệm, bao gói, ghi nhãn, vận chuyển, bảo quản và các yêu cầu khác có liên quan đến chất lượng thuốc.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc được thể hiện dưới hình thức văn bản kỹ thuật.

Chương X của luật dược 34/2005/QH11 về TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC VÀ VIỆC KIỂM NGHIỆM THUỐC, điều 66:

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc của Việt Nam bao gồm tiêu chuẩn quốc gia và tiêu chuẩn cơ sở

Tiêu chuẩn cơ sở do cơ sở sản xuất thuốc xây dựng và công bố. Tiêu chuẩn cơ sở không được thấp hơn tiêu chuẩn quốc gia về chất lượng thuốc.

5.2. Tiêu chuẩn cơ sở

Các đơn vị sản xuất đạt tiêu chuẩn “thực hành tốt sản xuất thuốc” (GMP) được quyền gửi bản tiêu chuẩn cơ sở và phiếu kiểm nghiệm trực tiếp đến cục quản lý dược Việt Nam để xét duyệt.

Sau khi được sự đồng ý của cục quản lý dược Việt Nam, thủ trưởng đơn vị ký quyết định ban hành. Tiêu chuẩn cơ sở phải được gửi tới tất cả các cơ quan quản lý chất lượng thuốc ở địa phương có thuốc lưu hành.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc đã ban hành có giá trị như là bản cam kết của nhà sản xuất đối với chất lượng của thuốc được lưu hành.

5.3. Nội dung chính của một tiêu chuẩn cơ sở

Các mục của một tiêu chuẩn cơ sở

- Bìa
- Tiêu đề
- Yêu cầu kỹ thuật
- Phương pháp thử
- Đóng gói
- Bảo quản
- Hạn dùng

5.3.1. Bìa

Ngoài cùng ghi: tên cơ quan quản lý, tên cơ sở, tiêu chuẩn cơ sở, tên sản phẩm, số tiêu chuẩn (cấu thành bởi 4 phần: mã tiêu chuẩn, hình thức sở hữu, số thứ tự của tiêu chuẩn, năm ban hành tiêu chuẩn)

5.3.2. Tiêu đề

Ghi rõ: tên cơ quan quản lý, tên cơ sở, tên sản phẩm, dạng thuốc, hàm lượng, nồng độ, số tiêu chuẩn, có liệu lực từ: ...

5.3.3. Yêu cầu kỹ thuật

5.3.3.1 Công thức điều chế: trong phần này phải ghi rõ tên từng nguyên liệu, số lượng sử dụng trong công thức (viết bằng chữ)

5.3.3.2. Nguyên phụ liệu: ghi rõ tên các nguyên phụ liệu có trong công thức và tài liệu tiêu chuẩn chất lượng từng nguyên liệu, phụ liệu.

5.3.2. Chất lượng thành phẩm

Ghi rõ từng chỉ tiêu chất lượng, các yêu cầu đối với từng chỉ tiêu

Những yêu cầu về hình thức cũng như tính chất cảm quan: hình dạng, thể chất, màu sắc, mùi vị, các đặc điểm đặc biệt

Những yêu cầu về tính chất bào chế:

Độ bền cơ học, độ trong, giới hạn tạp chất

Độ hòa tan, độ tan rã, sai số khối lượng, sai số thể tích, ...

Những yêu cầu về định tính:

Các phương pháp xác định sự có mặt của các hoạt chất trong chế phẩm:

Bằng các phản ứng hóa học

Bằng các phương pháp lý hóa như phổ UV – Vis, IR, HPLC, ...

Những yêu cầu về định lượng:

Bằng các phương pháp và các qui trình thử nghiệm đã được đánh giá, mẫu phải đạt yêu cầu về hàm lượng trong giới hạn qui định.

Những yêu cầu về thử nghiệm dược lý hoặc vi sinh (nếu có):

Bằng các phương pháp và các qui trình thử nghiệm đã được đánh giá, mẫu phải đạt các yêu cầu về dược lý hoặc vi sinh (thử độ vô khuẩn hoặc thử giới hạn nhiễm khuẩn, ...) theo qui định.

2.2.5. Phương pháp thử

2.2.5.1. Yêu cầu:

Phương pháp thử hay dùng chính xác hơn là qui trình thử nghiệm hay qui trình phân tích là sự mô tả một cách chi tiết toàn bộ quá trình thực hiện một chỉ tiêu trong tiêu chuẩn để đạt được kết quả như mong muốn. Do vậy phương pháp thử phải đảm bảo được các yêu cầu:

Tính tiên tiến: có độ chính xác đáp ứng với yêu cầu, có độ đúng thích hợp, có tính đặc hiệu, có độ nhạy.

Tính thực tế: phương pháp xây dựng phải phù hợp với hoàn cảnh thực tế của cơ sở cũng như của đơn vị để mang tính khả thi.

Tính kinh tế: phương pháp xây dựng phải mang tính kinh tế, nghĩa là tiến hành nhanh chóng, tiết kiệm dung môi, hóa chất.

Tính an toàn: khi áp dụng phương pháp phải đảm bảo an toàn lao động và đảm bảo sức khỏe cho người thực hiện.

2.2.5.2. Xây dựng phương pháp thử

Căn cứ để xây dựng

Các yêu cầu kỹ thuật để xây dựng phương pháp thích hợp với mức chỉ tiêu đề ra

Các phương pháp hay các qui trình thử nghiệm có ghi trong các dược điển của Việt Nam cũng như các nước như USP, BP, EP, JP, ...

Các phương pháp đã được giới thiệu trong các sách báo kỹ thuật.

Các phương pháp tự tìm ra và tự kiểm chứng.

Lựa chọn phương pháp thử

Phương pháp thử hay qui trình thử nghiệm chia làm 2 loại:

Qui trình thử nghiệm chính tắc hay qui trình dược điển là những qui trình được qui định trong các dược điển. Việc áp dụng các qui trình này cần xác định lại độ chính xác, độ đúng.

Qui trình thử nghiệm không lấy ra từ dược điển là những qui trình do cơ sở tự xây dựng. Việc áp dụng qui trình này cần xác định độ chính xác, độ đúng và so sánh với qui trình chuẩn mực khác.

2.2.6. Đóng gói, ghi nhãn, bảo quản, hạn dùng

Tất cả các dạng thuốc dùng cho người đều phải có nhãn đến đơn vị đóng gói nhỏ nhất.

Nhãn thuốc đưa ra lưu hành thị trường phải:

Có đủ nội dung cần thiết để người dùng nhận biết thuốc, cách sử dụng, tránh được nhầm lẫn và khi cần có thể xác minh được nơi sản xuất thuốc.


Có đăng ký của Bộ y tế. Có số lô sản xuất.

Có hạn dùng

Ghi rõ điều kiện bảo quản

5.4. Một số tiêu chuẩn cơ sở tại công ty TNHH DP PHƯƠNG NAM

5.4.1. TCCS dung dịch thuốc gội đầu Newgifar

SỞ Y TẾ CẦN THƠ CTY TNHH DƯỢC PHẨM PHƯƠNG NAM 	TIÊU CHUẨN CƠ SỞ	NHÓM R
	<i>Dung dịch thuốc gội đầu Newgifar</i> Ketoconazol 2%	<i>SỐ TC : 71B.006.2013 Có hiệu lực từ : 10/09/13</i>

I. YÊU CẦU KỸ THUẬT

1. Công thức điều chế

Ketoconazol	2g	} vđ 100ml
Màu Amaranth		
Propylen glycol		
Natri lauryl sulfat		
Nước tinh khiết		

2. Nguyên liệu

Ketoconazol	DĐVN IV
Propylen glycol	Đạt BP 2009
Natri lauryl sulfat	Đạt BP 2009
Nước tinh khiết	DĐVN IV
Màu Amaranth	Đạt BP 2009

3. Chất lượng thành phẩm

3.1. Tính chất:

- Chế phẩm ở dạng lỏng sánh, trong, đồng nhất, màu đỏ, mùi thơm đặc trưng.

3.2. Độ trong và độ đồng nhất:

- Chế phẩm phải trong, không được có cặn bụi, vật lạ, kết tinh hoạt chất.

3.3. Độ pH:

-Từ 6,0 – 7,0 (dung dịch 10% trong nước).

3.4. Tỷ trọng ở 20°C: từ 1,010 – 1,040.

3.5. Độ đồng đều thể tích: 6ml + 10%, 25 ml + 10 %, 100ml + 10%.

3.6. Định tính: phải có phản ứng của ketoconazol.

3.7. Định lượng: Hàm lượng ketoconazol (C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄) trong 100 ml chế phẩm phải đạt từ 1,9g – 2,1g.

3.8. Kích ứng da: Phải đạt yêu cầu qui định.

3.9. Độ nhiễm khuẩn: Theo DĐVN IV, phụ lục 13.6, mức 3.

Tổng số vi khuẩn hiếu khí sống lại được không được quá 500 CFU/gam.

Không được có *Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, nấm và mốc trong 1 gam chế phẩm.

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Tính chất

Bảng cảm quan chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu trên.

2. Độ trong và độ đồng nhất

Lấy một ống nghiệm sạch, khô, đổ từ từ vào khoảng 10 ml chế phẩm. Quan sát ở ánh sáng thường, chế phẩm phải trong suốt, đồng nhất, không được có cặn bụi, vật lạ hay tinh thể hoạt chất.

3. Độ đồng đều thể tích

Theo DĐVN IV, phụ lục 11.6

4. Độ pH 10 %

Thử theo phương pháp đo bằng pH kế: Lấy 5 ml chế phẩm hòa tan hoàn toàn trong nước vừa đủ 50 ml, dùng pH kế để đo.

5. Tỷ trọng ở 20°C

Thử theo DĐVN IV, phương pháp cân

6. Định tính

a. Thuốc thử, dụng cụ

- Bản mỏng tráng silicagel G F₂₅₄ tráng sẵn.
- Hệ dung môi: n hexan – Ethylacetat – Methanol – Nước - Acid Acetic (42: 40 :15 : 2 : 1
- Thuốc thử Dragendorff (TT)
- Methanol

b. Tiến hành

- Dung dịch mẫu thử : Lấy một gam chế phẩm cho vào bình lắc gạn 50 ml, Cho tiếp vào 10 ml hỗn hợp Chloroform : Methanol (8:2). Lắc kỹ trong 5 phút. Để yên cho tách lớp. Gạn lấy lớp dưới, lọc qua giấy lọc xép. Bốc hơi dịch lọc trên bếp cách thủy đến còn 1 ml. Chấm 20 µl lên vị trí 1 của bảng mỏng.

- Dung dịch mẫu chuẩn: Hoà tan 20 mg Ketoconazol trong 1 ml methanol, chấm 20 μ l lên vị trí 2 của bản mỏng.
- Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo ĐĐVN IV Lấy ra để khô ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch Dragendorff (TT). Quan sát vết.
- Kết quả: Mẫu thử và mẫu chuẩn phải có các vết có cùng trị số Rf và màu sắc.

c. Định lượng

+Thuốc thử

- Cloroform
- Methanol

+ Tiến hành

- Mẫu thử: Cân chính xác khoảng 10 g chế phẩm cho vào một bình lắng gạn 100 ml. Chiết 3 lần, mỗi lần với 30 ml hỗn hợp Chloroform : Methanol (8:2). Gộp các dịch chiết vào bình định mức 100 ml. Thêm hỗn hợp Chloroform : Methanol (8:2) đến vừa đủ thể tích. Lắc đều, lọc qua giấy lọc xé, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 1 ml dịch lọc sau bốc hơi đến cạn. Hoà tan cạn vào 10 ml methanol chuyển vào bình định mức 100 ml. Tráng cốc và điền đủ đến vạch bằng methanol, lắc đều.

- Mẫu chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg chuẩn đối chiếu Ketoconazol hoà tan và pha loãng bằng methanol đến vừa đủ 50 ml. Lắc đều. Hút chính xác 5ml cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng methanol đến vừa đủ 100 ml. Lắc đều.

- Đo độ hấp thu ánh sáng của hai dung dịch ở $\lambda = 244$ nm. Dùng methanol làm mẫu trắng.

Hàm lượng Ketoconazol (tính bằng gam) trong 100 ml chế phẩm được tính như sau:

$$\begin{aligned} \text{Công thức tính : } & \frac{A_T}{A_C} \times (mc : mt) \times (100 : 1000) \times (100 \times d) \times C\% = \\ & = \frac{A_T}{A_C} \times (mc : mt) \times (10 \times d) \times C\% \end{aligned}$$

A_T : Độ hấp thu ánh sáng của dịch mẫu thử

A_C : Độ hấp thu mẫu chuẩn .

$C\%$: Hàm lượng Ketoconazol dùng làm chất chuẩn.

d : Tỷ trọng của chế phẩm ở 20 $^{\circ}$ C

100; 1000: hệ số pha loãng của mẫu thử, mẫu chuẩn.

7. Kích ứng da

a. Súc vật thí nghiệm

Thử trên ba thỏ trắng trưởng thành, khỏe mạnh (nếu là thỏ cái không được có thai), trọng lượng không dưới 2 kg. Thỏ được nuôi chuyên biệt trong tình trạng đảm bảo 12 giờ tối và 12 giờ có ánh sáng. Độ ẩm tương đối từ 30-70%, nhiệt độ 25 $^{\circ}$ C \pm 3 $^{\circ}$ C. 24 giờ trước khi thử nghiệm dùng tông đơ máy hoặc dụng cụ thích hợp làm sạch lông ở vùng da lưng cho đủ mỗi diện tích thử 2,5 cm x 2,5 cm và một

vùng tương ứng làm đối chứng. Chỉ dùng những thỏ có da nguyên vẹn, không bị trầy xước hoặc có biểu hiện bất thường.

b. Tiến hành thí nghiệm

Cố định thỏ bằng dụng cụ thích hợp. Dàn đều 0,5 g mẫu thử lên một miếng gạc kích thước 2,5 cm x 2,5 cm, đắp lên vùng da đã làm sạch lông. Cố định bằng băng keo y tế làm sao cho mẫu thử tiếp xúc tốt với da trong 4 giờ. Sau đó bỏ miếng gạc đắp mẫu thử, dùng nước cất rửa sạch mẫu thử còn trong da. Quan sát vùng da đắp mẫu thử so sánh với vùng da đối chứng để đánh giá kết quả ở các thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ sau khi rửa sạch vùng da đắp mẫu thử theo bảng sau:

c. Đánh giá kết quả

Trên mỗi thỏ, điểm phản ứng là điểm tổng số điểm của hai mức độ ban đỏ và phù nề chia cho số lần quan sát theo từng thời điểm. Điểm kích ứng da của mẫu thử là điểm trung bình phản ứng của 3 thỏ. Mẫu đạt yêu cầu nếu điểm kích ứng của mẫu thử không quá 2.

d. Độ nhiễm khuẩn

Tiến hành theo ĐCVN IV, phụ lục 13.6, mức 3

III. ĐÓNG GÓI – NHÃN – BẢO QUẢN

Đóng gói lọ nhựa có nút vặn 25 ml, 100ml, gói 6ml.

Nhãn đúng qui chế dùng ngoài.

Bảo quản nơi mát, tránh ánh sáng.

Thời gian bảo hành : 24 tháng.

Cần thơ, ngày.... tháng.... năm 201..

Giám đốc

2. TCCS bao bì kem bôi da CLOTRIMAZOL 1 %

2.1. Tiêu chuẩn chất lượng

2.1.1. Hình thức

Chai hình trụ tròn, màu trắng đục.

Nắp bằng nhựa màu cam, phía ngoài có rãnh nhỏ.

2.1.2. Thông số kỹ thuật

- Chai:

- Độ dài : 3,80 cm ± 10%.
- Đường kính thân chai : 2,00 cm ± 10%.
- Đường kính cổ chai : 1,35 cm ± 10%.
- Trọng lượng trung bình : 1,50 g ± 10%.

- Nắp:

- Đường kính ngoài : 1,60 cm ± 10%.

- Trọng lượng trung bình : $1,00 \text{ g} \pm 10\%$.

2.2. Chỉ tiêu chất lượng

2.2.1. Màu sắc và kiểu dáng : Quy định riêng cho mỗi loại dung tích chế phẩm.

2.2.2. Dung tích chai : Thể tích danh định + 10 %

2.2.3. Độ kín: Không được có hiện tượng rò rỉ hay biến dạng.

2.2.4. Độ sạch: Chai phải sạch, không có bụi, vật lạ

2.3. Phương pháp thử

2.3.1. Hình thức : Phải đạt theo mô tả

2.3.2. Màu sắc và kiểu dáng : Quan sát bằng mắt, so sánh với đồ đựng mẫu. Mẫu thử phải đồng nhất.

2.3.3. Kiểm tra kích thước:

- Dùng thước có độ chính xác $1/20 \text{ mm}$ (thước kẹp Baumé) để kiểm tra. Mẫu thử phải đạt yêu cầu qui định.

- Trọng lượng: dùng cân . Lấy và cân riêng lẻ 20 chai, nắp, nút.

- Cân 20 chai, nắp, nút. Lấy kết quả trung bình. Trọng lượng phải nằm nằm trong quy định.

2.3.4. Dung tích chai: Cân khối lượng chai. Cho chế phẩm vào chai đến khi đạt khối lượng chế phẩm yêu cầu, dùng bút lông đánh dấu. Tiến hành thử trên 5 đơn vị: khối lượng thu được phải lớn hơn hoặc bằng dung tích đã quy định.

2.3.5.Độ kín:

Đong đầy 10 đơn vị đồ đựng với chế phẩm, đậy bằng nút, nắp thích hợp, để chai nằm nghiêng và giữ ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, quan sát: không có hiện tượng rò rỉ.

2.3.6. Độ sạch

- Lấy ngẫu nhiên mẫu ở tất cả các bao chai nhập về, mỗi bao 10 chai. Rót nước vào các chai đã lấy mẫu, lắc trong vài phút rồi quan sát dưới ánh đèn, các chai phải sạch không bám bụi, vật lạ.

- Lấy ngẫu nhiên 20 chai khác ở mỗi bao, rót nước oxy già 3% vào để theo dõi 3 ngày

3. TCCS hộp chai CLOTRIMAZOL 1%

3.1. Tiêu chuẩn chất lượng

Hình thức

Hộp hình khối chữ nhật bằng giấy Bãi Bằng trắng, in offset nhiều màu, mặt ngoài hộp tráng PE bóng láng. Có công thức, chỉ định, cách dùng và logo theo mẫu thiết kế

3.2. Hộp tuýp

Bề dày của giấy : $0,04 \text{ cm} \pm 5\%$.

Chiều dài hộp sau khi xếp : $8,50 \text{ cm} \pm 5\%$.

Chiều rộng hộp sau khi xếp : 2,50 cm ± 5%.

Chiều cao hộp sau khi xếp : 2,00 cm ± 5%.

Khả năng chịu lực ít nhất 1 kg không bị biến dạng

3.3. Hộp chai

Bề dày của giấy : 0,04 cm ± 5%.

Chiều dài hộp sau khi xếp : 6,50 cm ± 5%.

Chiều rộng hộp sau khi xếp : 2,50 cm ± 5%.

Chiều cao hộp sau khi xếp : 2,50 cm ± 5%.

Khả năng chịu lực ít nhất 1 kg không bị biến dạng

3.4. Chỉ tiêu chất lượng

3.4.1 Màu sắc và kiểu dáng : Quy định riêng cho mỗi loại hộp.

3.4.2 Độ bong keo: Không được có hiện tượng bong keo

3.4.3. Khả năng chịu lực: không bị biến dạng

3.5. Phương pháp thử

3.5.1. Hình thức : Phải đạt theo mô tả: màu sắc, hoa văn

Nội dung phải đúng theo hộp mẫu

3.5.2. Màu sắc và kiểu dáng : Quan sát bằng mắt, so sánh với hộp mẫu. Hộp phải đồng nhất.

3.5.3. Kiểm tra kích thước:

- Dùng thước có độ chính xác 1/ 20 mm (thước kẹp Baumé) để kiểm tra. Hộp phải đạt yêu cầu qui định.

3.5.4. Độ bong keo :

Lấy ngẫu nhiên 20 hộp, gấp hộp giống như thành phẩm để 3 ngày, quan sát : không có hiện tượng bong keo.

3.5.5. Khả năng chịu lực: Xếp hộp, đặt hộp nằm ngang. Dùng quả cân 1 kg để trên hộp. Thời gian 1 – 2 phút, hộp không bẹp hoặc biến dạng.

4. TCCS bao bì nhãn chai Clotrimazol 1%

4.1. Hình thức và nội dung nhãn

4.1.1. Hình thức

Nhãn hình chữ nhật bằng giấy màu trắng, nguyên vẹn, in trên một mặt, rõ ràng và chính xác.

4.1.2. Nội dung

- Tên sản phẩm có màu đen, được viết in đậm, rõ ràng, nổi bật nằm ở góc trái của nhãn. Ngay dưới tên sản phẩm có chữ “kem bôi da” in màu cam.
- Chữ “GMP-WHO” màu đen, nằm ở góc dưới bên trái của nhãn, được in trên nền màu cam.
- Các tiêu mục: công thức, chỉ định và cách dùng có màu đen, rõ ràng.

- Nội dung các tiêu mục: màu đỏ nâu, chữ thường và rõ ràng.
- Lờì cảnh báo: có màu trắng, được viết in trên nền màu đỏ.
- Số đăng ký có màu đen, được viết tắt, in hoa.
- Tên công ty, logo, địa chỉ , điện thoại

4.1.3. Thông số kỹ thuật

- Chiều dài nhãn : 6,8 cm ± 3%.
- Chiều rộng nhãn : 2,1 cm ± 3%.

4.1.4. Màu sắc và kiểu dáng : Quy định riêng cho mỗi loại nhãn

4.1.5. Kích thước : kích thước danh định ± 3%.

4.1.6. Độ dính: Dán dễ dàng vào chai , không bong keo

4.2. Phương pháp thử

4.2.1. Hình thức : Phải đạt theo mô tả: màu sắc, hoa văn

Nội dung phải đúng theo nhãn mẫu

4.2.2. Màu sắc và kiểu dáng : Quan sát bằng mắt, so sánh với nhãn mẫu. Nhãn phải đồng nhất.

4.2.3. Kiểm tra kích thước:

- Dùng thước có độ chính xác 1/ 20 mm (thước kẹp Baumé) để kiểm tra. Nhãn phải đạt yêu cầu qui định.

4.2.4. Độ dính :

- Lấy ngẫu nhiên 10 nhãn, dán vào chai theo từng chai, để 3 ngày, quan sát : nhãn không bị bong keo.

5. TCCS nguyên liệu ketoconazole

5.1. Tiêu chuẩn nguyên liệu

Chỉ tiêu	Yêu cầu chất lượng
Công thức phân tử	$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ P.t.l : 531,4
Định nghĩa	Ketoconazol là 1-acetyl-4-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl] piperazine, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ tính theo chế phẩm đã làm khô.
Đặc tính	Là bột trắng hay gần như trắng, thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, tan trong methanol, hơi tan trong ethanol 96%.
Định tính	Phải đạt yêu cầu theo phương pháp thử.
- Mất khối lượng do làm	Không được quá 0,5 %.

khô. - Kim loại nặng - Độ trong và màu sắc của dung dịch. - Góc quay cực - Tro sulfat - Tạp chất liên quan	Không được quá 20 ppm. Phải đạt yêu cầu theo phương pháp thử. Từ -0,10° đến +0,10°. Không được quá 0,1%. Phải đạt yêu cầu theo phương pháp thử.
Định lượng	Hàm lượng từ 99 %- 101 %.
Điều kiện bảo quản	Trong thùng kín tránh ánh sáng.

5.2. Phương pháp thử

5.2.1. Tính chất

Quan sát bằng cảm quan chế phẩm phải đạt yêu cầu tiêu chuẩn.

5.2.2. Định tính

Điểm chảy: 148°C – 152°C.

5.2.3. Sắc kí lớp mỏng

- Bản mỏng octadecylsilyl silicagel.
- Dung môi khai triển (pha động): dung dịch amoni acetat 15% - dioxan - ethanol (20 : 40 : 40).
- Dung dịch amoni acetat 15%: Hoà tan 150 g amoni acetat (TT) trong nước, thêm 3ml acid acetic băng (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.
- Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong pha động và thêm pha động vừa đủ 5 ml.
- Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30 mg ketoconazole chuẩn trong pha động và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
- Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 30mg ketoconazole chuẩn và 30mg econazole nitrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, làm khô bản mỏng bằng luồng khí ấm trong 15 phút và để trong bình bão hoà hơi iod đến khi hiện vết. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết tách rõ rệt.

5.2.4. Phản ứng chloride

Lấy khoảng 30 mg chế phẩm cho vào chén nung sứ, thêm 0,3 g Na₂CO₃ khan. Đốt trên ngọn lửa trần 10 phút. Để nguội, hoà tan căn bằng 5 ml dung dịch acid nitric loãng (TT)

và lọc. Thêm vào 1 ml dịch lọc 1 ml nước, dung dịch thu được phải cho phản ứng A của ion clorid (Phụ lục 8.1, ĐĐVN IV).

5.2.5. Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong methylen clorid và pha loãng thành 10ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (phụ lục 9.2, ĐĐVN IV) và không được đậm hơn màu mẫu VN₄ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2, ĐĐVN IV).

5.2.6. Góc quay cực

Góc quay cực của dung dịch S từ -0,10° đến +0,10°.

5.2.7. Tạp chất liên quan: phương pháp sắc ký lỏng

Pha động:

Pha động A: acetonitril (TT).

Pha động B: Dung dịch tetrabutyl amoni hydrosulfat 0,34%.

Dung dịch thử: hòa tan 0,100 g chế phẩm trong methanol và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: pha loãng 5 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng methanol. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với methanol.

Dung dịch phân giải: hòa tan 2,5 mg ketoconazole chuẩn và 2,5 mg loperamid hydroclorid chuẩn trong methanol và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

- Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (10 cm x 4,6 mm) được nhồi octadecylsilyl silicagel dùng cho sắc ký (3 μm).

Tốc độ dòng: 2 ml/phút.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (phút)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	
0 → 10	5 → 50	95 → 50	Gradient tuyến tính
10 → 15	50	50	Đẳng dòng

- Cân bằng cột bằng acetonitrile ít nhất 30 phút và sau đó bằng hỗn hợp pha động A – pha động B (5 : 95) ít nhất 5 phút.
- Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sắc ký sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu bằng ít nhất 50% thang đo.

- Tiêm dung dịch phân giải. Với các điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của ketoconazol khoảng 6 phút và của loperamid hydroclorid khoảng 8 phút. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với ketoconazol và loperamid hydroclorid ít nhất là 15. Nếu cần, điều chỉnh nồng độ cuối của acetonitrile trong pha động hoặc chương trình thời gian của gradient dung môi tuyến tính.

- Tiêm lần lượt methanol làm mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5%). Bỏ qua pic mẫu trắng và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

5.2.8.Mất khối lượng do làm khô

1,000 g ketoconazol đem sấy ở nhiệt độ 100°C – 105°C, áp suất thường cho đến khi khối lượng không đổi. Khối lượng giảm đi không quá 0,5 %.

Tiến hành:

- Sấy cốc thủy tinh ở 105°C.
- Lấy ra để nguội (trong bình hút ẩm), đem cân cốc.
- Cân khoảng 1,000 g ketoconazol cho vào cốc thủy tinh đã được sấy khô và làm nguội ở trên.
- Đem sấy ở 100°C - 105°C, áp suất thường, đến khối lượng không đổi.
- Lấy ra để nguội đến nhiệt độ phòng trong bình hút ẩm, sau đó đem cân lại.

$$\text{Độ ẩm (\%)} = \frac{P_1 - P_2}{m} * 100$$

P₁: Khối lượng cốc và ketoconazole trước khi sấy (g)

P₂: Khối lượng cốc và ketoconazole sau khi sấy (g)

m: Khối lượng ketoconazole (g)

5.2.9. Kim loại nặng

Dùng 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phụ lục 9.4.8, phương pháp 4, ĐĐVN IV, dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10ppm để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

BÀI 6

HÓA CHẤT THUỐC THỬ- CHẤT ĐỐI CHIẾU

MỤC TIÊU

Sau khi học xong, học sinh, sinh viên phải thực hiện được :

1. Sử dụng hóa chất thuốc thử đúng mục đích
2. Sử dụng và bảo quản chất đối chiếu, môi trường kiểm vi sinh theo đúng quy định

NỘI DUNG CHÍNH

1. Dung dịch chuẩn độ

1.1. Định nghĩa: Dung dịch chuẩn độ là dung dịch có nồng độ chính xác, biết trước dùng trong phân tích định lượng thể tích.

Nồng độ của dung dịch chuẩn độ được biểu thị bằng:

- a. Nồng độ đương lượng (N): số đương lượng gam của chất tan trong 1000 ml dung dịch.
- b. Nồng độ mol (M): Số mol của chất tan trong 1000 ml dung dịch
- c. Tỷ số giữa nồng độ thực và nồng độ lý thuyết là hệ số hiệu chỉnh K , hệ số K nằm trong khoảng từ 0,970-1,030.

1.2. Các phương pháp pha dung dịch chuẩn độ

1.2.1. Pha chế từ dung dịch chuẩn độ gốc

1.2.2. Pha gần đúng rồi chuẩn hóa bằng chất chuẩn gốc hoặc bằng dung dịch chuẩn độ có hệ số k đã biết.

-Chất chuẩn độ gốc: các hóa chất tinh khiết phân tích dưới đây, sau khi làm khô trong những điều kiện chỉ dẫn, được dùng làm chất chuẩn gốc để xác định K của dung dịch chuẩn độ.

Ví dụ: kali dicromat ($K_2Cr_2O_7$): sấy ở $180^{\circ}C$ đến khối lượng không đổi

Kali hydrophthalat($C_8H_5O_4K$): sấy $110^{\circ}C$ đến khối lượng không đổi

Natri clorid($NaCl$): nung $300^{\circ}C$ đến khối lượng không đổi

Giải thích: "Sấy đến khối lượng không đổi " và "nung đến khối lượng không đổi" có nghĩa là hai lần cân liên tiếp không khác nhau quá 0,5 mg . Lần cân thứ hai tiến hành sau thời gian sấy hoặc nung thêm (thường 1 giờ là thích hợp) tùy theo tính chất và lượng cân.

1.2.2.1.Cách xác định hệ số K

- **Chuẩn hóa bằng chất chuẩn gốc** : Cân chính xác một lượng chất chuẩn gốc, hòa tan trong dung môi chỉ dẫn, chuẩn độ bằng dung dịch chuẩn độ mới pha, tính K theo công thức :

$$K = \frac{a}{T \cdot V} \quad (1)$$

a: lượng chất chuẩn độ gốc đã cân (g)

T: là độ chuẩn lý thuyết của chất chuẩn độ gốc (g/ml)

V: hệ số ml dung dịch chuẩn độ đã dùng.

- **Chuẩn hóa bằng dung dịch chuẩn độ có hệ số K, đã biết**

$$K = \frac{V_0 \cdot K_0 \cdot C_0}{V \cdot C} \quad (2)$$

C₀ : là nồng độ lý thuyết của dung dịch chuẩn độ dùng để chuẩn hóa

K₀ : là hệ số hiệu chỉnh của dung dịch chuẩn độ dùng để chuẩn hóa

V₀ : là số ml dung dịch chuẩn độ dùng để chuẩn hóa đã dùng

C: là nồng độ lý thuyết của dung dịch chuẩn độ cần pha

V: là số ml dung dịch chuẩn độ cần xác định hệ số K đã dùng.

Ví dụ: Dung dịch chuẩn độ Acid perclorid 0,1N

Tìm hệ số K:

***Chuẩn bị**

Chất chuẩn gốc: Kali hydrophthalat đã sấy ở nhiệt độ: 110⁰C đến khối lượng không đổi.

Acid acetic khan

Tím tinh thể (CT)

***Tiến hành:**

- Cân chính xác khoảng 0,35 g chất chuẩn gốc kali hydrophthalat hòa tan trong 50 ml acid acetic khan (TT) trong một bình nón nút mài, đun nóng nếu cần.

- Thêm 0,05ml dung dịch tím tinh thể(CT) và chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric đã điều chế cho đến khi chuyển màu từ tím sang xanh lơ.

- Tiến hành chuẩn độ song song một mẫu trắng.

Hệ số hiệu chỉnh được tính theo công thức (1) trong đó T= 0,02042 g/ml

Ghi lại nhiệt độ lúc chuẩn hoá. Nếu nhiệt độ khi định lượng khác với nhiệt độ lúc chuẩn hoá dung dịch, thể tích dung dịch chuẩn độ acid percloric được hiệu chỉnh lại theo biểu thức sau:

$$V_0 = V[1 + 0,0011(t_1 - t_2)]$$

Trong đó :

t_1 : là nhiệt độ lúc chuẩn hoá

t_2 : là nhiệt độ khi sử dụng để định lượng

V là thể tích dung dịch sử dụng khi định lượng

V_0 : là thể tích hiệu chỉnh.

Công thức (1)

$$K = \frac{a}{T \cdot V}$$

a: lượng chất chuẩn độ gốc đã cân, tính bằng gam

T: độ chuẩn lý thuyết của chất chuẩn độ gốc tính bằng g/ml

V: thể tích dung dịch chuẩn độ đã dùng, tính bằng ml

Hệ số K ở trong khoảng 0,970-1,030

Ghi chép vào phiếu pha chế dung dịch chuẩn độ và lưu hồ sơ (biểu mẫu kèm theo)

PHIẾU PHA CHẾ DUNG DỊCH CHUẨN ĐỘ

Tên dung dịch chuẩn độ :

Ngày	Nguồn gốc, số lô	Số lượng	Cách tiến hành	Kiểm tra hệ số K	Người pha	Người Kt

2. Chất chỉ thị

2.1. Định nghĩa: Chất chỉ thị là những chất có khả năng biến đổi màu hoặc tạo kết tủa hoặc phát quang hoặc gây ra một dấu hiệu nào đó ở lân cận điểm tương đương, nhờ vậy điểm tương đương được xác định.

2.2. Kiểm tra độ nhạy

Kiểm tra khả năng biến đổi màu hoặc tạo kết tủa của chất chỉ thị

Ví dụ: Chỉ thị methyl da cam

- **Cách pha:** Hòa tan 0,1 g methyl da cam trong 80 ml nước tinh khiết, thêm ethanol 96% vừa đủ 100 ml.

- **Kiểm tra độ nhạy:** Lấy 100 ml nước không có carbon dioxyd (TT). Thêm 0,1 ml dung dịch da cam methyl (TT) dung dịch có màu vàng. Khi thêm không qua 0,1 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1N(CĐ), màu phải chuyển sang đỏ.

Ghi chép vào phiếu kiểm tra độ nhạy chất chỉ thị và lưu hồ sơ (biểu mẫu kèm theo)

PHIẾU KIỂM TRA ĐỘ NHẠY CHẤT CHỈ THỊ

Tên chỉ thị:.....

Ngày	Số lượng	Cách pha	Kiểm tra độ nhạy	Người pha	Người Kt

3.THUỐC THỬ

3.1. Bảo quản : Hoá chất thuốc thử cần phải được bảo quản trong điều kiện môi trường có kiểm soát.

Có thiết bị thông thoáng.

Có tủ, kệ thích hợp, bố trí ngăn nắp, tiện dùng.

Phân loại, sắp xếp hoá chất thuốc thử cần được bảo quản ở nhiệt độ thích hợp:

- + Nhiệt độ phòng: 15-30⁰C
- + Bảo quản mát: 8-15⁰C
- + Bảo quản trong tủ lạnh: 2-8⁰C
- + Bảo quản lạnh: ≤ 8⁰C
- + Bảo quản đông lạnh: -20 đến -10⁰C

3.2.Pha chế- bảo quản

Thao tác đúng quy trình (theo dược điển, tài liệu hướng dẫn).

- + Dùng đúng loại hoá chất thành phần.
- + Nên pha một cơ số nhỏ, sử dụng trong thời gian ngắn.
- + Phân nhóm để định kỳ pha một loạt, tiện việc kiểm soát.
- + Bảo quản theo quy định từng loại.

3.3. Cấp phát-sử dụng

- + Không dùng hoá chất thuốc thử hết hạn.
- + Không dùng hoá chất đã thay đổi thể trạng như: vón cục, đông đặc, chảy lỏng, biến màu.
- + Ghi ngày mở nắp chai để theo dõi bảo quản.

- + Kiểm soát, thử nghiệm trước khi dùng.
- + Hoá chất quá cũ (không xác định hạn dùng) nhưng nếu cảm quan còn “đạt” xử lý.
- + Kiểm tra một số chỉ tiêu.
- + Ghi chú trên nhãn.
- + Lưu ý tới kết quả kiểm nghiệm.
- + Không dùng nếu không thể kiểm tra lại chất lượng.

3.3. Quản lý hoá chất thuốc thử

- + Định kỳ kiểm kê.
- + Thường xuyên kiểm soát bằng cảm quan.
- + Định kỳ kiểm tra thay thế kịp thời.
- + Sử dụng dụng cụ lấy thuốc thử thích hợp và đảm bảo chất lượng.
- + Thao tác đúng cách.
- + Thiết lập sổ quản lý hoá chất thuốc thử.

* Phân loại, lập danh mục hoá chất- thuốc thử-môi trường.

- Danh mục hoá chất sử dụng, phiếu theo dõi nhập, xuất.
- Danh mục chất chỉ thị, phiếu theo dõi nhập, xuất.
- Danh mục dung môi hữu cơ, phiếu theo dõi nhập, xuất.
- Danh mục thuốc thử pha chế.
- Danh mục các dung dịch thuốc thử, phiếu pha chế thuốc thử.
- Danh mục các dung dịch chỉ thị, phiếu pha chế dung dịch chỉ thị.
- Danh mục các dung dịch đệm:
- Danh mục dung dịch chuẩn độ

3.4.Hạn dùng thuốc thử

- + Xác định hạn dùng cho thuốc thử phải dựa vào kết quả thực nghiệm
- + Thực hiện khảo sát trong một thời gian xác định, ghi chép lập hồ sơ nhận xét “độ ổn định”
- + Kiểm tra lại hệ số k đối với dung dịch chuẩn độ trước khi dùng.
- + Kiểm tra định kỳ thuốc thử thông thường.

3.5. Nhãn thuốc thử

- + Thực hiện nhãn thuốc thử đúng quy định.
- + Nhãn chính bao gồm: Tên đơn vị, loại thuốc thử, tên hoạt chất (công thức) & nồng độ, dung môi, công thức (nếu có).
- + Nhãn phụ: Hệ số k (nếu có), ngày pha, hạn dùng, bảo quản.

- + Làm đơn giản để bóc thay mỗi lần pha mới.
- + Dùng thuật ngữ đúng theo Dược điển VN IV

Ghi chép vào phiếu kiểm pha chế thuốc thử và lưu hồ sơ (biểu mẫu kèm theo)

PHIẾU PHA CHẾ THUỐC THỬ

Tên thuốc thử:.....

Ngày	Số lượng	Cách pha	Nồng độ	Người pha	Người Kt

4. CHẤT ĐỐI CHIẾU

4.1. Định nghĩa: Chất đối chiếu là những nguyên liệu đồng nhất đã được chuẩn mực , dùng cho phép thử hóa lý, vi sinh, trong đó tính chất của chúng được đối chiếu với sản phẩm thử nghiệm và mức độ tinh khiết của chất đối chiếu phải đáp ứng mục đích sử dụng

4.2. Các chất đối chiếu hiện có:

- + Chất đối chiếu WHO
- + Chất đối chiếu Châu Âu
- + Chất đối chiếu Anh
- + Chất đối chiếu Mỹ
- + Chất đối chiếu Asian

4.3. Mục đích sử dụng các chất đối chiếu

- + Định tính: Phổ hồng ngoại, quang phổ, sắc ký lớp mỏng
- + Thử tạp chất liên quan: sắc ký lớp mỏng, quang phổ, sắc ký lỏng hiệu năng cao, sắc ký khí
- + Định lượng: Quang phổ, sắc ký lỏng hiệu năng cao, vi sinh

4.4. Mục đích yêu cầu chất đối chiếu: Định tính, định lượng

Các chỉ tiêu:

- * Định tính
- * Thử độ tinh khiết
- * Tạp chất liên quan
- * Nước

* Định lượng

4.5. Bảo quản: bảo quản trong điều kiện tối ưu (nhiệt độ , độ ẩm)

Ghi chép vào phiếu xuất nhập chất đối chiếu và lưu hồ sơ (biểu mẫu kèm theo)

PHIẾU XUẤT NHẬP CHẤT CHUẨN ĐỐI CHIẾU

Tên chất chuẩn đối chiếu:.....

Ngày tháng	Số lượng		Ghi chú
	Nhập	Xuất	

CHÚ Ý

- Dung dịch chuẩn độ cần phải kiểm tra hệ số dung dịch chuẩn độ
- Chất chỉ thị phải kiểm tra độ nhạy
- Thuốc thử phải theo dõi hạn dùng

BÀI 7

THIẾT BỊ VÀ DỤNG CỤ THỦY TINH CHÍNH XÁC PHÒNG KIỂM NGHIỆM

MỤC TIÊU

Sau khi học xong, học sinh, sinh viên phải trình bày được :

1. Sử dụng và hiệu chuẩn được máy đo pH
2. Sử dụng thành thạo các dụng cụ thủy tinh trong phòng thí nghiệm theo SOP đã ban hành

NỘI DUNG CHÍNH

1. Nguyên tắc chung

- Phải được huấn luyện trước khi sử dụng thiết bị
- Trước mỗi thiết bị phải có hướng dẫn sử dụng
- Thiết bị phải được hiệu chuẩn, kiểm định đúng định kỳ
- Phải vệ sinh thiết bị sau khi sử dụng xong
- Dụng cụ thủy tinh sau khi sử dụng phải vệ sinh sạch sẽ để khô
- Phải kiểm tra dụng cụ sau khi rửa
- Hiệu chuẩn dụng cụ thủy tinh theo đúng định kỳ

2. Một số SOP dẫn sử dụng – hiệu chuẩn thiết bị của công ty Dược Phương Nam

2.1. Hướng dẫn sử dụng máy đo pH

1. Mục đích yêu cầu

Hướng dẫn sử dụng máy đo pH Thermo Orion - Mỹ.

2. Phạm vi áp dụng

Phòng kiểm tra chất lượng.

3. Trách nhiệm

Nhân viên kiểm nghiệm phải thực hiện đúng theo hướng dẫn đã quy định.

Trưởng phòng Kiểm tra chất lượng có trách nhiệm theo dõi, kiểm tra đảm bảo quy trình được thực hiện.

4. Nội dung quy trình :

- Mở máy bằng cách ấn phím **POWER**.
- Nhúng điện cực vào **pH chuẩn 7** ngập khoảng 2 cm.

- Ấn phím **2nd**, sau đó ấn phím **CAL**. Khi chữ **READY** xuất hiện đồng thời màn hình nhấp nháy.
- Ấn phím **YES** để chấp nhận giá trị này. Khi đó trên màn hình xuất hiện chữ **P2**.
- Chuyển điện cực sang cốc nước để rửa và lau khô rồi nhúng điện cực vào **pH chuẩn 4** (nếu dung dịch đo ở vùng acid). Máy tự động ghi nhận giá trị này, chữ **READY** xuất hiện và màn hình nhấp nháy, bấm phím **YES** để chấp nhận giá trị này.
 - Ấn phím **Measure (Print)** đang ở chế độ đo.
 - Rửa bằng nước cất rồi đo dung dịch.
 - Đo xong, tắt máy bằng cách ấn phím **POWER**.

5. Vệ sinh :

Sau khi đo xong, rửa điện cực bằng nước cất nhiều lần cho thật sạch, làm khô điện cực bằng khăn giấy mềm (tránh chà mạnh vào đầu điện cực), ngâm điện cực trong dung dịch KCl 3M sao cho dung dịch ngập qua đầu điện cực. Lau chùi máy thật sạch.

2.2. Hướng dẫn hiệu chuẩn máy đo pH

1. Mục đích

Hướng dẫn hiệu chuẩn máy đo pH, đảm bảo thiết bị hoạt động tốt, cho kết quả chính xác.

2. Phạm vi áp dụng

Phòng Kiểm tra chất lượng.

3. Trách nhiệm

Nhân viên Phòng kiểm nghiệm tiến hành hiệu chuẩn thiết bị đúng theo quy trình.

Trưởng phòng Kiểm tra chất lượng có trách nhiệm theo dõi, kiểm tra .

4. Nội dung

4.1. Phương tiện hiệu chuẩn

- Dung dịch đệm chuẩn pH 4, pH 7.
- Điện cực đạt yêu cầu.

4.2. Phương pháp hiệu chuẩn

- Phương pháp so sánh.

4.3. Tiến hành

4.3.1. Xác định hiệu suất của điện cực

- Thực hiện hiệu chuẩn lần lượt đối với dung dịch đệm chuẩn pH 7, pH 4 (theo hướng dẫn sử dụng máy).
- Ghi lại giá trị Slope sau khi hiệu chuẩn.
- Hiệu suất của điện cực được đánh giá theo bảng sau:

Giá trị Slope	Đánh giá
> 100%	Cần kiểm tra lại các dung dịch đệm chuẩn
90 - 100%	Điện cực hoạt động tốt
85 - 90%	Cần phải rửa lại điện cực
< 85%	Điện cực phải được phục hồi lại hay thay điện cực mới

4.3.2. Độ ổn định

- Đo giá trị pH của dung dịch đệm bất kỳ tại nhiệt độ phòng, để yên khoảng 15 phút, máy phải có số chỉ trên màn hình ổn định theo thời gian.

4.3.3. Độ đúng

- Thang đo pH

Sử dụng các dung dịch đệm chuẩn, máy phải cho số chỉ đúng với nhãn ghi của các dung dịch đệm chuẩn (Tiến hành đo 3 lần, sau đó lấy giá trị trung bình).

Dung dịch đệm chuẩn	Giá trị pH đọc được trên màn hình	Độ chênh lệch
pH 4	3,95 - 4,05	± 0,05
pH 7	6,95 - 7,05	± 0,05

Yêu cầu: độ chênh lệch phải nằm trong giới hạn cho phép.

4.3.4. Độ chính xác

- Tiến hành đo pH của dung dịch đệm chuẩn bất kỳ ở nhiệt độ phòng.
- Sau 6 lần đo, tính RSD.
- Yêu cầu: $RSD \leq 2\%$.

4.3.5. Vệ sinh máy

- Rửa sạch điện cực bằng tia nước tinh khiết, thấm khô bằng giấy mềm, sau đó nhúng vào dung dịch bảo quản.
- Lau sạch máy bằng khăn vải mềm khô hay giấy mềm.

4.3.6. Chu kì hiệu chuẩn

- Điện cực: kiểm tra trước khi đo pH.
- Toàn bộ máy: 1 năm 1 lần.

5. Biểu mẫu ghi máy đo pH

- Phiếu hiệu chuẩn

PHIẾU KẾT QUẢ HIỆU CHUẨN

Tên thiết bị: Máy đo pH.

Stt	Nội dung	Yêu cầu	Kết quả	Kết luận
01	Xác định hiệu suất của điện cực	$90\% \leq \text{Giá trị Slope} \leq 100\%$		
02	Độ ổn định	Chỉ số pH phải ổn định theo thời gian		
03	Độ đúng	pH 7 : $\pm 0,05$	Giá trị đo lần 1 : Giá trị đo lần 2 : Giá trị đo lần 3 : Giá trị trung bình :	
		pH 4 : $\pm 0,05$	Giá trị đo lần 1: Giá trị đo lần 2 : Giá trị đo lần 3 : Giá trị trung bình :	
04	Độ chính xác	$RSD \leq 2\%$	Giá trị đo lần 1: Giá trị đo lần 2: Giá trị đo lần 3: Giá trị đo lần 4: Giá trị đo lần 5: Giá trị đo lần 6: RSD =	

3. Dụng cụ thủy tinh chính xác

3.1. Cách xử lý dụng cụ thủy tinh trước và sau khi thí nghiệm

3.1.1. Đối với ống nghiệm, cốc thủy tinh, đĩa thủy tinh, chai lọ

- Rửa bên ngoài, bên trong bằng nước thường
- Rửa bên ngoài, bên trong bằng dung dịch tẩy rửa (dùng cây cọ)
- Rửa sạch nước dung dịch tẩy rửa
- Tráng lại bằng nước cất
- Vẩy cho ráo nước, xếp vào mâm sạch, khô đưa vào tủ sấy

3.1.2. Pipet, ống nhỏ giọt, buret

- Ngâm dung dịch tẩy rửa từ 5 đến 10 phút
- Rửa lại bằng nước thường

- Tráng lại bằng cát
- Để cho khô, sử dụng tiếp

3.1.3. Tùy theo dụng cụ chứa chất gì thì dùng dung môi thích hợp để hòa tan chúng.

Ví dụ: ống nghiệm chứa hydroxyd sắt thì nên rửa bằng HCl đặc, sau đó tiến hành rửa các công đoạn ở mục 1.1 hay mục 1.2

Trường hợp sử dụng rửa a theo mục a, b không hiệu quả thì làm như sau:

Cách 1:

Dùng dung dịch rửa $\text{KMnO}_4 + \text{NaOH}$ (5 g KMnO_4 hòa tan trong 100 ml NaOH 10% , đun nóng), dung dịch rửa có màu xanh lục có thể dùng lại nhiều lần

Cách 2:

Dùng dung dịch rửa là hỗn hợp sulfocromic

Hòa tan 15 g $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ trong 100 ml nước nóng đựng trong cốc chịu nhiệt. Để nguội, rồi thêm từ từ 100 ml dung dịch H_2SO_4 đặc. Dung dịch rửa có màu nâu thẫm. Khi thấy dung dịch rửa có màu sáng dần thì phải thay dung dịch mới.

Lưu ý: Đối với dung dịch rửa ở cách 1, cách 2 có tác dụng phá hủy bình thủy tinh nên tránh ngâm quá lâu.

3.2. Cách sử dụng

3.2.1. Ống đong

- Chọn ống đong tương ứng với thể tích cần đong
- Đặt ống đong trên mặt phẳng nằm ngang
- Rót dung dịch cần đong vào ống đong(cốc, đĩa)
- Đến vạch cần đong, đọc thể tích mắt ngang với vạch cần đong
 - + Đối với chất lỏng không màu, đọc vạch của dụng cụ đong ngang với vòm khum dưới của mặt thoáng chất lỏng.
 - + Đối với chất lỏng có màu, đọc vạch ống đong ngang với mặt thoáng chất lỏng.
 - + Đối với chất lỏng không dính ướt(thủy ngân) đọc vạch ống đong ngang với vòm khum trên của mặt thoáng chất lỏng.

3.2.2. Ống đếm giọt chuẩn

- Lấy dung dịch bằng cách đếm giọt phải lấy từ cốc, không lấy trực tiếp trong chai.
- Khi nhỏ dung dịch, cầm ống thẳng đứng.
- Bóp từ từ ống cao su để giọt trước rơi xuống rồi đến giọt sau

3.2.3. Cách quan sát trong ống nghiệm

Phải có đủ ánh sáng, tốt nhất là ánh sáng tự nhiên hoặc ánh sáng đèn neon trên nền một bản trắng (giấy trắng, bản sứ trắng).

3.2.4. Cách ly tâm để tách kết tủa ra khỏi dung dịch

Khi sử dụng máy ly tâm cần nghiêm ngặt tuân thủ những qui tắc sau:

- Kiểm tra lại độ vững chắc của máy, không để máy bị rung hay bị va chạm khi quay.
- Chiều cao ống nghiệm phải phù hợp với kích thước của chỗ để ống nghiệm
- Luôn phải có hai ống nghiệm đặt ở vị trí đối xứng nhau trên máy và chứa những lượng dung dịch tương đương.
- Phải chờ ngừng hẳn mới lấy ống nghiệm ra.

3.2.5. Cách đun nóng dung dịch trong ống nghiệm

Có thể đun nóng bằng biện pháp sau:

- Đặt ống nghiệm vào bình thủy. Cách này an toàn nhất. Đặc biệt khi dung dịch có kết tủa.
- Đun trực tiếp trên đèn cồn: nghiêng ống nghiệm, di chuyển toàn chiều dài ống nghiệm trên ngọn lửa cho thủy tinh dẫn đều, không bị vỡ. Sau đó hướng ngọn lửa vào phần chứa dung dịch, phần trên trước, phần dưới sau để tránh bắn dung dịch.

Tuyệt đối không đun nóng ở ngay dưới đáy ống nghiệm. Khi đun cần luân chuyển vị trí đốt nóng, nhưng phải giữ sao cho phần trên nóng hơn phần dưới.

Chú ý cần lắc đều dung dịch.

Cần tránh hướng miệng ống nghiệm về phía người bên cạnh.

3.3 Một số SOP hướng dẫn rửa và kiểm tra dụng cụ thủy tinh

3.3.1. Hướng dẫn rửa dụng cụ thủy tinh

1. Mục đích

Nhằm đảm bảo dụng cụ thủy tinh sau khi rửa phải sạch.

2. Phạm vi áp dụng

Phòng Kiểm tra chất lượng.

3. Trách nhiệm

Nhân viên kiểm nghiệm có nhiệm vụ thực hiện đúng theo hướng dẫn

Trưởng phòng Kiểm tra chất lượng có trách nhiệm theo dõi, kiểm tra đảm bảo quy trình được thực hiện.

4. Nội dung

- Tráng dụng cụ thủy tinh bằng nước máy.
- Rửa lại bằng xà bông.
- Rửa sạch xà bông bằng nước máy (nhiều lần cho sạch).
- Tráng lại dụng cụ bằng nước cất.
- Để dụng cụ thủy tinh theo đúng chỗ quy định và khô tự nhiên.
- Kiểm tra dụng cụ thủy tinh rửa đã sạch chưa theo QC/HD/015

3.3.2. Hướng dẫn kiểm tra dụng cụ thủy tinh sau khi rửa

1. Mục đích

Nhằm đảm bảo dụng cụ sạch trước khi sử dụng

2. Phạm vi áp dụng

Phòng Kiểm tra chất lượng.

3. Trách nhiệm

Nhân viên kiểm nghiệm có nhiệm vụ thực hiện đúng theo hướng dẫn.

Trưởng phòng Kiểm tra chất lượng có trách nhiệm theo dõi, kiểm tra đảm bảo quy trình được thực hiện.

4. Nội dung

- Dùng mắt thường kiểm tra xem dụng cụ đã sạch chưa.
- Lấy một dụng cụ thủy tinh bất kỳ, chọn những dụng cụ nào có khả năng nhiễm bẩn nhất (thường là pipet) để tiến hành kiểm tra.
- Đổ nước RO vào dụng cụ đến vạch quy định rồi thu nước rửa vào bình tam giác và tiến hành kiểm tra ion Cl^- , NaOH.
- Kiểm tra ion Cl^- bằng dung dịch AgNO_3 10%.
- Kiểm tra NaOH dư bằng H_2SO_4 1N với chỉ thị phenolphthalein.
- Ghi lại kết quả kiểm tra.

3.3.3. Hướng dẫn hiệu chuẩn dụng cụ thủy tinh

1. Mục đích

Hướng dẫn hiệu chuẩn pipet và bình định mức .

2. Phạm vi áp dụng

Phòng Kiểm tra chất lượng.

3. Trách nhiệm

Nhân viên kiểm nghiệm có nhiệm vụ thực hiện đúng theo hướng dẫn

Trưởng phòng Kiểm tra chất lượng có trách nhiệm theo dõi, kiểm tra đảm bảo quy trình được thực hiện.

4. Hiệu chuẩn dụng cụ

4.1. Hiệu chuẩn pipet

- Chuẩn bị nước cất đun sôi để nguội
- Kiểm tra pipet đã khô chưa
- Đo nhiệt độ của nước
- Dùng Pipet hút nước đến vạch đánh dấu thể tích
- Nhả nước xuống cốc đã được trừ bì ở cân
- Tiến hành làm thêm 5 lần nữa
- Ghi vào phiếu hiệu chuẩn dụng cụ thủy tinh
- Tiến hành xử lý số liệu
- Đọc giá trị trung bình của thể tích nước cất trên bảng số liệu

- Tính độ đúng theo công thức:

$$A\% = (V_o - V_{tb}) \times 100 / V_o$$

V_o : Thể tích ghi trên pipet

V_{tb} : Thể tích trung bình của pipet sau 6 lần

- Tính độ lệch chuẩn theo công thức:

$$CV = SD \times 100 / V$$

Yêu cầu: hệ số CV không quá 2 %

- Tiêu chuẩn hiệu chuẩn pipet :

Thể tích (ml)	1	2	5	10	25
Dung sai (ml)	0,006	0,006	0,01	0,02	0,03
Dung sai (%)	0,6	0,3	0,2	0,2	0,12

4.2. Hiệu chuẩn bình định mức :

- Chuẩn bị nước cất đun sôi để nguội
- Rửa sạch và làm khô hoàn toàn bình định mức
- Cân bình định mức rỗng chính xác
- Đổ đầy nước cất đun sôi để nguội vào bình định mức đã được trừ bì cho tới vạch quy định (phần cổ bình phía trên mực nước phải khô).
- Đo nhiệt độ của nước
- Tra bảng để tìm yếu tố hiệu chỉnh cho nhiệt độ của nước.
- Tính thể tích nước trong bình định mức
- Tiến hành làm như trên 5 lần nữa
- Loại các giá trị bất thường của dãy số liệu thể tích thực của nước cất
- Tiến hành xử lý số liệu
- Ghi vào phiếu hiệu chuẩn dụng cụ thủy tinh
- Đọc giá trị trung bình của thể tích nước cất trên bảng số liệu
- Tính độ đúng theo công thức:

$$A\% = (V_o - V_{tb}) \times 100 \% / V_o$$

V_o : Thể tích ghi trên bình định mức (ml)

V_{tb} : Thể tích trung bình của bình định mức sau 6 lần

- Tính độ chính xác

$$CV = SD \times 100 \% / V_{tb}$$

➤ Tiêu chuẩn hiệu chuẩn bình định mức:

Thể tích (ml)	10	25	50	100	250	500	1000
Dung sai (ml)	0,02	0,03	0,05	0,08	0,12	0,15	0,3
Dung sai (%)	0,2	0,12	0,1	0,08	0,05	0,03	0,03

4.3. Hiệu chuẩn buret

4.3.1. Tiến hành:

- Chuẩn bị nước cất đun sôi để nguội
- Đo nhiệt độ của nước
- Gắn buret vào giá đỡ theo vị trí thẳng đứng. Đổ đầy buret quá vạch 0 bằng một lượng nước cất đun sôi để nguội.
- Điều chỉnh mực nước về vạch 0. Lấy giọt nước dư ở đầu buret bằng cách chạm đầu buret vào thành một cốc có mở.
- Cân chính xác một bình nón sạch, khô, có nút đậy.
- Mở buret cho nước chảy vào bình nón đã cân bì, đậy kín nút tránh bay hơi, chờ 30 giây và ghi khối lượng (chú ý không chạm tay vào bình) .
- Tra bảng để tìm yếu tố hiệu chỉnh cho nhiệt độ của nước.
- Tính thể tích nước trong bình định mức
- Tiến hành làm như trên 5 lần nữa
- Loại các giá trị bất thường của dãy số liệu thể tích thực của nước cất
- Tiến hành xử lý số liệu
- Ghi vào phiếu hiệu chuẩn dụng cụ thủy tinh
- Đọc giá trị trung bình của thể tích nước cất trên bảng số liệu
- Tính độ đúng theo công thức:

$$A\% = (V_o - V_{tb}) \times 100 \% / V_o$$

V_o : Thể tích ghi trên bình định mức (ml)

V_{tb} : Thể tích trung bình của bình định mức sau 6 lần

- Tính độ chính xác

$$CV = SD \times 100 \% / V_{tb}$$

➤ Tiêu chuẩn hiệu chuẩn buret:

Thể tích (ml)	10	25	50
Dung sai (ml)	0,02	0,03	0,05
Dung sai (%)	0,2	0,12	0,1

4. Biểu mẫu

- Phiếu hiệu chuẩn dụng cụ thủy tinh
- Bảng thể tích riêng của nước.

PHIẾU HIỆU CHUẨN DỤNG CỤ THỦY TINH

Tên dụng cụ:

1. Thông số kỹ thuật:

- Thể tích tối đa V_0 :

- Giới hạn sai số cho phép: \pm

2. Hư hỏng

Không

Dấu hiệu:

3. Nhiệt độ nước

4. Cân : Ngày hiệu chuẩn cân:

5. Công thức tính

$$V_{thật} = W / d$$

Stt	Giá trị cân W (g)	d (khối lượng riêng của nước g/ ml)	$V_{thật}$ (ml)
1			
2			
3			
4			

5			
6			
TB			

Độ đúng $A\% = [(V_0 - V_{tb}) * 100] / V_0 = \dots\dots\dots$

Hệ số CV $\% = (SD * 100) / V_{tb} = \dots\dots\dots$

+ **Kết luận**

Đạt

Không đạt

năm.....

Ngày.... tháng ...

Người kiểm tra

Người thực hiện

BÀI 8

THẨM ĐỊNH

MỤC TIÊU

Sau khi học xong, học sinh, sinh viên phải trình bày được :

1. Mục đích của việc thẩm định ?
2. Phân biệt các loại hình thẩm định ?
3. Các bước của công việc thẩm định ?

NỘI DUNG CHÍNH

1. Khái niệm thẩm định

Thẩm định là sự áp dụng nguyên tắc khoa học và thống kê để thiết lập những chứng cứ bằng tài liệu, đảm bảo ở mức độ cao rằng quá trình sản xuất cho ra những sản phẩm đạt chất lượng mong muốn một cách ổn định.

2. Thẩm định là một phần thiết yếu trong GMP

Giảm bớt công việc kiểm nghiệm nguyên liệu, bán thành phẩm và thành phẩm

Cải thiện vấn đề đảm bảo chất lượng và giảm giá thành nhờ sự tối ưu hóa quy trình

Tăng cường hiệu quả đồng thời giải quyết sự cố nhanh chóng

Tạo điều kiện cho việc kiểm tra và bảo trì hệ thống tốt hơn

Rút ngắn thời gian ban đầu giúp hạ thấp chi phí

3. Những trường hợp cần các hoạt động thẩm định

Thẩm định ban đầu (khi xây dựng nhà máy mới)

Thẩm định lại (khi có sự thay đổi đáng kể)

Thẩm định đột xuất (khi có sự cố không mong muốn)

4. Loại hình thẩm định

Kiểm định(thiết bị, dụng cụ): thiết bị phân tích, thiết bị đo lường, thiết bị chỉ thị

Thẩm định (quy trình, môi trường sản xuất): sản xuất, kiểm nghiệm, thao tác chuẩn, không khí, bề mặt.

Đánh giá(thiết bị sản xuất): thiết bị, lắp đặt , vận hành, hiệu năng

5. Trình tự của việc thẩm định

5.1. Kế hoạch thẩm định gốc

1. Mục đích:

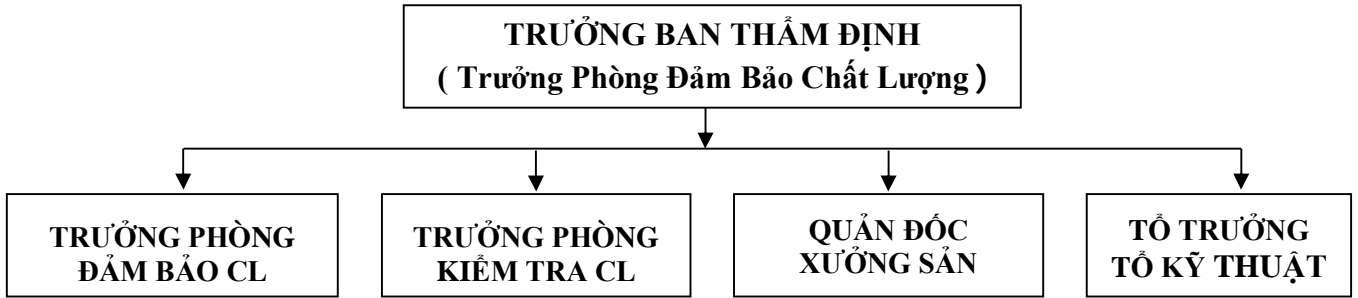
Lên kế hoạch thẩm định nhà máy sản xuất thuốc kem, gel và dung dịch bôi ngoài da theo tiêu chuẩn GMP – WHO sau khi xây dựng và lắp đặt trang thiết bị cho dây chuyền sản xuất, phòng kiểm nghiệm và kho nhằm chuẩn bị cho việc đăng ký xét duyệt GMP, GLP, GSP theo khuyến cáo của tổ chức y tế thế giới WHO bao gồm các hoạt động thẩm định theo trình tự sau:

- Thẩm định xây dựng nhà xưởng – phòng kiểm nghiệm – kho.
- Thẩm định và hiệu chuẩn trang thiết bị kiểm nghiệm – đo lường.
- Thẩm định các hệ thống tiện ích:
 - + Hệ thống cung cấp điện công nghiệp và chiếu sáng.
 - + Hệ thống xử lý không khí HVAC và môi trường sản xuất.
 - + Hệ thống xử lý và phân phối nước tinh khiết.
 - + Hệ thống cung cấp nước sinh hoạt và nước thải.
 - + Hệ thống xử lý và cung cấp khí nén.
 - + Hệ thống PCCC và thông tin liên lạc.
- Thẩm định phương pháp phân tích.
- Thẩm định máy móc, thiết bị của dây chuyền sản xuất.
- Thẩm định qui trình xử lý bao bì cấp 1
- Thẩm định qui trình sản xuất.
- Thẩm định qui trình vệ sinh thiết bị.

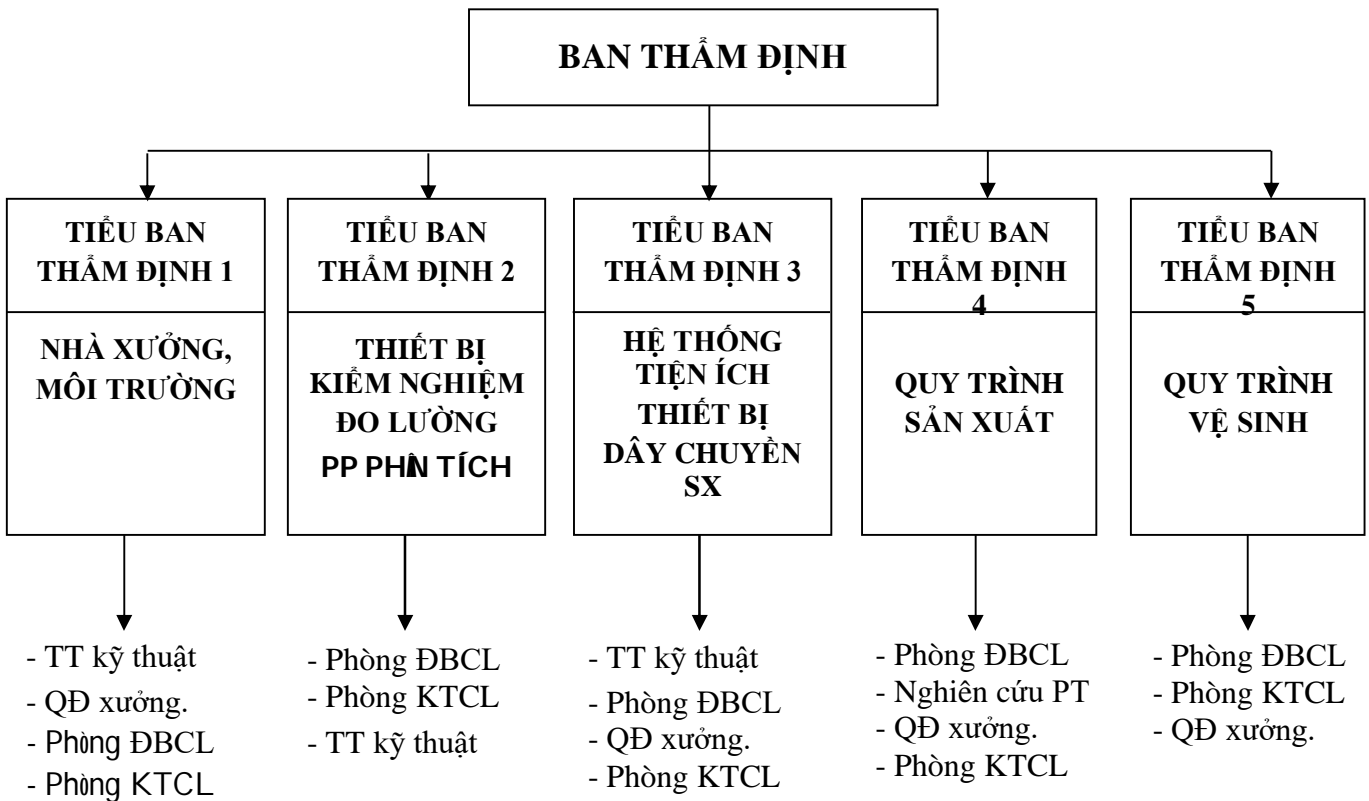
2. Đối tượng thực hiện:

Ban thẩm định gồm trưởng ban và các thành viên theo sơ đồ tổ chức mục 2.1

2.1 Sơ đồ tổ chức ban thẩm định:.



2.2 Ban thẩm định hoạt động theo sơ đồ sau:



- Quyết định thành lập và bổ nhiệm ban thẩm định phải được giám đốc phê chuẩn bằng văn bản có chữ ký của các nhân sự liên quan trước khi phổ biến và thực hiện hoạt động thẩm định

2.3 Nhiệm vụ:

Ban thẩm định :

Phê duyệt qui trình, đề cương thẩm định và báo cáo thẩm định.

Phê chuẩn trách nhiệm và cơ cấu tổ chức các tiểu ban thẩm định.

Tiêu ban thẩm định :

Chịu trách nhiệm trực tiếp về thẩm định liên quan đến chuyên môn của mình.

Xây dựng kế hoạch và tiến độ thẩm định.

Soạn thảo các SOP và đề nghị các chương trình đào tạo liên quan. Ví dụ: các qui trình

vận hành, bảo trì, vệ sinh thiết bị, hệ thống tiện ích.

Thiết lập đề cương thẩm định và trình ban thẩm định phê duyệt.

Tiến hành thẩm định.

Báo cáo kết quả về ban thẩm định phê duyệt các kết quả.

Sắp xếp và lưu trữ hồ sơ thẩm định.

Trưởng nhóm Phòng ban	TĐ Thiết bị, NX, HT tiện ích	TĐ Quy trình phân tích	TĐ Quy trình sản xuất	TĐ Quy trình vệ sinh	TĐ Quy trình xử lý bao bì
Tổ kỹ thuật	×				
Phòng Kiểm tra chất lượng		×			
Tổ nghiên cứu phát triển			×		
Xưởng sản xuất				×	×

Những phần đánh dấu “×” là trưởng bộ phận thẩm định.

Ghi chú: Những thẩm định nhờ dịch vụ bên ngoài thực hiện thì thuộc lĩnh vực chuyên môn nào thì trưởng bộ đó trực tiếp chịu trách nhiệm báo cáo.

3. Phạm vi áp dụng:

Xưởng sản xuất.

Phòng Kiểm tra chất lượng.

Kho.

Kỹ thuật bảo trì.

4. Nội dung thẩm định:

4.1. Thẩm định nhà xưởng:

Đánh giá thiết kế.

Xây dựng cơ bản.

Hệ thống thoát nước.

4.2. Thẩm định hệ thống HVAC: (Kèm theo phụ lục 1 và 2)

Đánh giá thiết kế theo hợp đồng.

Đánh giá lắp đặt.

Đánh giá vận hành.

Đánh giá hiệu năng.

4.3.Thẩm định môi trường sản xuất:

Thông số thẩm định gồm có: nhiệt độ - độ ẩm, độ chiếu sáng, độ bụi, số lần trao đổi không khí, chênh lệch áp suất, Vi sinh ở trạng thái tĩnh và động.

4.4 Thẩm định hệ thống nước tinh khiết:

Đánh giá gồm : thiết kế theo hợp đồng, lắp đặt, vận hành và hiệu năng

Đánh giá hiệu năng gồm các chỉ tiêu: hóa lý , độ dẫn điện, vi sinh theo ĐDVN IV

4.5 Thẩm định hệ thống khí nén:

Đánh giá lắp đặt, vận hành và hiệu năng

Đánh giá hiệu năng gồm các chỉ tiêu: Điểm đọng sương, Hàm lượng dầu, Giới hạn bụi,

Giới hạn vi sinh.

4.6 Thẩm định hệ thống nước thải:

Đánh giá thiết kế xây dựng, vận hành và hiệu năng

- Kết quả phân tích nước thải theo tiêu chuẩn VN: loại B

4.7. Thẩm định thiết bị kiểm nghiệm – đo lường: danh sách đính kèm (phụ lục 3)

Hiệu chuẩn dụng cụ thủy tinh.

Đánh giá hợp đồng mua thiết bị.

Đánh giá lắp đặt thiết bị.

Đánh giá vận hành thiết bị.

Hiệu chuẩn thiết bị phân tích quang phổ UV-vis, pH kế, cân, tủ cấy, tủ ẩm, tủ hấp.

4.8 Thẩm định phương pháp phân tích:

- Thẩm định độ lặp lại.

- Thẩm định độ đúng.

- Khoảng tuyến tính.

4.9 Thẩm định thiết bị sản xuất: danh sách đính kèm (phụ lục 4)

Đánh giá thiết kế theo hợp đồng.

Đánh giá lắp đặt thiết bị sản xuất.

- Máy khuấy kem

- Máy đóng kem.

- Máy ép thuốc gói.

Đánh giá vận hành - hiệu năng.

- Máy khuấy kem
- Máy đóng kem.
- Máy ép thuốc gói.

4.10 Thẩm định quy trình sản xuất:

- Phải xây dựng đề cương thẩm định quy trình sản xuất cho từng sản phẩm.
- Nội dung đề cương thẩm định bao gồm:
 - Mô tả quy trình sản xuất bao gồm: công thức, tóm tắt quy trình, các giai đoạn trọng yếu. Nêu các thông số kiểm soát trong quá trình.
 - Danh sách thiết bị tham gia sản xuất và kiểm nghiệm.
 - Thiết lập các thông số chủ yếu kiểm soát trong quá trình và đánh giá nguy cơ.
 - Phải quy định số lượng mẫu thử và sơ đồ lấy mẫu trong từng công đoạn sản xuất.
 - Các thông số kỹ thuật trong quá trình thẩm định phải thiết lập thành hồ sơ.
 - Các báo cáo thẩm định phải ghi rõ kết luận đạt hoặc không đạt.

4.11 Thẩm định quy trình xử lý bao bì cấp 1:

Thẩm định tạp chất cơ học

Thẩm định vi sinh (theo chỉ tiêu thiết bị sạch môi trường cấp D)

4.12 Thẩm định quy trình làm vệ sinh:

Thẩm định quy trình làm vệ sinh nhà xưởng.

Thẩm định quy trình vệ sinh thiết bị sản xuất.

Thẩm định quy trình vệ sinh thiết bị kiểm nghiệm.

5. Kế hoạch, nội dung và thời gian thẩm định dự kiến: đính kèm (phụ lục 5)

5.1 Thẩm định nhà xưởng:

5.1.1. Xưởng sản xuất – xây dựng: đính kèm (phụ lục 6)

5.1.1.1. Thử nghiệm chức năng:

- Nhà xưởng được thiết kế, xây dựng, bảo dưỡng đúng với thiết kế đã được duyệt.
- Kiểm tra sàn của từng phòng.
- Kiểm tra bề mặt sơn của từng phòng.
- Kiểm tra kích thước của từng phòng.
- Kiểm tra tấm kính cửa sổ của từng phòng.
- Kiểm tra tất cả các đường thoát nước.
- Kiểm tra tất cả các cửa ra vào và khóa liên động.
- Thiết kế kích thước và thiết kế kỹ thuật được mô tả.

STT	Tên phòng	Số lượng	Diện tích	Lỗ cấp khí	Lỗ hồi	Thiết kế
-----	-----------	----------	-----------	------------	--------	----------

1	Airlock	06	3m ²	01	01 (trên)	Đúng
2	Cân	01	5,6m ²	01	01 (dưới)	Đúng
3	Pha chế	01	20m ²	03	01 (dưới)	Đúng
4	Dụng cụ sạch	01	8m ²	01	01 (trên)	Đúng
6	Rửa dụng cụ	01	7,2m ²	01	01 (trên thải bỏ)	Đúng
7	Biệt trữ	01	7,2m ²	01	01 (dưới)	Đúng
8	Đóng gói sơ cấp (phòng 1)	02	11m ²	02	01 (dưới)	Đúng
9	Đóng gói sơ cấp (phòng 2)		15m ²	02	01 (dưới)	Đúng
10	Đóng gói sơ cấp (phòng 3)	01	23m ²	02	01 (dưới)	Đúng
11	Hành lang	01	28m ²	03	01 (trên)	Đúng
12	IPC	01	2,7m ²	01	01 (trên)	Đúng
13	Thay trang phục nữ (lần 2)	01	12,5m ²	01	01 (trên)	Đúng
14	Thay trang phục nam (lần 2)	01	5,8m ²	01	01 (trên)	Đúng
15	Giặt ủi	01	10m ²	01	01 (trên)	Đúng

5.1.1.2. Tiêu chuẩn chấp nhận:

- Nhà xưởng xây dựng phù hợp theo thiết kế và GMP – WHO.
- Cửa mở khóa liên động phù hợp với tiêu chuẩn thiết kế.
- Mặt tường, sàn, trần nhẵn không bị nứt, gồ ghề, bề mặt phải được phủ sơn nhẵn và bóng.
- Chiều dài, rộng , cao của mỗi phòng đúng theo thiết kế.
- Cửa kính phải dễ vệ sinh, đúng mẫu.
- Đường thoát nước phải thiết kế đúng vị trí.
- Hệ thống thông tin lắp đặt phù hợp và kín.

5.1.2. Khu kiểm nghiệm – xây dựng:

STT	Tên phòng	Số lượng	Diện tích	Lỗ cấp khí	Lỗ hồi	Thiết kế
1	Văn phòng	01	22m ²	02	01 (trên)	Đúng
2	Hóa lý	01	17m ²	02	01 (trên)	Đúng
3	Phòng máy	01	19m ²	02	01 (trên)	Đúng

4	Vi sinh : - Phòng cấy	01	8,5m ²	01	01 (trên)	Đúng
	- Hấp, sấy	01	3m ²	01	01 (trên thải bỏ)	
	- Phòng áp, đếm	01	6m ²	01	01 (trên)	
	- Airlock	01	2,1m ²	01	01 (dưới)	

5.1.3. Kho – xây dựng:

- Kho thành phẩm : 30m²
- Kho bao bì : 180m²
- Kho nguyên liệu: 135m²

5.1.4. Hệ thống điện:

- Hệ thống điện dùng cho sản xuất đúng thiết kế, đúng công suất.
- Hệ thống điện chiếu sáng thiết kế đúng theo khuyến cáo của GMP – WHO về độ chiếu sáng.

5.1.5. Hệ thống nước:

- Hệ thống nước sinh hoạt cấp cho từng khu vực đúng thiết kế
- Hệ thống nước thải đúng thiết kế đúng công suất.
- Hệ thống nước tinh khiết đúng thiết kế đúng công suất.

5.1.6. Hệ thống thoát nước:

5.1.6.1. Thử nghiệm chức năng:

- Kiểm tra hệ thống thoát nước đúng theo thiết kế đã duyệt.
- Kiểm tra vị trí thoát nước sàn vệ sinh dụng cụ.
- Kiểm tra quá trình thoát nước biệt lập với nước thải vệ sinh.
- Hệ thống thoát nước phải kín

5.1.6.2. Tiêu chuẩn chấp nhận:

- Hệ thống thoát nước phải phù hợp với đặc điểm kỹ thuật theo yêu cầu của nhà máy GMP – WHO.
- Không được có các lỗ thoát nước sàn hở.
- Quá trình thoát nước phải tách biệt với hệ thống thoát nước vệ sinh.
- Quá trình thoát nước phải có thiết bị ngăn dòng chảy ngược gắn vào ống thoát.

5.2 Thẩm định hệ thống HVAC

5.2.1. Mô tả hệ thống:

- AHU.1

STT	Tên phòng	Số lượng	Diện tích	Lỗ cấp khí	Lỗ hồi	Thiết kế
1	Cân	01	5,6m ²	01	01 (dưới)	Đúng
2	Pha chế	01	20m ²	03	01 (dưới)	Đúng
3	Dụng cụ sạch	01	8m ²	01	01 (trên)	Đúng
4	Rửa dụng cụ	01	7,2m ²	01	01 (trên thải bỏ)	Đúng
5	Biệt trữ	01	7,2m ²	01	01 (dưới)	Đúng
6	Đóng gói sơ cấp (phòng 1)	02	11m ²	02	01 (dưới)	Đúng
7	Đóng gói sơ cấp (phòng 2)	02	15m ²	02	01 (dưới)	Đúng

- AHU.2

STT	Tên phòng	Số lượng	Diện tích	Lỗ cấp khí	Lỗ hồi	Thiết kế
1	Đóng gói sơ cấp (phòng 3)	01	23m ²	02	01 (dưới)	Đúng
2	Hành lang	01	28m ²	03	01 (trên)	Đúng
3	IPC	01	2,7m ²	01	01 (trên)	Đúng

Hệ thống HVAC được thiết kế phù hợp theo khuyến cáo của GMP-WHO.

- Hệ thống gồm: AHU.1 và AHU.2 với màng lọc H.13 cấp cho các phòng nêu trên.
- 06 CFU độc lập với màng lọc H.13 cấp cho 06 Airlock.
- 01 CFU cấp cho khu đóng gói thứ cấp và in phun.

Hệ thống được đánh giá về lắp đặt, vận hành, hiệu năng (IQ, OQ, PQ).

5.2.2. Đánh giá thử nghiệm chức năng:

- Thẩm định lắp đặt.
- Thẩm tra các bộ phận điều khiển và vận hành.
- Vận hành hệ thống theo thiết kế hay theo yêu cầu sử dụng.
- Thử tính toàn vẹn của tất cả các lọc HEPA.
- Thẩm tra tốc độ dòng khí thổi thẳng bằng cách xác nhận sự chênh lệch áp suất trước và sau lọc.

- Thăm tra rằng mỗi phòng có thể duy trì được nhiệt độ và độ ẩm theo thiết kế trong 1 tuần liên tục.
- Thăm tra các phòng trong khu sản xuất đạt cấp độ sạch D theo GMP-WHO.
- Thăm tra các AHU, quạt, các bộ phận trao đổi nhiệt hoạt động theo thiết kế.
- Ghi lại toàn bộ thông số kỹ thuật (điểm cài đặt, tốc độ gió, thời gian...) thăm tra suốt thời gian đánh giá vận hành và hiệu năng.

5.2.3. Tiêu chuẩn chấp nhận

- Hệ thống HVAC phải được lắp đặt đúng thiết kế theo khuyến cáo của nhà sản xuất và GMP-WHO.
- Các thiết bị được nhận dạng, hiệu chuẩn và đưa vào kế hoạch hiệu chuẩn.
- Các bộ phận điều khiển và báo động phải hoạt động đúng thiết kế.
- Hệ thống phải vận hành đạt các tiêu chuẩn theo thiết kế hoặc theo yêu cầu sử dụng.
- Bằng cách đo chênh lệch áp suất trước và sau lọc $300 < P < 500$ Pa
- Dòng khí định hướng phải phù hợp với bản vẽ thiết kế.
- Nhiệt độ, độ ẩm được duy trì tại các phòng theo thiết kế trong 1 tuần liên tục.
- AHU, quạt và các bộ phận trao đổi nhiệt phải vận hành đúng hoặc gần đúng thông số thiết kế.
- Đánh giá kết quả từng phòng phải đạt cấp sạch D theo khuyến cáo của GMP-WHO

Những thông số liên quan được biểu hiện trên bảng sau:

Tên phòng	Cấp độ sạch	AHU ---	Nhiệt độ - độ ẩm	độ bụi	Chênh áp	Số lần trao đổi không khí

5.3 Thăm định môi trường sản xuất

5.3.1 Các thử nghiệm chức năng

- Kiểm tra nhiệt độ và độ ẩm từng phòng trong khu vực sản xuất bằng âm nhiệt kế Đài loan đã được hiệu chuẩn liên tục trong 1 tháng.
 - Kiểm tra tần suất trao đổi không khí tại từng phòng.
- + Đo tốc độ gió tại miệng thổi ít nhất 5 lần, lấy kết quả trung bình : a : m/s

+ Tính lưu lượng không khí trao đổi trong 1 giờ = $a*b*n$

trong đó : b : là diện tích miệng cấp

n : số miệng cấp trong mỗi phòng

+ Số lần trao đổi không khí trong mỗi phòng được tính:

$$a*b*n/c$$

trong đó: c : thể tích phòng

- Kiểm tra độ bụi

+ Dùng máy đo độ bụi Met one (USA) đã được hiệu chuẩn.

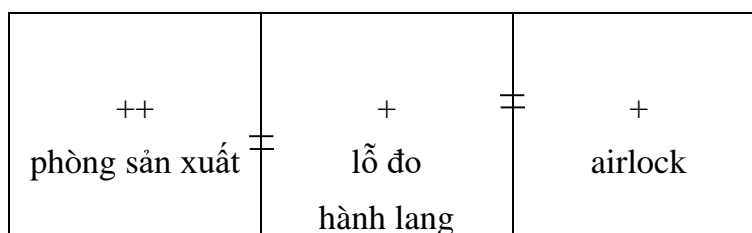
+ Xác định số điểm đo bụi tại từng phòng, số điểm đo bằng căn bậc 2 của diện tích phòng.

+ Đo mỗi điểm ít nhất 2 lần, mỗi lần ít nhất 1 phút lấy kết quả trung bình.

+ Số tiểu phân đếm được ghi trên máy là số tiểu phân trên fit qui đổi ra m^3 phải chia 0,02831.

- Kiểm tra độ chênh lệch áp suất giữa các phòng và hành lang, hành lang với airlock bằng đồng hồ đo áp suất đã được hiệu chuẩn.

+ Đo tại lỗ thông giữa các phòng



+ Sự chênh áp phải đúng hoặc gần đúng theo thiết kế: trong phòng lớn hơn hành lang, hành lang lớn hơn airlock, airlock lớn hơn ngoài trời.

- Kiểm tra vi sinh vật theo khuyến cáo của GMP-WHO.

+ Phương pháp đĩa thạch đường kính 90mm, thời gian 4 giờ.

+ Số đĩa thạch đặt tại các phòng tùy theo diện tích:

$\leq 10m^2$	– 01 đĩa
10 - $30m^2$	– 02 đĩa
30 - $80m^2$	– 03 đĩa

+ Điểm đặt ngang tầm làm việc tại các phòng.

5.3.2. Tiêu chuẩn chấp nhận:

- Các thông số được chấp nhận theo khuyến cáo của GMP-WHO:

+ Nhiệt độ : $20 - 28^{\circ}C$ Độ ẩm $45 - 75\%$

+ Số lần trao đổi không khí tại các phòng ≥ 20 lần/giờ

- + Độ bụi: số lượng tiểu phân/m³ không khí: > 0,5 - 5µm: 3.500.000/m³
> 5µm : 20.000/m³
- + Sự chênh áp: phòng ≥ 30pa
 hành lang ≥ 15pa
 Airlock ≥ 10pa
- + Vi sinh: phương pháp đĩa thạch đường kính 90mm/4 giờ ≤ 100CFU.
- Xây dựng mức cảnh báo bằng 60% tiêu chuẩn và mức hành động bằng 80% tiêu chuẩn.

5.4.Thẩm định hệ thống nước:

5.4.1. Mô tả hệ thống:

- Nước sinh hoạt (nước thường):

- + Được bơm từ giếng qua bể chứa, qua tháp khử màu, mùi để loại sắt, sau đó tiếp tục chảy qua lớp sỏi, cát, than rồi lên bồn chứa inox làm nước sinh hoạt.
- + Nước sinh hoạt đã được Trung tâm Y tế Dự phòng thành phố Cần Thơ thẩm định đạt tiêu chuẩn nước uống.

- Nước tinh khiết:

- + Được thiết kế và lắp đặt bởi công ty TNHH Tân Huy Thành TPHCM.

- Nước thải:

- + Được thiết kế và lắp đặt bởi công ty TNHH Dịch vụ Khoa học và Kỹ thuật TP.Cần Thơ.

5.4.2. Thử nghiệm chức năng nước tinh khiết:

- Thẩm định lắp đặt, kiểm tra đường ống, mối hàn, kích thước, bản vẽ, hiệu chuẩn và kiểm tra chất lượng của vật liệu.
- Kiểm tra lưu lượng của nước ở mức thấp nhất và mức cao nhất, gia tăng nhiệt độ ngoài mức cài đặt.
- Thực hiện tất cả các kiểm soát tổng quát.
- Vận hành hệ thống theo SOP vận hành hệ thống nước tinh khiết.
- Thực hiện lấy mẫu theo quy trình lấy mẫu và lịch lấy mẫu. Lấy mẫu định kỳ.
- Mẫu thử nghiệm phải được kiểm tra theo các chuyên luận.
- Ghi lại tất cả các thông số kỹ thuật của thiết bị trong khi thử nghiệm đánh giá vận hành và hiệu năng.

5.4.3. Tiêu chuẩn chấp nhận:

- Hệ thống phải được lắp đặt phù hợp, đúng thiết kế theo khuyến cáo của nhà sản xuất và tiêu chuẩn GMP-WHO.

- Các thiết bị được nhận dạng, hiệu chuẩn và đưa vào kế hoạch hiệu chuẩn.
- Các bộ phận điều khiển, báo động phải hoạt động đúng thiết kế.
- Hệ thống vận hành phải đạt được các tiêu chuẩn theo thiết kế.
- Lưu lượng của hệ thống phải phù hợp vớ thiết kế.
- Tất cả các mẫu thử phải đạt các chỉ tiêu như sau:
 - + Chỉ tiêu hóa học: đạt theo DĐVN III nước tinh khiết.
 - + Chỉ tiêu vi sinh: đạt theo tiêu chuẩn DĐVN III
 - + Chỉ tiêu độ dẫn điện: đạt tiêu chuẩn BP 2000 ($< 4,3\mu s$)

5.5. Thẩm định hệ thống khí nén:

5.5.1. Thử nghiệm chức năng:

- Thẩm định lắp đặt
- Thử nghiệm các bộ phận vận hành.
- Vận hành hệ thống theo thiết kế.
- Thẩm tra rằng hệ thống khí nén cung cấp được cho tất cả các điểm sử dụng.
- Thực hiện thử nghiệm công suất để chứng rằng hệ thống có thể cung cấp đầy đủ khí, áp suất tại các điểm sử dụng.
- Đo hàm lượng dầu có trong khí nén.
- Đo điểm đọng sương, đếm các tiểu phân, vi sinh vật tại các điểm sử dụng.
- Ghi lại tất cả các thông số kỹ thuật trong khi thử nghiệm đánh giá vận hành và hiệu năng.

5.5.2. Tiêu chuẩn chấp nhận:

- Hệ thống khí nén phải được lắp đặt phù hợp với thiết kế theo khuyến cáo của nhà sản xuất và GMP-WHO.
- Các bộ phận điều khiển, báo động phải hoạt động đúng theo thiết kế.
- Hệ thống phải vận hành đúng theo thiết kế hoặc theo yêu cầu sử dụng.
- Áp suất tại các điểm sử dụng phải ổn định theo thiết kế.
- Tất cả các lọc của hệ thống phải toàn vẹn.
- Điểm đọng sương phải $< - 40^{\circ}C$.
- Hàm lượng dầu phải $< 0,1g/m^3$
- Bụi phải đạt ít nhất bằng tiêu chuẩn cấp D.
- Vi sinh vật phải đạt ít nhất bằng tiêu chuẩn cấp D theo GMP-WHO

5.6. Thẩm định thiết bị phân tích:

- Phòng Kiểm tra chất lượng là một trong những phòng có chức năng quan trọng nhất trong nhà máy, do vậy chương trình thẩm định phải toàn diện bao gồm thẩm định thiết bị và quy trình phân tích. Vì thế phương pháp phân tích và thẩm định kết quả cần thiết phải được đánh giá và thực hiện cho mỗi sản phẩm.

- Phòng Kiểm tra chất lượng sẽ đánh giá chi tiết những yêu cầu về phân tích và quy trình.
- Thiết bị và quy trình phân tích phải được thẩm định mới được sử dụng.
- Thiết bị và phương pháp phân tích thực hiện phù hợp với GMP – WHO.
- Dụng cụ đo, máy phân tích, thiết bị đều được hiệu chuẩn và thẩm tra.

5.6.1. Đánh giá thiết bị phân tích:

- Thiết bị phân tích như: tủ áp, tủ lạnh, LAF, tủ sấy, nồi hấp...Được đánh giá như thiết bị.
- Quy trình tiệt trùng thiết bị phân tích và môi trường vi sinh phải được thẩm định.
- Các máy phân tích như quang phổ phải được đánh giá về lắp đặt và vận hành để xác định thiết bị được lắp đặt vận hành đúng thiết kế, đúng khuyến cáo của nhà sản xuất và của GMP – WHO

5.6.2. Thử nghiệm các chức năng:

- Thẩm định lắp đặt.
- Thẩm tra các bộ phận điều khiển vận hành.
- Vận hành hệ thống theo thiết kế hay theo yêu cầu sử dụng.

5.6.3. Tiêu chuẩn chấp nhận:

- Hệ thống phân tích phải lắp đặt phù hợp với thiết kế, với khuyến cáo của nhà sản xuất và tiêu chuẩn của GMP – WHO.
- Các thiết bị phải được nhận dạng, hiệu chuẩn và đưa vào kế hoạch hiệu chuẩn.
- Các bộ phận điều khiển phải hoạt động đúng theo thiết kế.
- Hệ thống vận hành phải đạt theo tiêu chuẩn thiết kế hoặc theo yêu cầu sử dụng.

5.7.Thẩm định quy trình phân tích:

5.7.1.Các thử nghiệm chức năng:

Chứng minh rằng các quy trình phân tích phải làm được:

- Tính chuyên biệt: tùy thuộc vào mục tiêu của quy trình kiểm nghiệm, tính chuyên biệt được thực hiện trong các phản ứng định tính, định lượng, giới hạn tạp chất và hàm lượng,
- Khoảng tuyến tính: sự liên quan tuyến tính giữa độ đáp ứng (độ hấp thu, diện tích đỉnh...) theo nồng độ của chất thử phải được đánh giá và thiết lập bằng phương pháp thống kê thích hợp dưới dạng phương trình $y = b_0 + bx$.
- Độ chính xác: được thể hiện dưới dạng hệ số phân tán với ba khái niệm: độ lặp lại, độ sao lại, độ chính xác trung gian (độ lặp lại có tính đơn giản được dùng để thẩm định quy trình kiểm nghiệm tiêu chuẩn cơ sở)
- Độ đúng: được khảo sát trong khoảng tuyến tính.
- Trong thẩm định quy trình kiểm nghiệm phải xây dựng được giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng, độ nhạy, độ thô.

5.7.2. Tiêu chuẩn chấp nhận:

Thẩm định các quy trình phân tích phải đạt được các tiêu chuẩn sau:

- Tính chuyên biệt.
- Định tính.
- Sự liên quan tuyến tính.
- Độ chính xác $CV \leq 2\%$ thì quy trình kiểm nghiệm đạt yêu cầu về độ chính xác

$$CV = 100 * S / X_{tb}$$

Trong đó: S: Độ lệch chuẩn, X_{tb} : Giá trị trung bình của các lần thử nghiệm.

- Phải xác định được giới hạn phát hiện là nồng độ ít nhất mà phương pháp kiểm nghiệm có thể xác định được.

5.8. Thẩm định thiết bị sản xuất:

Thiết bị sản xuất phải được đánh giá về lắp đặt vận hành và hiệu năng với các thử nghiệm chức năng và tiêu chuẩn chấp nhận.

5.8.1 Thử nghiệm chức năng:

- Chứng minh rằng tất cả các máy móc cho sản xuất phải được thẩm định.
- Thẩm định lắp đặt.
- Thẩm tra các bộ phận điều khiển vận hành.
- Vận hành máy theo thiết kế, theo yêu cầu sử dụng.
- Thẩm tra rằng tất cả các thiết bị an toàn và đúng như hướng dẫn sử dụng.
- Kiểm tra việc sử dụng chất bôi trơn.
- Thử làm những thử thách có thể kiểm soát được.
- Thực hiện các thử nghiệm về chức năng và tính ổn định để kiểm tra sự thay đổi trong quá trình sản xuất

5.8.2. Tiêu chuẩn chấp nhận:

- Máy phải được lắp đặt phù hợp với thiết kế với khuyến cáo của nhà sản xuất và khuyến cáo của GMP – WHO hiện hành.
- Các máy phải được nhận dạng, thẩm định các thông số kỹ thuật, các SOP hướng dẫn vận hành và bảo trì.
- Máy phải vận hành đạt được theo tiêu chuẩn thiết kế.
- Các thiết bị an toàn của máy phải hoạt động đúng theo hướng dẫn sử dụng.
- Các chất bôi trơn phải được sử dụng đúng theo hướng dẫn đã chỉ định.
- Không được phép thay đổi các thông số kỹ thuật mà không có sự giám sát.
- Phải điều khiển dễ dàng, dễ vệ sinh, đúng công suất, ổn định của máy trong quá trình sản xuất.
- Phải tiến hành thẩm định lắp đặt, thẩm định vận hành, thẩm định hiệu năng theo các SOP của từng máy.

5.9. Thẩm định quy trình sản xuất:

Thẩm định quy trình sản xuất nhằm đảm bảo và cung cấp tài liệu chứng minh rằng quy trình với các thông số thiết kế có khả năng sản xuất ra những sản phẩm có chất lượng ổn định và tin cậy.

Thẩm định quy trình sản xuất được chia như các bước.

- Xây dựng kế hoạch thẩm định cho từng quy trình.
- Báo cáo thẩm định ghi nhận các kết quả của mỗi quy trình thẩm định.

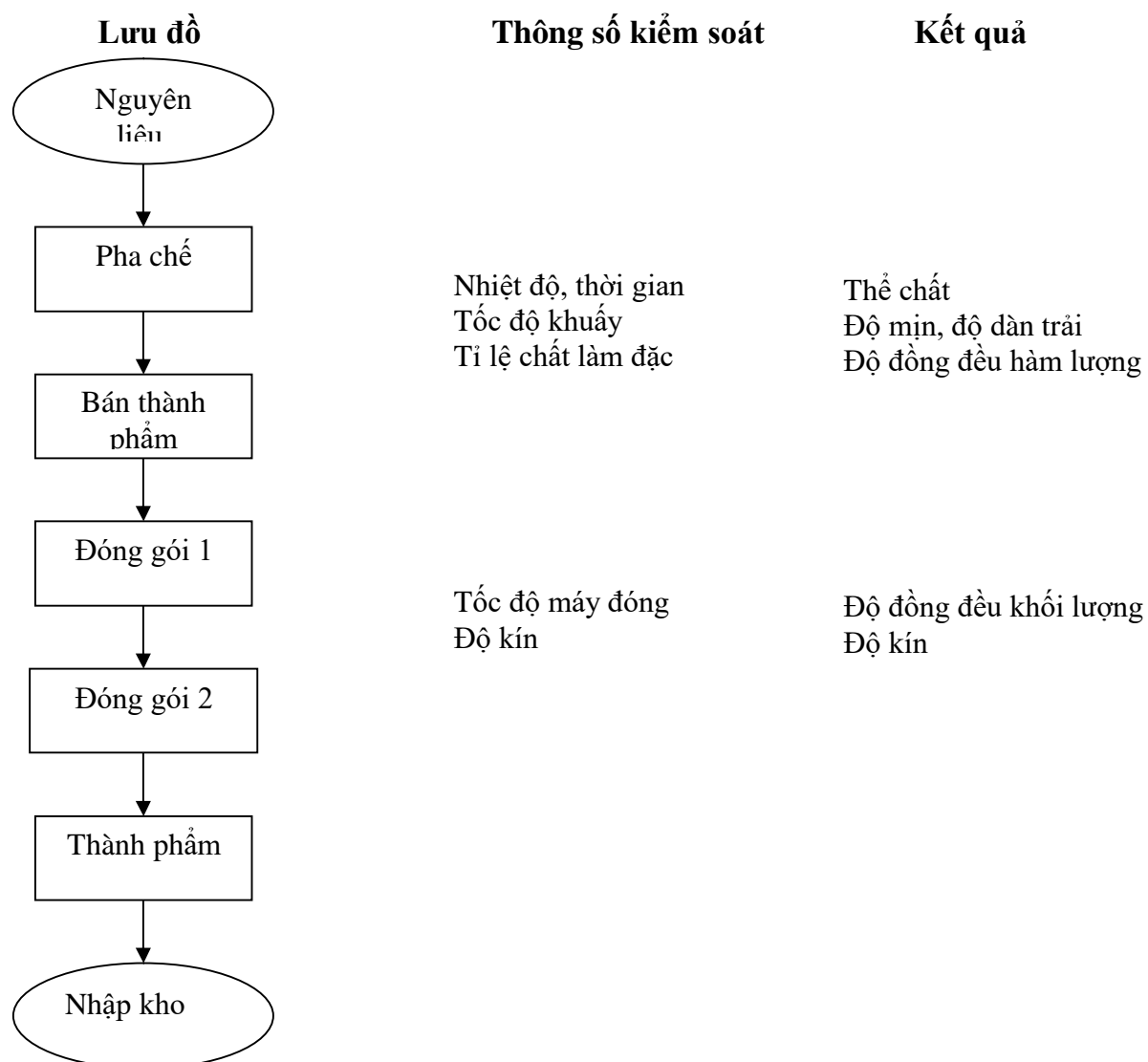
Thẩm định quy trình sản xuất phải mô tả được

- Quy trình sản xuất nào được thẩm định
- Thực hiện loại thẩm định nào (trước, lui, tiếp).
- Thời gian thẩm định cho mỗi quy trình.
- Quy định số lượng lô để thẩm định (ít nhất 3 lô)
- Quy trình sản xuất và lưu đồ sản xuất.
- Các thiết bị dùng trong sản xuất.
- Các công đoạn thiết yếu có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm (đánh giá nguy cơ)
- Mô tả chi tiết của quy trình thử nghiệm bao gồm:
 - + Quy trình lấy mẫu.
 - + Quy trình kiểm nghiệm.
 - + Quy trình đánh giá tiêu chuẩn kỹ thuật của các sản phẩm trung gian và thành phẩm.
- Thẩm định quy trình sản xuất phải đạt được các thử nghiệm sau

5.9.1. Thử nghiệm chức năng:

- Chứng minh rằng quy trình sản xuất được thẩm định bao gồm cả các hệ thống tiện ích, môi trường, công thức, quy trình sản xuất và đóng gói.
- Phải tiến hành trong ba lô sản xuất liên tiếp, với tất cả các tiêu chuẩn kỹ thuật của sản phẩm trong quá trình và thành phẩm với số lượng mẫu và tần suất cao hơn bình thường.
- Các thông số trọng yếu phải được xác định trong quy trình sản xuất để chứng minh rằng sản phẩm ổn định theo tiêu chuẩn chất lượng.

Quy trình sản xuất thuốc mỡ kem gel



5.9.2. Tiêu chuẩn chấp nhận:

- Thẩm định quy trình đúng theo hồ sơ lô sản xuất
- Thực hiện trên ba lô liên tiếp trên cùng máy.

- Số lượng mẫu lấy, sơ đồ mẫu lấy theo SOP thẩm định quy trình sản xuất
- Chứng minh được tính ổn định của quy trình về độ đàn trải và đồng đều khối lượng.
- Độ đồng đều hàm lượng trong quy trình sản xuất thử nghiệm theo phương pháp thống kê $CV \leq 2\%$.
- Chứng minh rằng trong quá trình đóng gói không bị rò rỉ, tỉ lệ rò rỉ phải $\leq 0,5\%$.

5.10. Thẩm định quy trình xử lý bao bì cấp 1:

5.10.1 Thử nghiệm chức năng:

- Phân loại bao bì cấp 1 theo nhà cung cấp.
- Kiểm nghiệm bao bì cấp 1 theo tiêu chuẩn cơ sở.
- Ghi nhận những kết quả kiểm tra bao bì cấp 1 theo nhà cung cấp.
- Phải làm được các chỉ tiêu sau:
 - + Tạp chất cơ học.
 - + Vi sinh trong bề mặt bao bì cấp 1.

5.10.2 Tiêu chuẩn chấp nhận:

- Chỉ đưa vào quy trình xử lý bao bì cấp 1 những bao bì đạt tiêu chuẩn.
- Chỉ tiêu về tạp chất cơ học phải đạt theo SOP thẩm định quy trình vệ sinh..
- Chỉ tiêu về vi sinh phải đạt tối thiểu cấp vi sinh trên bề mặt thiết bị theo khuyến cáo của GMP – WHO.

5.11. Thẩm định quy trình làm vệ sinh:

Thẩm định quy trình vệ sinh nhằm chứng minh rằng quy trình vệ sinh sẽ cho kết quả đáng tin cậy của lô sản phẩm trước vào lô sản phẩm sau một cách ổn định và tin cậy.

Các SOP làm vệ sinh chuyên biệt và những tiêu chuẩn kiểm tra bắt buộc như

- Nồng độ hoạt chất của sản phẩm tiếp xúc trên bề mặt thiết bị sau khi làm vệ sinh không vượt qua giới hạn quy định (thẩm định hóa học)
- Nồng độ của các chất hóa học khác trong quá trình làm vệ sinh như chất tẩy rửa trên bề mặt thiết bị không vượt quá giới hạn quy định.
- Số lượng vi sinh vật trên bề mặt thiết bị không vượt quá giới hạn cho phép.
- Những quy trình làm vệ sinh giống nhau, không cần phải làm thẩm định riêng biệt.
- Tất cả các thiết bị sử dụng trên dây chuyền sản xuất thì đều phải thẩm định quy trình làm vệ sinh.
- Đối với thiết bị chỉ sản xuất một sản phẩm thì có thể chấp nhận bằng cảm quan sau khi đã thẩm định quy trình vệ sinh thiết bị này.
- Với các thiết bị có cùng mẫu thiết kế, chức năng giống nhau dành để sản xuất các mặt hàng tương tự nhau thì có thể thành lập thành một nhóm để thẩm định.

5.11.1. Nội dung thẩm định quy trình vệ sinh:

- Mục đích yêu cầu.

- Đối tượng thực hiện.
- Phạm vi áp dụng.
- Nội dung.
- Mô tả chi tiết SOP làm vệ sinh.
- Mô tả phương pháp lấy mẫu sau khi làm vệ sinh.
- Xây dựng giới hạn tạp chất hóa học của lô trước vào lô sau (thông thường 10 ppm).
- Xây dựng giới hạn chất tẩy rửa của lô trước vào lô sau (quy ra độ dẫn điện của nước tráng sau khi làm vệ sinh).
- Xây dựng giới hạn vi sinh (tối thiểu phải bằng thiết bị sạch cấp D).

5.11.2. Tiêu chuẩn chấp nhận:

Thiết bị sau khi làm vệ sinh phải đạt được các tiêu chuẩn sau:

- Giới hạn tạp chất của lô trước vào lô sau khi tiếp xúc với tổng diện tích bề mặt của các thiết bị tham gia quy trình không vượt quá 10 ppm.
- Giới hạn tạp chất khác như chất tẩy rửa bằng cách quy ra độ dẫn điện không vượt quá giới hạn cho phép.
- Giới hạn vi sinh vật không vượt quá giới hạn cho phép theo quy định của GMP – WHO.

5.12. Báo cáo thẩm định:

Báo cáo thẩm định là tài liệu cuối cùng của hoạt động thẩm định

Các báo cáo bao gồm:

- Báo cáo đánh giá thiết bị IQ, OQ, PQ.
- Báo cáo thẩm định quy trình sản xuất.
- Báo cáo thẩm định quy trình kiểm nghiệm.
- Báo cáo thẩm định môi trường sản xuất.
- Báo cáo thẩm định hệ thống nước tinh khiết.
- Báo cáo thẩm định quy trình làm vệ sinh.

Trong các báo cáo thẩm định bao gồm các điểm sau:

- Liệt kê những thay đổi sai lệch của hoạt động thẩm định.
- Báo cáo phải bao gồm phần xem xét các tài liệu va phụ lục.
- Báo cáo phải mang tính kết luận đạt hoặc không đạt.

5.2. Thẩm định môi trường sản xuất

1. Mục đích

Thiết lập bằng văn bản quy trình đánh giá một cách tổng quát về việc thẩm định môi trường sản xuất (khu vực cấp D). Để chứng minh bằng tài liệu rằng môi trường sản xuất có độ sạch cấp D đáp ứng theo tiêu chuẩn đã xác định trước.

2. Phạm vi áp dụng

- Xưởng sản xuất.
- Phòng lấy mẫu (Kho nguyên liệu).
- Phòng vi sinh.

3. Trách nhiệm thực hiện

- Quản đốc xưởng Sản xuất soạn thảo đề cương.
- Tổ kỹ thuật kết hợp với phòng Kiểm tra chất lượng thẩm định.
- Trưởng phòng Đảm bảo chất lượng theo dõi và kiểm tra quy trình được thực hiện.

4. Danh sách thiết bị thẩm định

Stt	Thiết bị	Mã số	Công dụng
1	Thiết bị đo nhiệt độ và độ ẩm không khí		Xác định nhiệt độ và độ ẩm
2	Máy đo độ bụi		Xác định tiêu phân bụi
3	Máy đo tốc độ gió		Xác định tần suất trao đổi không khí
4	Máy đo cường độ sáng		Xác định cường độ ánh sáng
5	Tủ âm, tủ cấy vi sinh, nồi hấp		Xác định vi sinh
6	Áp kế chữ U		Xác định độ chênh áp

5. Thông số thẩm định

Stt	Thông số	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
1	Nhiệt độ	Thực nghiệm	20-28 ⁰ C
2	Độ ẩm	Thực nghiệm	45-75%
3	Tần suất trao đổi không khí	Thực nghiệm	≥ 20 lần/giờ
4	Vi sinh	Thực nghiệm	≤ 100 CFU/4giờ
5	Cường độ ánh sáng	Thực nghiệm	200 -500 lux
6	Sự chênh áp	Thực nghiệm	- Phòng: ≥ 30 pa - Hành lang: ≥ 15 pa - Airlock: ≥ 10 pa
7	Độ bụi	Thực nghiệm	Số lượng tiêu phân/m ³ không khí: - > 0,5 - 5µm: 3.500.000/m ³

Stt	Thông số	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
			- > 5 μ m: 20.000/m ³

* Mức cảnh báo bằng 60% tiêu chuẩn và mức hành động bằng 80% tiêu chuẩn.

6. Phương pháp tiến hành

Theo các quy trình thao tác chuẩn thẩm định nhiệt độ, độ ẩm, áp suất, độ bụi, số lần trao đổi không khí và các tài liệu thẩm định lắp đặt, vận hành, hiệu năng hệ thống xử lý không khí HVAC.

7. Thời gian biểu

- Thẩm định nhiệt độ, độ ẩm liên tục trong 04 tuần.
- Thẩm định độ bụi, vi sinh, ánh sáng, độ chênh áp, số lần trao đổi không khí 03 lần liên tục.
- Thẩm định định kỳ: 06 tháng 1 lần.

8. Tài liệu liên quan

- Các quy trình thao tác chuẩn thẩm định ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm, áp suất, độ bụi, vi sinh, số lần trao đổi không khí.
- Phiếu báo cáo thẩm định.

5.3. Thẩm định số lần trao đổi không khí

1. Mục đích yêu cầu:

Hướng dẫn xác định số lần trao đổi không khí trong 1 giờ nhằm mục đích thẩm định môi trường sản xuất cấp D và E.

2. Phạm vi áp dụng:

2.1. Xác định số lần trao đổi không khí khu vực cấp D:

- Xưởng sản xuất : Phòng cân, cấp phát nguyên liệu, pha chế và đóng gói cấp I , hành lang.
- Kho nguyên liệu : Phòng lấy mẫu.
- Phòng kiểm tra chất lượng: Phòng vi sinh.

2.2. Xác định số lần trao đổi không khí khu vực cấp E:

- Khu vực kiểm nghiệm.
- Xưởng sản xuất: Phòng đóng gói cấp II.

3. Phân công nhân sự:

- Quản đốc xưởng sản xuất soạn thảo đề cương.
- Tổ kỹ thuật kết hợp với xưởng thẩm định các chỉ tiêu và báo cáo.
- Phòng Đảm bảo chất lượng theo dõi và kiểm tra thực hiện.

4. Danh sách thiết bị thẩm định:

STT	Thiết bị	Nước sản xuất	Công dụng
1	Máy đo tốc độ gió	USA	Đo tốc độ gió

5. Thông số thẩm định:

5.1. Môi trường cấp D:

STT	Thông số	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
1	Số lần trao đổi không khí	Thực nghiệm	≥ 20 lần / giờ

5.2. Môi trường cấp E:

STT	Thông số	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
1	Số lần trao đổi không khí	Thực nghiệm	≥ 10 lần / giờ

6. Mô hình thực nghiệm:

- Đo trực tiếp tốc độ không khí qua miệng cấp: a (m/h).
- Tính tiết diện của miệng cấp: b (m²)
- Tính vận tốc không khí vào phòng: $a \times b$ (m³)
- Thể tích của phòng hoặc hành lang: c (m³)
- Xác định số lần trao đổi không khí $n = (a \times b) / c$ (số lần/giờ)

7. Thời gian biểu:

- Thẩm định ban đầu: 3 lần liên tục.
- Thẩm định định kỳ: 6 tháng 1 lần.

8. Tài liệu liên quan:

- Đề cương thẩm định môi trường sản xuất (Mã số: TĐ/MTSX/01)
- Báo cáo thẩm định số lần trao đổi không khí (Mã số: TĐ/MTSX/01.4/BM01)

5.4. Thẩm định sự chênh lệch áp suất

1. Mục đích:

Thiết lập bằng văn bản quy trình đánh giá độ chênh áp của môi trường sản xuất có độ sạch cấp D. Để chứng minh bằng tài liệu rằng môi trường sản xuất có độ sạch cấp D đáp ứng tiêu chuẩn đã xác định trước.

2. Phạm vi áp dụng:

Khu vực có độ sạch cấp D: Phòng cân, pha chế, biệt trữ, đóng gói 1, hành lang, lấy mẫu nguyên liệu, vi sinh.

3. Trách nhiệm thực hiện:

- Quản đốc xưởng xây dựng đề cương thẩm định, viết báo cáo thẩm định độ chênh áp.
- Tổ kỹ thuật kết hợp với xưởng, thẩm định các chỉ tiêu và báo cáo.
- Trưởng Phòng đảm bảo chất lượng theo dõi và kiểm tra quy trình được thực hiện.

4. Danh sách thiết bị thẩm định:

Stt	Thiết bị	Nước sản xuất	Công dụng
1	Áp kế chữ U(đã được kiểm định)		Đo chênh áp

5. Thông số thẩm định:

Stt	Chênh lệch áp suất	Phương pháp	Tiêu chuẩn yêu cầu
1	Phòng > hành lang	Thực nghiệm	15 Pa
2	Hành lang > Air- lock	Thực nghiệm	05 Pa
3	Phòng > Air- lock	Thực nghiệm	20 Pa

6. Quy trình thực hiện:

- Sử dụng áp kế chữ U đã được thẩm định
- Đo từng phòng có độ sạch cấp D tại các lỗ thông giữa các phòng

30 Pa	15 Pa	10 Pa
	lỗ đo	
Phòng sản xuất	hành lang	Air- lock

7. Thời gian thực hiện:

- Thẩm định ban đầu: 3 lần liên tục

- Thẩm định định kỳ: 6 tháng 1 lần.

8. Tài liệu kèm theo:

- Đề cương thẩm định môi trường sản xuất (Mã số: TĐ/MTSX/01)
- Báo cáo thẩm định chênh lệch áp suất (Mã số: TĐ/MTSX/01.5/BM01)

5.5. Thẩm định độ sáng đèn chiếu

1. Mục đích yêu cầu:

Thiết lập bằng văn bản quy trình đánh giá độ sáng đèn chiếu tại các phòng làm việc và khu vực sản xuất. Để chứng minh bằng tài liệu rằng tại các phòng làm việc và khu vực sản xuất đáp ứng tiêu chuẩn đã xác định trước.

2. Phạm vi áp dụng:

Xưởng sản xuất, phòng kiểm tra chất lượng, phòng đảm bảo chất lượng và kho.

3. Trách nhiệm thực hiện:

- Quản đốc xưởng sản xuất soạn thảo đề cương.
- Tổ kỹ thuật kết hợp với xưởng thẩm định các chỉ tiêu và báo cáo.
- Trưởng phòng đảm bảo chất lượng theo dõi và kiểm tra việc thực hiện.

4. Danh sách thiết bị thẩm định:

Stt	Thiết bị	Nước sản xuất	Công dụng
1	Máy đo độ sáng (đã được hiệu chuẩn)	Đài Loan	Đo độ sáng

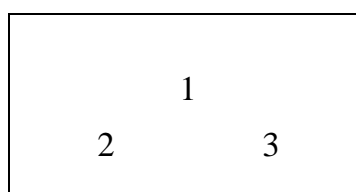
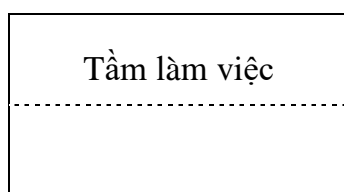
5. Thông số thẩm định:

Stt	Thông số	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
1	Độ chiếu sáng (tại các phòng làm việc)	Thực nghiệm	200-500 lux

6. Mô hình thực nghiệm:

6.1. Tại các phòng:

- Đo trực tiếp ở 3 vị trí khác nhau ngang tầm làm việc. Lấy trị số trung bình



6.2. Tại hành lang: đo 3 vị trí: đầu, giữa, cuối. Lấy trị số trung bình

7. Thời gian thực hiện:

- Thẩm định ban đầu: Đo 3 lần liên tục lấy trị số trung bình.
- Thẩm định định kỳ: 6 tháng 1 lần.

8. Tài liệu kèm theo:

- Đề cương thẩm định môi trường sản xuất (Mã số: TĐ/MTSX/01)
- Báo cáo thẩm định độ sáng đèn chiếu (Mã số: TĐ/MTSX/01.2/BM01)

5.6. Kiểm soát giới hạn bụi trong không khí

1. Mục đích yêu cầu

Hướng dẫn xác định giới hạn bụi trong không khí nhằm mục đích thẩm định môi trường cấp D ban đầu hay định kỳ theo GMP-WHO

2. Phạm vi áp dụng

Các khu vực sản xuất có độ sạch cấp D.

- Xưởng sản xuất: phòng cân cấp phát nguyên liệu, pha chế và đóng gói cấp I, hành lang, biệt trữ.
- Kho nguyên liệu: phòng lấy mẫu nguyên liệu.
- Phòng Kiểm tra chất lượng: phòng vi sinh.

3. Phân công nhân sự

- Quản đốc xưởng Sản xuất soạn thảo đề cương.
- Tổ kỹ thuật kết hợp với xưởng thẩm định các chỉ tiêu và báo cáo.
- Trưởng phòng Đảm bảo chất lượng theo dõi và kiểm tra thực hiện.

4. Danh sách thiết bị thẩm định

STT	Thiết bị	Nước sản xuất	Công dụng
1	Máy đo độ bụi Met one	USA	Xác định tiêu phân bụi

5. Thông số thẩm định

STT	Thông số	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
1	Số lượng tiêu phân/m ³ không khí: 0,5 - 5µm > 5µm	Thực nghiệm	3.500.000/m ³ 20.000/m ³

6. Mô hình thực nghiệm

- Đo từng phòng thuộc khu vực sản xuất có độ sạch cấp D: đo lúc tĩnh.
- Xác định số điểm đo độ bụi tại từng phòng, số điểm đo bằng căn bậc 2 của diện tích phòng, đo ở ngang tầm làm việc.
- Đo mỗi điểm ít nhất 2 lần, mỗi lần ít nhất 1 phút lấy kết quả trung bình.
- Số tiêu phân đếm được ghi trên máy là số tiêu phân trên fit qui đổi ra m³ phải chia 0,02831.

7. Thời gian biểu

- Thăm định ban đầu: 3 lần liên tục.
- Thăm định định kỳ: 6 tháng 1 lần.

8. Tài liệu liên quan

- Đề cương thăm định môi trường sản xuất (Mã số: TĐ/MTSX/01).
- Báo cáo thăm định giới hạn bụi trong không khí (Mã số: TĐ/MTSX/01.3/BM01)

5.7. Thăm định nhiệt độ - độ ẩm

1. Mục đích yêu cầu:

Hướng dẫn xác định nhiệt độ và độ ẩm trong không khí nhằm mục đích thăm định môi trường cấp D ban đầu hay định kỳ theo GMP-WHO.

2. Phạm vi áp dụng:

2.1. Xác định nhiệt độ và độ ẩm khu vực cấp D:

- Xưởng sản xuất : Phòng cân, cấp phát nguyên liệu, pha chế và đóng gói cấp I , hành lang.
- Kho nguyên liệu : Phòng lấy mẫu.
- Phòng kiểm tra chất lượng: Phòng vi sinh.

2.2. Nhiệt độ và độ ẩm khu vực cấp E:

- Khu vực kiểm nghiệm.
- Xưởng sản xuất: Phòng đóng gói cấp II.
- Kho nguyên liệu, bao bì, thành phẩm.

3. Phân công nhân sự:

- Quản đốc xưởng sản xuất soạn thảo đề cương.
- Tổ kỹ thuật kết hợp với xưởng thăm định các chỉ tiêu và báo cáo.
- Trưởng phòng đảm bảo chất lượng theo dõi và kiểm tra thực hiện.

4. Danh sách thiết bị thăm định:

STT	Thiết bị	Nước sản xuất	Công dụng
-----	----------	---------------	-----------

1	Âm nhiệt kế	Đài Loan	Đo nhiệt độ và độ ẩm
---	-------------	----------	----------------------

5. Thông số thẩm định:

5.1. Môi trường cấp D:

STT	Thông số	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
1	Nhiệt độ	Thực nghiệm	20-28 ⁰ C
2	Độ ẩm	Thực nghiệm	45-75%

5.2. Môi trường cấp E:

STT	Thông số	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
1	Nhiệt độ	Thực nghiệm	30 ⁰ C ± 2
2	Độ ẩm	Thực nghiệm	60-90%

6. Mô hình thực nghiệm:

- Đo trực tiếp tại từng phòng liên tục trong 1 tháng.
- Dùng âm nhiệt kế Đài Loan đã được hiệu chuẩn.
- Thực hiện đo cùng giờ trong ngày.

7. Thời gian biểu:

- Thẩm định ban đầu: liên tục trong 1 tháng.
- Thẩm định định kỳ: 6 tháng 1 lần.

8. Tài liệu liên quan:

- Đề cương thẩm định môi trường sản xuất (Mã số: TĐ/MTSX/01)
- Báo cáo thẩm định nhiệt độ độ ẩm (Mã số: TĐ/MTSX/01.1/BM01)

5.8. Thẩm định vi môi trường sản xuất

1. Mục đích yêu cầu:

Hướng dẫn xác định giới hạn vi khuẩn trong môi trường sản xuất gồm không khí, bề mặt tiếp xúc (tường, bàn và thiết bị).

2. Phạm vi áp dụng:

- Các khu vực sản xuất có độ sạch cấp D
- Phòng kiểm tra chất lượng, khu thử độ nhiễm khuẩn.

Kho, phòng lấy mẫu nguyên liệu.

3. Trách nhiệm:

- Quản đốc xưởng sản xuất soạn thảo đề cương.
- Nhân viên phòng kiểm nghiệm kết hợp với xưởng thẩm định các chỉ tiêu và báo cáo.
- Trưởng phòng Đảm bảo chất lượng theo dõi và kiểm tra thực hiện.

4. Danh sách thiết bị thẩm định:

STT	Thiết bị	Nước sản xuất	Công dụng
1	Nồi hấp	Liên xô	Hấp tiệt trùng
2	Tủ cấy vi sinh	Việt nam	Cấy môi trường
3	Tủ âm	Trung quốc	Ủ môi trường
4	Máy lọc chân không	Đức	Lọc vô khuẩn

5. Thông số thẩm định:

STT	Thông số	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
1	Không khí	Đĩa thạch (90 mm)	≤ 100 CFU/ 4giờ
2	Thiết bị	Phết	≤ 20 CFU/ 25 cm ²
3	Bề mặt bàn, tường	Hộp Rodac	≤ 20 CFU/ 25 cm ²

6. Mô hình thực nghiệm:

6.1. Phương pháp đĩa thạch:

- Môi trường Tryptic Soy Agar đã được hấp tiệt trùng ở 121⁰C/20 phút.
- Cho môi trường vào đĩa petri đường kính 90 mm.
- Đặt n đĩa thạch tại mỗi phòng ngang tầm làm việc, ở các vị trí khác nhau cách xa miệng gió trong 4 giờ

Cỡ phòng < 10 m² n = 1

Cỡ phòng 10 – 30 m² n = 2

Cỡ phòng > 30 – 80 m² n = 3

- Ủ các đĩa môi trường ở 35⁰C trong 2 ngày.

- Đếm các khóm khuẩn lạc (CFU) mọc, ghi vào phiếu thẩm định.

6.2. Phương pháp phết:

6.2.1. Trang thiết bị, dụng cụ

- Hộp petri đường kính 90 mm đã được xử lý theo hướng dẫn mã số: QC/HD/011.

- Miếng vải lấy mẫu (miếng vải kích thước khoảng 5 x 15cm) được nhúng ướt bằng dung dịch NaCl 0,9% để trong bình nón được nút kín bằng gòn không thấm nước và giấy nhôm, được hấp tiệt trùng ở 121^oC trong 20 phút.
- Cồn 70^o.
- Bình nón 250 ml chứa 100 ml dung dịch NaCl 0,9% (Nút kín bình nón bằng gòn không thấm nước và giấy nhôm). Hấp tiệt trùng ở 121^oC/20 phút.
- Kẹp Inox được hấp tiệt trùng ở 121^oC/ 20 phút
- Miếng vật liệu bằng nhựa cứng cắt lỗ có kích thước trong khoảng 5 x 5 cm được lau cồn 70^o.

6.2.2.Môi trường

Dùng môi trường tryptic soy agar. Môi trường được pha chế và kiểm tra theo SOP mã số:QC/HD/010.

6.2.3. Phương pháp lấy mẫu và xử lý mẫu bề mặt thiết bị

6.2.3.1. Lấy mẫu

- Chuyển dụng cụ lấy mẫu vào khu vực lấy mẫu qua pass-box.
- Nhân viên lấy mẫu đi vào khu vực cần lấy mẫu theo đường đi vào khu vực sản xuất.
- Nhân viên lấy mẫu đeo găng tay vô trùng, thoa cồn 70^o, để cho khô.
- Lấy miếng vải ra khỏi bình nón bằng kẹp Inox, vắt bớt nước bằng cách ép miếng vải vào thành trong của bình nón.
- Gấp miếng vải làm 2 lần, một tay giữ miếng nhựa áp vào thành trong của máy, tay kia cầm kẹp, kẹp miếng vải phết thành những vệt thẳng song song, các vệt phết chồng lên nhau một phần phía trong phần cắt miếng nhựa.
- Lặp lại thao tác trên tại cùng vị trí lấy mẫu, nhưng đổi hướng góc phết 90^o.
- Chuyển miếng vải vào một bình nón chứa 100 ml dung dịch NaCl 0,9%, nút kín bình lại.
- Sát trùng vị trí lấy mẫu bằng cồn 70^o.
- Ghi vào sổ lấy mẫu các thông tin sau:
 - Tên người lấy mẫu
 - Ngày, thời gian lấy mẫu
 - Khu vực lấy mẫu
 - Vị trí lấy mẫu
- Tiến hành tương tự với các vị trí khác trong thiết bị cần lấy mẫu.
- Nếu lấy vị trí khác trong thiết bị, mà vị trí đó không bằng phẳng để áp miếng nhựa vào thì dùng miếng vải phết với diện tích khoảng 25 cm².
- Thực hiện một mẫu kiểm tra âm tính vào cuối giai đoạn lấy mẫu bằng cách lấy miếng vải ra khỏi vật đựng và chuyển thẳng vào bình nón chứa 100 ml nước nước muối sinh lý vô trùng (không phết).

- Chuyển mẫu về phòng thí nghiệm qua pass-box và tiến hành phân tích.

6.2.3.2. Xử lý mẫu

- Lắc nhẹ bình nón khoảng 15 phút để giữ mẫu, ngâm trong khoảng 30 phút, lau cồn để sát trùng phía ngoài bình nón, chuyển bình nón qua pass-box vào trong tủ cấy vô trùng tiến hành kiểm tra.
- Lấy miếng vải ra khỏi bình nón bằng kẹp Inox đã được lau cồn, lọc dung dịch NaCl 0,9% qua màng lọc vô trùng dưới chân không, đặt màng lọc chứa mẫu lên đĩa thạch vô trùng, đem ủ trong tủ ẩm.
- Tiến hành tương tự với mẫu kiểm tra âm tính.

6.2.4. Ủ và đọc kết quả

- Lật úp hộp petri và ủ ở nhiệt độ 30 – 35⁰ C.
- Quan sát các hộp petri sau mỗi 24 giờ. Sau 48 giờ, đọc và ghi kết quả vào Phiếu kết quả kiểm tra vi sinh bề mặt thiết bị và xưởng sản xuất.
- Biểu diễn kết quả theo CFU/25 cm²
- Mẫu kiểm tra âm tính phải < 1 CFU/25 cm²

6.3. Phương pháp hộp Rodac (Kiểm tra bàn, tường).

Phương pháp lấy mẫu kiểm tra các bề mặt:

- (1) Dụng cụ: Hộp Rodac diện tích bề mặt khoảng 25 cm².
- (2) Môi trường: Dùng môi trường Tryptic Soy Agar được pha chế và tiệt trùng theo hướng dẫn mã số: QC/HD/010.
- (3) Lấy mẫu: Hộp Rodac được đổ khoảng 15-20 ml môi trường Tryptic Soy Agar đã để nguội ở 40-50⁰C (Đổ đầy hộp tạo thành vòm khum), đợi môi trường đông lại, dùng tay cầm dưới hộp (tránh đụng tay vào môi trường), ấn lên vị trí cần kiểm tra sao cho bề mặt môi trường tiếp xúc hết với vị trí cần kiểm tra.
- (4) Vị trí lấy mẫu:
 - Bàn: Mỗi phòng lấy từ 2-3 vị trí (tùy theo số lượng bàn trong phòng) tại vị trí có nguy cơ nhiễm khuẩn cao nhất.
 - Tường: Lấy mỗi bề mặt tường 1 vị trí (trong 1 phòng) tại vị trí có nguy cơ nhiễm khuẩn cao nhất.
- (5) Ủ và đọc kết quả: Đậy nắp hộp, cho vào tủ ẩm, lật ngược hộp, ủ ở 32-35⁰C trong 48 giờ để tìm vi khuẩn hiếu khí, quan sát các hộp sau mỗi 24 giờ.
Sau khi hết thời gian ủ, đọc và ghi kết quả vào nhật ký kiểm nghiệm.

7. Thời gian biểu:

- Thăm định ban đầu: 3 lần liên tục.
- Thăm định định kỳ: 1 tháng 1 lần.

8. Tài liệu liên quan:

- Đề cương thẩm định môi trường sản xuất (Mã số: TĐ/MTSX/01).
- Báo cáo thẩm định vi sinh môi trường sản xuất

9. Hình thức lưu trữ

5.9. Báo cáo thẩm định vi sinh môi trường sản xuất

1. Mục đích thẩm định: Thẩm định mới Thẩm định lại

2. Tài liệu áp dụng:

- Đề cương thẩm định môi trường sản xuất (mã số: TĐ/MTSX/01)

- Phương pháp thẩm định theo SOP mã số: TĐ/MTSX/01.6

3. Tiêu chuẩn quy định : ≤ 100 CFU (khuẩn lạc)/ 4giờ (đĩa thạch $\varnothing = 90$ mm)

4. Kết quả thẩm định:

Stt	Phòng	Số lượng khuẩn lạc/ đĩa			Số lượng khuẩn lạc trung bình (CFU/4h)
		Ngày 12/03/11	Ngày 13/03/11	Ngày 14/03/11	
1	Phòng vi sinh	1 CFU	0 CFU	1 CFU	1 CFU
2	Phòng cân nguyên liệu	6 CFU	5 CFU	5 CFU	5 CFU
3	Phòng pha chế	6 CFU	7 CFU	6 CFU	6 CFU
4	Phòng dụng cụ sạch	6 CFU	5 CFU	5 CFU	5 CFU
5	Phòng biệt trữ BTP	5 CFU	6 CFU	5 CFU	5 CFU
6	Phòng đóng gói sơ cấp 1	5 CFU	7 CFU	6 CFU	6 CFU
7	Phòng đóng gói sơ cấp 2	6 CFU	6 CFU	6 CFU	6 CFU
8	Phòng đóng gói sơ cấp 3	7 CFU	6 CFU	7 CFU	7 CFU

5. Nhận xét và kết luận:

So với yêu cầu kết quả thẩm định về giới hạn vi sinh trong môi trường sản xuất.

Đạt

Không đạt

Ngày tháng năm 2011

TP. Kiểm tra chất lượng

TP. Đảm bảo chất lượng

Phó Quản đốc xưởng

5.10. Báo cáo thẩm định số lần trao đổi không khí

1. Mục đích thẩm định:

Thẩm định mới Thẩm định lại

2. Tài liệu áp dụng:

- Đề cương thẩm định môi trường sản xuất (mã số: TĐ/MTSX/01).
- Phương pháp thẩm định theo SOP mã số: TĐ/MTSX/01.4.
- Thiết bị thẩm định: Máy đo tốc độ gió.

3. Tiêu chuẩn quy định

Số lần trao đổi không khí trong một giờ: ≥ 20 lần/ giờ

4. Kết quả thẩm định

Stt	Phòng	Ngày 10/03/11	Ngày 11/03/11	Ngày 12/03/11
1	Cân cấp phát nguyên liệu	37	34	36
2	Pha chế	32	33	35
3	Biệt trữ	27	26	24
4	Đóng gói I (1)	25	23	27
5	Đóng gói I (2)	26	25	25
6	Đóng gói I (3)	24	26	26
7	Rửa dụng cụ	32	36	33
8	Dụng cụ sạch	26	24	27
9	Vi sinh	23	26	24
10	Xử lý bao bì	25	24	29
11	Hành lang	26	27	23

5. Nhận xét và kết luận:

So với yêu cầu kết quả thẩm định về giới hạn số lần trao đổi không khí.

Đạt

Không đạt

Ngày 12 tháng 03 năm 2011

Tổ Trưởng Tổ kỹ thuật

Trưởng phòng Đảm bảo chất lượng

Phó Quản đốc xưởng

5.11. Báo cáo thẩm định sự chênh áp suất

1. Mục đích thẩm định: Thẩm định mới Thẩm định lại

2. Tài liệu áp dụng:

- Đề cương thẩm định môi trường sản xuất (mã số: TĐ/MTSX/01)
- Phương pháp thẩm định theo SOP mã số: TĐ/MTSX/01.5
- Thiết bị thẩm định: áp kế chữ U

3. Tiêu chuẩn quy định:

- Độ chênh áp: Phòng và hành lang: 15 Pa
- Hành lang và Air-lock: 5 Pa
- Phòng và Air-lock: 20 Pa
- Air-lock và môi trường không kiểm soát: 10 Pa

4. Kết quả thẩm định

Xưởng sản xuất – Khu vực pha chế và đóng gói cấp I

Stt	Phòng	Ngày 10/03/11	Ngày 11/03/11	Ngày 12/03/11
1	Cân cấp phát nguyên liệu – Pha chế	19	21	17
2	Pha chế- Hành lang	29	30	28
3	Biệt trữ- Hành lang	20	18	18
4	Đóng gói I (1)- Hành lang	22	25	24
5	Đóng gói I (2)- Hành lang	23	26	25
6	Đóng gói I (3)- Hành lang	25	24	27
7	Dụng cụ sạch- Pha chế	19	15	17
8	Vi sinh- Air-lock	20	25	21
9	Xử lý bao bì- Air-lock	26	24	23
10	Rửa dụng cụ- hành lang	22	23	25
11	Hành lang- Air-lock	17	18	15
12	Air-lock 1- Ngoài trời	12	10	11
13	Air-lock 2- Ngoài trời	11	13	11

14	Air-lock 3- Ngoài trời	12	12	10
15	Air-lock 4- Ngoài trời	12	11	11
16	Air-lock 5- Ngoài trời	12	13	12
17	Air-lock 6- Ngoài trời	12	11	12
18	Air-lock 7- Ngoài trời	11	11	12

5. Nhận xét và kết luận:

So với yêu cầu kết quả thẩm định về giới hạn độ chênh lệch áp suất.

Đạt

Không đạt

5.12. Báo cáo thẩm định giới hạn bụi trong khí

1. Mục đích thẩm định: Thẩm định mới Thẩm định lại

2. Tài liệu áp dụng

- Đề cương thẩm định môi trường sản xuất (mã số: TĐ/MTSX/01)
- Phương pháp thẩm định theo SOP mã số: TĐ/MTSX/01.3
- Thiết bị thẩm định: máy đo độ bụi Met One (Mỹ)

3. Tiêu chuẩn chấp nhận

- Độ bụi: số lượng tiểu phân /m³ không khí: 0,5 -5 μm: 3.500.000/ m³
> 5,0 μm: 20.000/m³

4. Kết quả thẩm định:

- Độ bụi kích thước: 0,5μm -5,0 μm

Stt	Phòng	Ngày 10/03/11		Ngày 11/03/11		Ngày 12/03/11	
		Sáng	Chiều	Sáng	Chiều	Sáng	Chiều
1	Cân cấp phát nguyên liệu	731.284	729.265	729.769	730.623	729.571	730.239
2	Phòng pha chế	611.218	611.365	610.429	611.394	610.392	611.263
3	Phòng biệt trữ	619.330	618.492	619.681	619.696	618.983	619.683
4	Đóng gói I (1)	687.064	687.169	686.942	686.618	687.167	686.937

5	Đóng gói I (2)	688.135	687.586	687.408	688.694	688.196	687.985
6	Đóng gói I (3)	691.637	691.167	690.883	691.679	690.831	691.639
7	Vi sinh	913.951	914.135	913.852	913.681	914.518	913.732
8	Hành lang	807.391	806.886	806.947	807.694	806.934	807.182

- Độ bụi kích thước: > 5,0 μm

Stt	Phòng	Ngày 10/03/11		Ngày 11/03/11		Ngày 12/03/11	
		Sáng	Chiều	Sáng	Chiều	Sáng	Chiều
1	Cân cấp phát nguyên liệu	16.893	16.983	17.863	16.891	16.984	17.683
2	Phòng pha chế	16.695	17.227	16.913	16.862	16.629	17.739
3	Phòng biệt trữ	17.268	17.193	16.935	17.264	17.134	17.705
4	Đóng gói I (1)	16.628	16.834	16.592	16.283	16.761	17.293
5	Đóng gói I (2)	16.116	16.683	16.339	16.684	16.931	16.682
6	Đóng gói I (3)	15.961	16.390	16.381	16.267	16.194	16.582
7	Phòng vi sinh	16.927	16.572	15.995	16.157	16.381	16.208
8	Hành lang	16.419	16.364	16.551	16.604	16.114	16.362

5. Nhận xét và kết luận:

BÀI 9

THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH VỆ SINH THIẾT BỊ

MỤC TIÊU

Sau khi học xong, học sinh, sinh viên phải vận dụng được:

1. Thẩm định quy trình vệ sinh thiết bị ?
2. Lợi ích của việc thẩm định quy trình vệ sinh thiết bị ?

NỘI DUNG CHÍNH

1. Nguyên tắc chung

- Thẩm định vệ sinh thiết bị để ngăn ngừa tạp nhiễm và nhiễm chéo giữa các sản phẩm
- Cẩn sản phẩm, chất tẩy rửa và vi khuẩn
- Thẩm định quy trình vệ sinh thiết bị cần áp dụng giữa sản xuất sản phẩm này với sản phẩm khác.
- Bề mặt tiếp xúc trực tiếp với thuốc
- Tiết kiệm thời gian, chi phí
- Thẩm định liên tiếp trên ba lô sản phẩm hoặc thẩm định lại hoặc khi có sự thay đổi quy trình.

2. Đề cương thẩm định giới hạn vi sinh vệ sinh thiết bị

1. Mục đích yêu cầu

Hướng dẫn tổng quát công việc thẩm định quy trình làm vệ sinh thiết bị về giới hạn vi sinh chấp nhận được.

2. Phạm vi áp dụng

- Xưởng Sản xuất công ty TNHH Dược phẩm Phương Nam.
- Phòng Đảm bảo chất lượng, phòng Kiểm tra chất lượng.

3. Phân công nhân sự

- Phòng Kiểm tra chất lượng có nhiệm vụ phối hợp với Quản đốc sản xuất trong việc soạn thảo đề cương thẩm định về phương pháp lấy mẫu và phương pháp đánh giá.
- Phòng Kiểm tra chất lượng thực hiện thẩm định và lập báo cáo thẩm định.
- Công nhân làm vệ sinh thực hiện chặt chẽ quy trình làm vệ sinh thiết bị theo

SOP

và hỗ trợ việc lấy mẫu.

- Trưởng phòng Đảm bảo chất lượng kiểm tra đề cương, báo cáo thẩm định.

4. Danh sách thiết bị thẩm định

STT	Thiết bị	Mã số
1	Nồi hấp	EC.3.001
2	Tủ cấy vi sinh	EC.0.001
3	Máy lọc chân không	EC.0.004
4	Tủ ấm	EC.0.003

5. Thông số thẩm định

STT	Thông số	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
1	Giới hạn vi sinh	Phết	≤ 20 CFU/ 25 cm ²

6. Mô hình thực nghiệm

Áp dụng đối với phương pháp phết:

- Số mẫu: 3 mẫu/máy, 3 lần liên tục sau khi làm vệ sinh hoàn tất.
- Vị trí: bề mặt tiếp xúc giữa máy với sản phẩm.
- Diện tích: 25 cm²

7. Phương pháp tiến hành

7.1. Phương pháp phết

- Pha chế dung dịch NaCl 0,9 %.
- Lấy miếng vải không xơ (5 x 15 cm) được nhúng ướt bằng dung dịch NaCl 0,9% cho vào bình nón, nút kín bằng gòn không thấm nước và giấy nhôm, đem hấp tiệt trùng ở 121⁰C/ 20 phút.
- Chuẩn bị các bình nón 250 ml chứa 100 ml dung dịch NaCl 0,9%, nút kín bằng gòn không thấm nước và giấy nhôm, được hấp tiệt trùng ở 121⁰C/ 20 phút.
- Dùng miếng nhựa PVC dày 0,15 mm, đã khoét 1 hình vuông 5 x 5 cm (được lau cồn 70⁰) để định vị vị trí lấy mẫu.
- Chuyển các dụng cụ lấy mẫu vào khu vực lấy mẫu qua Passbox.
- Dùng kẹp inox lấy miếng vải ra khỏi bình nón và phết trên thiết bị cần thẩm định diện tích 25 cm², phết ngang và phết dọc vuông góc 90⁰.
- Chuyển miếng vải vào một bình nón chứa 100 ml dung dịch NaCl 0,9%, nút kín bình lại chuyển qua Passbox về nơi thử nghiệm.
- Giữ sạch miếng vải chứa trong bình bằng cách lắc nhẹ 15 phút hoặc lắc siêu âm 5 phút, ngâm trong khoảng 30 phút.
- Lọc dịch lọc qua màng lọc vô trùng dưới chân không.
- Đặt màng lọc lên đĩa thạch vô trùng, đem ủ trong tủ ấm ở nhiệt độ 30 – 35⁰C trong 48 giờ.

- Đếm số lượng khuẩn lạc và ghi kết quả.

7.2. Tiêu chuẩn chấp nhận

$$\leq 20 \text{ CFU/ } 25 \text{ cm}^2$$

8. Tần suất thẩm định

- Thẩm định ban đầu: sau khi biên soạn quy trình 3 lần liên tục.
- Thẩm định lại: khi thay đổi quy trình hoặc khi thấy cần thiết.

9. Tài liệu liên quan

- Đề cương thẩm định quy trình làm vệ sinh.
- Các quy trình kiểm nghiệm sản phẩm liên quan.
- Các hướng dẫn sử dụng thiết bị phân tích.
- Phiếu kết quả kiểm tra

3. Đề cương thẩm định giới hạn hóa học vệ sinh thiết bị

1. Mục đích yêu cầu

Hướng dẫn tổng quát công việc thẩm định quy trình làm vệ sinh thiết bị về cặn hóa học còn lại trên bề mặt thiết bị sau khi làm vệ sinh tránh nhiễm chéo.

Báo cáo thẩm định phải chứng minh được rằng lượng cặn còn lại trên thiết bị phải nằm dưới mức cho phép.

2. Phạm vi áp dụng

- Xưởng sản xuất công ty TNHH Dược phẩm Phương Nam.
- Phòng Đảm bảo chất lượng, phòng kiểm tra chất lượng.

3. Phân công nhân sự

- Phòng Kiểm tra chất lượng có nhiệm vụ phối hợp với Quản đốc sản xuất trong việc soạn thảo đề cương thẩm định về phương pháp lấy mẫu và phương pháp đánh giá.
- Phòng Kiểm tra chất lượng thực hiện thẩm định và lập báo cáo thẩm định.
- Công nhân làm vệ sinh thực hiện chặt chẽ quy trình làm vệ sinh thiết bị theo SOP và hỗ trợ việc lấy mẫu.
- Trưởng phòng đảm bảo chất lượng kiểm tra đề cương, báo cáo thẩm định.

4. Danh sách thiết bị thẩm định

ST T	Thiết bị	Mã số	Công dụng
1	Cân phân tích	EC.1.001	Cân
2	Máy quang phổ	EC.1.002	Xác định hàm lượng cặn hoá học

5. Thông số thẩm định

STT	Thông số	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
1	Cặn hóa học	Phết, tráng	< 10 ppm

* Nguyên tắc chung:

Nếu chế phẩm trước đó có nhiều hoạt chất thì chỉ đánh giá trên một hoạt chất với thứ tự ưu tiên như sau:

- Chất độc A, B.
- Lượng chất khó tan trong dung môi tẩy rửa.
- Chất có hàm lượng cao nhất.

6. Mô hình thực nghiệm

* Áp dụng đối với phương pháp phết:

- Số mẫu: 3 mẫu/máy, 3 lần liên tục sau khi làm vệ sinh hoàn tất.
- Vị trí: bề mặt tiếp xúc giữa máy với sản phẩm.
- Diện tích: 25 cm².

* Áp dụng đối với phương pháp tráng:

- Số vị trí lấy mẫu: toàn bộ.

7. Phương pháp tiến hành

7.1. Phương pháp phết: (áp dụng đối với các bộ phận thiết bị có bề mặt tiếp xúc hở)

- Chuẩn bị một miếng vải sạch không xơ (5cm x 15cm) để lấy mẫu.
- Dùng miếng nhựa PVC dày 0,15 mm, đã khoét 1 hình vuông 5 x 5 cm để định vị vị trí lấy mẫu (đối với các bề mặt tiếp xúc phẳng).
- Kẹp miếng vải sạch phết lên bề mặt tiếp xúc của thiết bị với diện tích 25cm².
- Phết ngang và phết dọc vuông góc 90⁰.
- Nhúng miếng vật liệu lấy mẫu vào bình nón chứa 1 lượng dung môi phù hợp (dung môi dễ hòa tan hoạt chất và thuận tiện cho phương pháp phân tích mẫu).
- Lấy một thể tích dung dịch trên để xác định hàm lượng cần hoá học (theo quy trình kiểm nghiệm sản phẩm liên quan).
- Tính tỉ lệ tạp nhiễm của vết của sản phẩm trước vào sản phẩm sau.

7.2. Phương pháp tráng: (áp dụng đối với các bộ phận thiết bị có bề mặt tiếp xúc kín)

- Dùng một lượng thích hợp dung môi (1 – 2 lít)(dung môi dễ hoà tan hoạt chất), tráng 3 lần trên toàn bộ bề mặt tiếp xúc kín của thiết bị với sản phẩm. Gộp dịch tráng vào bình lấy mẫu. Tráng lại một lần nữa bằng 1 lít dung môi mới. Gộp dịch tráng vào bình lấy mẫu. Lắc đều.
- Lấy một thể tích dung dịch trên để xác định hàm lượng cần hoá học.

7.3. Tiêu chuẩn chấp nhận:

Nguyên tắc: lượng dư chất của sản phẩm trước cho phép hiện diện trong sản phẩm sau phải nhỏ hơn 10ppm.

- Giới hạn cho phép của dư chất còn sót lại tìm thấy được trong mẫu thử được tính theo công thức:

$$MC (\mu\text{g}) = \frac{10\mu\text{g}}{R} * \frac{S}{T} * \frac{1}{n} * U$$

Với R: Hệ số phục hồi của tá dược có độ tan thấp nhất.

S: Cỡ lô của sản phẩm sản xuất sau (g).

U: Tổng diện tích lấy mẫu (cm²).

n: Số thiết bị trong dây chuyền sản xuất.

T: Tổng diện tích tiếp xúc của bề mặt thiết bị với mẫu thử (cm²).

** Cách xác định hệ số phục hồi:*

Hệ số phục hồi của một chất trên một bề mặt thiết bị xác định (Inox, PVC,...) là tỷ lệ giữa lượng chất tìm lại được trên lượng chất đã biết trước có trên bề mặt thiết bị đó (ở khoảng nồng độ tương ứng với nồng độ chất cần hoá học có thể có ở mẫu thử nghiệm), ứng với một phương pháp lấy mẫu và phát hiện cụ thể.

7.4. Ví dụ:

Giới hạn tạp nhiễm tối đa của Ketoconazole sang sản phẩm của lô sau với số lượng 90 kg:

T = 7900 cm² (Diện tích bề mặt thiết bị tiếp xúc với thuốc)

S = 90.000 g (Số lượng lô thuốc)

U = 25 cm² (Diện tích lấy mẫu)

R = 1 (Hệ số phục hồi)

n = 1 (Số thiết bị trong dây chuyền)

$$MC = \frac{10}{1} * \frac{90.000}{7900} * 25 = 2848 (\mu\text{g})$$

8. Tần suất thẩm định

- Thẩm định ban đầu: sau khi biên soạn quy trình 3 lần liên tục.
- Thẩm định lại: khi thay đổi quy trình hoặc khi thấy cần thiết.

9. Tài liệu liên quan

- Đề cương thẩm định quy trình làm vệ sinh.
- Các quy trình kiểm nghiệm sản phẩm liên quan.
- Các hướng dẫn sử dụng thiết bị
- Phiếu kết quả kiểm tra

10. Hình thức lưu trữ:

4. Đề cương thẩm định giới hạn cơ học thiết bị

1. Mục đích yêu cầu

Hướng dẫn công việc thẩm định quy trình làm vệ sinh thiết bị về tạp chất cơ học chống nhiễm chéo.

2. Phạm vi áp dụng:

- Xưởng sản xuất thực hiện đúng theo quy trình vệ sinh.
- Phòng kiểm tra chất lượng lấy mẫu và kiểm nghiệm.

3. Phân công nhân sự:

- Phòng kiểm tra chất lượng soạn thảo đề cương thẩm định, thực hiện thẩm định và lập báo cáo thẩm định.
- Công nhân làm vệ sinh thực hiện chặt chẽ quy trình làm vệ sinh thiết bị theo SOP và hỗ trợ việc lấy mẫu.
- Trưởng phòng đảm bảo chất lượng kiểm tra đề cương, báo cáo thẩm định.

4. Danh sách thiết bị thẩm định

STT	Thiết bị	Mã số	Công dụng
1	Đèn UV		Phát hiện bụi phát quang
2	Khăn lau trắng, đen		Phát hiện bụi màu

5. Thông số thẩm định:

STT	Thông số	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
1	Phần tử cơ học	Quan sát	Không được thấy
2	Bụi màu trắng	Dùng khăn đen	Khăn không bị trắng
3	Bụi màu đen	Dùng khăn trắng	Khăn không bị đen
4	Bụi phát quang	Soi bằng đèn UV	Không được phát quang

6. Mô hình thực nghiệm:

- Tạp chất cơ học quan sát bằng mắt thường.
- Bụi màu: Dùng phương pháp lau.
- Bụi phát quang: Soi bằng đèn UV.

7. Phương pháp tiến hành:

7.1. Phương pháp lau:

Dùng vải khô sạch không sơ lau trực tiếp trên thiết bị để phát hiện.

7.2. Tiêu chuẩn chấp nhận:

Không được có.

8. Thời gian biểu:

- Hằng ngày vào buổi sáng trước khi tiến hành pha chế, đóng gói.
- Làm liên tục 3 ngày và báo cáo.

9. Tài liệu liên quan:

- Đề cương thẩm định quy trình làm vệ sinh.
- Các quy trình kiểm nghiệm sản phẩm liên quan.
- Các hướng dẫn sử dụng thiết bị phân tích.
- Phiếu kết quả kiểm tra

5. Biểu mẫu

PHIẾU KẾT QUẢ KIỂM TRA VI SINH Quy trình vệ sinh thiết bị sản xuất

Tên thiết bị :

Ngày lấy mẫu : 03/11/11

Số lượng mẫu lấy và vị trí lấy mẫu

- Cánh khuấy : 1 mẫu (vị trí 1)
- Thành máy : 2 mẫu (vị trí 2, vị trí 3)

Ngày kiểm tra : 03/11/11

Người kiểm tra :

Phương pháp kiểm tra : Theo SOP mã số QC/SOP/021

Kết quả kiểm tra

Máy ép thuốc gói nước	Vị trí lấy mẫu	Trung bình
-----------------------	----------------	------------

	Vị trí 1	Vị trí 2	Vị trí 3	(CFU/25cm ²)
Kết quả (CFU/25cm ²) (Yêu cầu: ≤ 20 CFU/25cm ²)	2	4	3	3

Kết luận: So với yêu cầu, mẫu kiểm tra vi sinh trên máy pha chế kem đạt tiêu chuẩn.

Trưởng phòng Kiểm tra chất lượng

Ngày 05 tháng 11 năm 2011

Kiểm nghiệm viên

BÀI 10

THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH XỬ LÝ BAO BÌ CẤP 1

MỤC TIÊU

Sau khi học xong, học sinh, sinh viên phải làm được :

1. Thẩm định quy trình xử lý bao bì cấp 1
2. Đánh giá tính hiệu quả của việc thẩm định quy trình xử lý bao bì cấp 1 ?

NỘI DUNG CHÍNH

1. Nguyên tắc chung

- Đảm bảo sản phẩm đạt chất lượng về hóa học và vi sinh
- Thẩm định giúp tiết kiệm thời gian kiểm nghiệm
- Thực hiện trên ba lô sản phẩm cùng một loại bao bì

2. Đề cương thẩm định quy trình xử lý bao bì cấp 1

1. Mục đích yêu cầu:

Hướng dẫn tổng quát về công việc thẩm định quy trình xử lý bao bì cấp I.

2. Phạm vi áp dụng:

- Xưởng sản xuất thực hiện đúng quy trình xử lý bao bì.
- Phòng kiểm tra chất lượng lấy mẫu và kiểm nghiệm theo yêu cầu thẩm định.

3. Phân công nhân sự:

- Tổ xử lý bao bì thực hiện đúng quy trình xử lý bao bì cấp I.
- Phòng kiểm tra chất lượng soạn thảo, thực hiện và báo cáo thẩm định.
- Phòng Đảm bảo chất lượng kiểm tra, phê duyệt đề cương và báo cáo.

4. Danh sách thiết bị thẩm định:

STT	THIẾT BỊ	PHƯƠNG PHÁP	CÔNG DỤNG
1	Máy hút bụi	Vệ sinh ngoài	Hút bụi

2	Tủ cây, tủ ẩm, nồi hấp	Thực nghiệm	Xác định giới hạn vi sinh
3	Đèn ống	Soi	Xác định tạp chất cơ học
4	Đèn UV	Soi	bụi phát quang

5. Thông số thẩm định:

STT	THÔNG SỐ	PHƯƠNG PHÁP	TIÊU CHUẨN CHẤP NHẬN
1	Bụi cơ học (bên ngoài)	Quan sát	Không được thấy
2	Bụi cơ học (bên trong)	Soi, tráng	10 đơn vị không quá 1
3	Giới hạn vi sinh	Tráng	≤ 20 CFU/25 cm ²

6. Mô tả quy trình:

6.1. Xử lý sơ bộ:

- Dùng máy hút bụi vệ sinh phía ngoài bao gói đựng bao bì
- Có thể thay bao bì chứa nếu cần
- Chuyển bao bì đã vệ sinh về khu chờ xử lý.

6.2. Xử lý đầy đủ:

- Xử lý bao bì cấp I theo SOP mã số : SX/SOP/023

7. Mô hình thực nghiệm:

Áp dụng với phương pháp tráng.

- Số mẫu: 3 mẫu, 10 đơn vị đóng gói / mẫu.
- Tráng phía trong bao bì với dung dịch NaCl 0,9% vô khuẩn.
- Dùng thể tích NaCl 0,9% chiếm 2/3 thể tích bao bì.
- Lắc bao bì chứa dung dịch khoảng 5 phút.
- Tập trung dịch tráng, lấy 1 ml dịch tráng cho vào hộp petri đã được xử lý.
- Đổ vào hộp petri chứa dịch tráng trên từ 15-20 ml môi trường Tryptic Soy Agar.
- Lật úp hộp petri, ủ trong tủ ẩm ở nhiệt độ 32-35⁰C trong 48 giờ.
- Đếm số khuẩn lạc mọc, ghi nhận kết quả, tính toán số khuẩn lạc / 25cm².

8. Tần suất thẩm định:

- Thẩm định ban đầu: Sau khi biên soạn quy trình.
- Thẩm định lại: Khi thay đổi quy trình.
- Cỡ mẫu: 3 mẫu (3 lô thành phẩm liên tục)

9. Kiểm tra định kỳ:

- Mỗi lô bao bì đã xử lý phải được kiểm tra bằng quan sát, soi, tráng xác định tạp chất cơ học.
- Lấy mẫu ngẫu nhiên để kiểm tra vi sinh, hoặc nếu có nghi ngờ bao bì chưa sạch.

3. Hướng dẫn công việc xử lý bao bì cấp 1

1. Mục đích

Thiết lập bằng văn bản quy trình thao tác chuẩn vệ sinh bao bì cấp I.

2. Phạm vi áp dụng

Áp dụng cho việc vệ sinh bao bì đóng gói cấp I

1. Trách nhiệm

Nhân viên vệ sinh bao bì cấp I phải thực hiện đúng quy trình đã ban hành

Quản đốc xưởng có trách nhiệm kiểm tra, theo dõi đảm bảo quy trình được tuân thủ.

4. Nội dung

*** Xử lý chai, tuýp**

- Nhân viên vệ sinh nhận bao bì đã vệ sinh (bao gói ngoài) sơ bộ tại chốt gió
- Mở khí nén, chỉnh áp suất từ 3- 5 kg/cm² hoặc theo yêu cầu của từng loại bao bì
- Cho từ từ bao bì cần vệ sinh vào tủ hút bụi
- Xử lý những bao bì đạt tiêu chuẩn
- Cầm bao bì nghiêng trên tay 30⁰
- Dùng vòi khí cho vào sâu bên trong bao bì thổi 2- 4 giây
- Lấy vòi thổi ra khỏi bao bì, thổi ở phía ngoài 2- 3 giây
- Bỏ bao bì đã vệ sinh vào bao đựng hoặc đồ chứa sạch thích hợp
- Phòng kiểm tra chất lượng lấy mẫu ngẫu nhiên kiểm tra độ sạch của bao bì
- Dán nhãn bao bì sạch
- Chuyển bao bì đã vệ sinh vào chốt gió (phòng xử lý bao bì- đóng gói cấp I)
- Trả bao bì bị loại bỏ về kho qua chốt gió (phòng xử lý bao bì- kho)

*** Xử lý nút trong**

- Rửa bằng dung dịch Natri Lauryl sulfat 0,01% (1 lần)
- Rửa lại bằng nước sinh hoạt (2 lần)
- Tráng lại bằng nước tinh khiết (1 lần)
- Vẩy hết nước, sấy khô

*** Xử lý nắp ngoài**

- Cho từng số lượng nắp vừa phải vào trong rổ thưa
- Xóc và đảo đều 3-5 lần

- Đổ nắp vào dụng cụ chứa sạch

4. Hướng dẫn công việc kiểm tra vệ sinh bao bì cấp 1

1. Mục đích

Trình bày phương pháp lấy mẫu kiểm tra vi sinh bao bì cấp I

2. Phạm vi áp dụng

Tổ Vi sinh, Phòng Kiểm tra chất lượng.

3. Trách nhiệm

- Kiểm nghiệm viên phải thực hiện theo đúng qui trình đã ban hành và báo cáo ngay cho Đảm bảo chất lượng nếu kết quả kiểm tra vượt quá giới hạn cho phép để có thể tiến hành kịp thời các hành động khắc phục.
- Trưởng phòng Kiểm tra chất lượng có trách nhiệm kiểm tra và đảm bảo qui trình được tuân thủ.

4. Nội dung quy trình

Yêu cầu chung:

- Người thực hiện: kiểm nghiệm viên đã được huấn luyện.
- Nhân viên lấy mẫu phải mang găng tay và/hoặc mặc quần áo bảo hộ, đội mũ, đeo khẩu trang, mang giày, ... theo yêu cầu của khu vực cần lấy mẫu.
- Thao tác lấy mẫu phải không được cản trở các hoạt động đang tiến hành trong khu vực hay gây tạp nhiễm khu vực cần lấy mẫu.

4.1. Phương pháp tráng

4.1.1. Lấy mẫu

- Nhân viên lấy mẫu tại chốt gió bao bì cấp I
- Số lượng mẫu lấy: 10 đơn vị bao bì/mẫu

4.1.2. Dụng cụ:

- Hộp petri đường kính 90 mm, ống pipet đã được xử lý theo hướng dẫn mã số:QC/HD/007.

4.1.3. Môi trường

Dùng môi trường tryptic soy agar. Môi trường được pha chế và tiệt trùng theo hướng dẫn mã số:QC/HD/012

4.1.4.Xử lý mẫu:

- Tráng phía trong bao bì với dung dịch NaCl 0,9% đã được hấp tiệt trùng ở 121⁰C/ 20 phút
- Thể tích dung dịch tráng khoảng 2/3 thể tích bao bì.
- Lắc bao bì chứa dung dịch tráng khoảng 5 phút.
- Tập trung dịch tráng, lấy 1 ml dung dịch tráng cho vào 1 hộp petri, cho 3 hộp.
- Đổ vào hộp petri chứa dịch tráng trên từ 15-20 ml môi trường tryptic soy agar.
- Song song tiến hành 1 mẫu trắng.

4.1.5 Ủ và đọc kết quả:

- Lật úp hộp petri và ủ trong tủ ẩm ở nhiệt độ 32 – 35⁰ C.
- Quan sát các hộp petri sau mỗi 24 giờ. Sau 48 giờ, đọc, ghi kết quả, tính toán số khuẩn lạc/25 cm²
- Biểu diễn kết quả theo CFU/25 cm²
- Mẫu kiểm tra âm tính phải < 1 CFU/hộp

4.2 Chu kỳ lấy mẫu:

- Thảm định ban đầu: Sau khi biên soạn quy trình.
- Thảm định lại: Khi thay đổi quy trình.
- Cỡ mẫu: 3 mẫu cho 3 lô thành phẩm liên tiếp.
- Kiểm tra định kỳ: Lấy mẫu ngẫu nhiên kiểm tra hoặc khi có nghi ngờ bao bì chưa sạch.
- Lấy mẫu và kiểm tra mẫu sau khi bao bì đã xử lý càng sớm càng tốt, không để quá 48 giờ.

4.3. Tiêu chuẩn chấp nhận

$$\leq 20 \text{ CFU}/25 \text{ cm}^2$$

4.4. Hành động khắc phục

Nếu số lượng vi sinh vật đếm được vượt quá giới hạn cho phép. Tiến hành các hành động khắc phục sau:

- 1) Rà soát lại qui trình xử lý bao bì.
- 2) Kiểm tra hồ sơ đào tạo của nhân viên vệ sinh. Tái huấn luyện nếu cần.
- 3) Kiểm tra sự tuân thủ các thao tác vô trùng của nhân viên lấy mẫu. Tái huấn luyện nếu cần.
- 4) Lấy mẫu bổ sung nhiều đơn vị bao bì hơn bình thường.

5. Biểu mẫu

PHIẾU KẾT QUẢ KIỂM TRA VI SINH Quy trình xử lý bao bì cấp I

Tên mẫu :

Lô sản xuất thành phẩm :

Nơi sản xuất : Cty PS

Ngày lấy mẫu :

Số lượng mẫu lấy : 10 tuýp

Ngày kiểm tra :
 Người kiểm tra :
 Phương pháp kiểm tra : Theo SOP mã số TĐ/QTBB/01.1

Kết quả kiểm tra

Chai kem bôi da Clotrimazol 1%	Kết quả (CFU/25cm ²) (Yêu cầu: ≤ 20 CFU/25cm ²)			Trung bình (CFU/25cm ²)
	Hộp 1	Hộp 2	Hộp 3	
Lô	5	10	5	7
Lô	5	8	5	6
Lô	3	8	4	5

Kết luận: So với yêu cầu, mẫu kiểm tra vi sinh trên chai kem bôi da Clotrimazol 1% đã xử lý đạt tiêu chuẩn.

Người kiểm tra _____ Ngày tháng năm _____
 Người thực hiện _____

BÀI 11: MỘT SỐ PHÉP THỬ THEO ĐDVN IV

MỤC TIÊU

Sau khi học xong, học sinh, sinh viên phải thuần thục được :

1. Xác định độ đồng đều khối lượng ?
2. Xác định độ đồng hàm lượng ?

NỘI DUNG CHÍNH

1. Phép thử độ đồng đều khối lượng

Phụ lục 11.3. Phép thử độ đồng đều khối lượng

Phép thử độ đồng đều khối lượng dùng để xác định độ đồng đều phân liều của chế phẩm, khi không có yêu cầu thử độ đồng đều hàm lượng.

Phương pháp thử

Phương pháp 1

Áp dụng cho thuốc viên, thuốc đạn, thuốc trứng, cao dán

Cân riêng biệt 20 đơn vị lấy ngẫu nhiên, tính khối lượng trung bình. Không được có quá hai đơn vị có khối lượng nằm ngoài giới hạn chênh lệch so với khối lượng trung bình quy định trong bảng 11.3.1 và không được có đơn vị nào có khối lượng vượt gấp đôi giới hạn đó.

Bảng 11.3.1. Bảng quy định độ đồng đều khối lượng cho chế phẩm đơn liều

Dạng bào chế	Khối lượng trung bình (KLTB)	% chênh lệch so với KLTB
Viên nén	Nhỏ hơn hoặc bằng 80 mg	10
Viên bao phim	Lớn hơn 80 mg và nhỏ hơn 250 mg	7,5
	Bằng hoặc lớn hơn 250 mg	5
Thuốc nang	Nhỏ hơn 300 mg	10
Thuốc bột (đơn liều)	Bằng hoặc lớn hơn 300 mg	7,5
Thuốc cốm (không bao, đơn liều)		

Thuốc bột để pha tiêm (đơn liều) *	Lớn hơn 40 mg	10
Viên nén bao đường Viên hoàn	Tất cả các loại	10
Thuốc đạn Thuốc trứng Cao dán	Tất cả các loại	5

* Khi khối lượng trung bình bằng hay nhỏ hơn 40 mg, chế phẩm không phải thử độ đồng đều khối lượng, nhưng phải thử độ đồng đều hàm lượng.

Phương pháp 2

Áp dụng cho thuốc nang, thuốc bột (đơn liều), thuốc cốm (không bao, đơn liều)

Cân khối lượng của một nang hay một gói (thuốc bột, thuốc cốm). Với viên nang cứng, tháo rời hai nửa vỏ nang, dùng bông lau sạch vỏ và cân khối lượng của vỏ. Với viên nang mềm, cắt mở nang, bóp hết thuốc ra, dùng ether hoặc dung môi hữu cơ thích hợp rửa vỏ nang, để khô tự nhiên cho đến khi hết mùi dung môi, cân khối lượng của vỏ nang. Với gói, cắt mở gói, lấy hết thuốc ra, dùng bông lau sạch bột thuốc bám ở mặt trong, cân khối lượng vỏ gói. Khối lượng thuốc trong nang hay gói là hiệu số giữa khối lượng nang thuốc hay gói và khối lượng vỏ nang hay vỏ gói. Tiến hành tương tự với 19 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang hay gói. Kết quả được đánh giá dựa vào *Bảng 11.3.1* giống như Phương pháp 1.

Phương pháp 3

Áp dụng cho thuốc bột để pha tiêm

Loại bỏ hết nhãn, rửa sạch và làm khô bên ngoài. Loại bỏ hết các nút nếu có, cân ngay khối lượng cả vỏ và thuốc. Lấy hết thuốc ra, dùng bông lau sạch, nếu cần rửa với nước, sau đó với *ethanol 96% (TT)*, sấy ở 100 - 105°C trong 1 giờ. Nếu vỏ không chịu được nhiệt độ này, làm khô ở nhiệt độ thích hợp tới khối lượng không đổi, để nguội trong bình hút ẩm và cân. Hiệu số giữa hai lần cân là khối lượng của thuốc. Tiến hành tương tự với 19 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Tính khối lượng trung bình của thuốc. Kết quả được đánh giá dựa vào *Bảng 11.3.1* giống như Phương pháp 1.

Bảng 11.3.2. Bảng quy định độ đồng đều khối lượng cho chế phẩm đa liều

Dạng bào chế	Khối lượng ghi trên nhãn (KLN)	% chênh lệch so với KLN
Thuốc bột (đa liều)	Nhỏ hơn hoặc bằng 0,50 g	10
	Lớn hơn 0,50 g và bằng 1,50 g	7
	Lớn hơn 1,50g và bằng 6,00 g	5
	Lớn hơn 6,00 g	3
Thuốc cốm (đa liều)	Tất cả các loại	5
Thuốc mỡ	Nhỏ hơn hoặc bằng 10,0 g	15

Cao xoa	Lớn hơn 10,0 g và bằng 20,0 g	10
	Lớn hơn 20,0 g và bằng 50,0 g	8
	Lớn hơn 50,0	5
Cao động vật	Nhỏ hơn hoặc bằng 100,0 g	5
	Lớn hơn 100,0 và bằng 200,0 g	3
	Lớn hơn 200,0 g	2

Phương pháp 4

Áp dụng cho thuốc bột (đa liều), thuốc cốm(đa liều), thuốc mỡ, cao xoa, cao động vật

Cân khối lượng của một đơn vị đóng gói nhỏ nhất. Mở đồ chứa (gói, hộp, lọ...), lấy hết thuốc ra, cắt mở đồ chứa nếu cần để dễ dàng dùng bông lau sạch thuốc bám ở mặt trong, cân khối lượng của đồ chứa. Hiệu số giữa hai lần cân là khối lượng của thuốc. Tiến hành tương tự với bốn đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Tất cả các đơn vị phải có khối lượng nằm trong giới hạn chênh lệch so với khối lượng ghi trên nhãn quy định trong *Bảng 11.3.2*. Nếu có một đơn vị có khối lượng nằm ngoài giới hạn đó, tiến hành thử lại với năm đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Không được có quá một đơn vị trong tổng số 10 đơn vị đem thử có khối lượng nằm ngoài giới hạn qui định.

2. Phép thử độ đồng đều hàm lượng

Phụ lục 11.2. Phép thử độ đồng đều hàm lượng

Phép thử độ đồng đều hàm lượng của các chế phẩm đơn liều dựa trên cơ sở định lượng hàm lượng hoạt chất của từng đơn vị, để xác định mỗi hàm lượng riêng lẻ có nằm trong giới hạn cho phép so với hàm lượng trung bình hay không .

Phép thử này không áp dụng cho chế phẩm đa liều, thuốc truyền tĩnh mạch không phân liều, chế phẩm chứa vitamin, nguyên tố vi lượng và các trường hợp khác được phép miễn trừ.

Trừ khi có chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng, phép thử độ đồng đều hàm lượng được tiến hành trên 10 đơn vị riêng lẻ lấy ngẫu nhiên. Kết quả được đánh giá theo phương pháp sau:

Phương pháp 1

Áp dụng cho thuốc nang, thuốc bột không dùng pha tiêm, thuốc cốm, thuốc đạn, thuốc trứng.

Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử, nếu có không quá một đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn 85 % đến 115 % và không có đơn vị nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.

Chế phẩm không đạt yêu cầu phép thử, nếu có quá ba đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn 85 % đến 115 %, hoặc có một hay nhiều đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.

Nếu hai hoặc ba đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn 85% đến 115 %, nhưng ở trong giới hạn 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình, thử lại trên 20 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử, nếu có không quá ba trong tổng số 30 đơn vị đem thử có hàm lượng nằm ngoài giới hạn 85 % đến 115 % và không có đơn vị nào có hàm lượng nằm ngoài 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.

Phương pháp 2

Áp dụng cho thuốc viên nén, thuốc bột pha tiêm, hỗn dịch để tiêm.

Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử, nếu hàm lượng của từng đơn vị nằm trong giới hạn 85 % đến 115 % của hàm lượng trung bình.

Chế phẩm không đạt yêu cầu phép thử, nếu có quá một đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn 85 % đến 115 %, hoặc có một đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.

Nếu có một đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn 85 % đến 115% của hàm lượng trung bình, thử lại trên 20 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử, nếu có không quá một trong tổng số 30 đơn vị đem thử có hàm lượng nằm ngoài giới hạn 85 % đến 115 % và không có đơn vị nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.

Phương pháp 3

Áp dụng cho thuốc dán (hấp thu qua da)

Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử, nếu hàm lượng trung bình của 10 đơn vị nằm trong giới hạn 90 % đến 110 % hàm lượng ghi trên nhãn và hàm lượng của từng đơn vị nằm trong giới hạn 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.

CÂU HỎI THAM KHẢO

1. Trình bày các thao tác lấy mẫu?
2. Ai được giao nhiệm vụ lấy mẫu, dán nhãn trong sản xuất ?
3. Cơ sở lấy mẫu từ n đơn vị đóng gói là bao nhiêu?
4. Dung dịch chuẩn độ là gì?
5. Chất chuẩn gốc?
6. Sấy đến khối lượng không đổi là như thế nào ?
7. Giới hạn cho phép của hệ số dung dịch chuẩn độ?
8. Liệt kê một chất chỉ thị thông dụng ?
9. Hóa chất- thuốc thử sau khi pha chế có cần bảo quản không ?
10. Thuốc thử có hạn dùng không ?
11. Chất đối chiếu?
12. Nguyên liệu có được dùng làm chất đối chiếu không?
13. Mục đích sử dụng chất đối chiếu?
14. Khi sử dụng thiết bị cần lưu ý điều gì?
15. Mục đích thẩm định quy trình vệ sinh thiết bị?
16. Vệ sinh thiết bị có tuân thủ theo SOP hay vệ sinh sạch là được ?
17. Tại sao xử lý bao bì cấp 1?
18. Liệt kê các dung dịch tẩy rửa để vệ sinh thiết bị?
19. Tại sao phải xử lý dụng cụ trước khi đưa vào thử nghiệm vi sinh?
20. Anh chị trình bày về công việc cân cấp phát nguyên liệu- bao bì?
21. Thành phẩm, nguyên liệu , bao bì trong kho có cần sắp xếp ?
22. Trường hợp nào kiểm tra chất lượng thành phẩm trong kho ?
23. Dụng cụ thủy tinh chính xác có cần hiệu chuẩn không? Tại sao ?
24. Thiết bị phân tích có cần hiệu chuẩn , kiểm định không ? Tại sao ?
25. Cân phân tích được sử dụng trong trường hợp nào ?
26. Cân nguyên liệu đối với hoạt chất chính cần lưu ý điều gì ?
27. Mục đích của việc thẩm định ?
28. Phòng kiểm tra chất lượng với xưởng sản xuất có độc lập với nhau không ?
29. Một người có thể làm nhiều công việc chồng chéo nhau ?
30. GLP là gì ?
31. Liệt kê 10 nguyên tắc GLP ?
32. Trình bày chức năng và nhiệm vụ của phòng kiểm nghiệm

