

Số: 29/2020/TT-BYT

Hà Nội, ngày 31 tháng 12 năm 2020

**THÔNG TƯ**

**SỬA ĐỔI, BỔ SUNG VÀ BÃI BỎ MỘT SỐ VĂN BẢN QUY PHẠM PHÁP LUẬT DO BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ BAN HÀNH, LIÊN TỊCH BAN HÀNH**

Căn cứ [Luật ban hành văn bản quy phạm pháp luật](#) ngày 22 tháng 6 năm 2015 và [Luật sửa đổi, bổ sung một số điều của Luật ban hành văn bản quy phạm pháp luật](#) ngày 18 tháng 6 năm 2020;

Căn cứ [Luật dược](#) ngày 06 tháng 4 năm 2016;

Căn cứ [Luật phòng, chống tác hại của thuốc lá](#) ngày 18 tháng 6 năm 2012;

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

Căn cứ Nghị định số [69/2018/NĐ-CP](#) ngày 15 tháng 5 năm 2018 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều của Luật quản lý ngoại thương;

Căn cứ Nghị định số [96/2012/NĐ-CP](#) ngày 15 tháng 11 năm 2012 của Chính phủ quy định về điều trị nghiện các chất dạng thuốc phiện bằng thuốc thay thế;

Căn cứ Nghị định số [15/2018/NĐ-CP](#) ngày 02 tháng 02 năm 2018 của Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật an toàn thực phẩm;

Căn cứ Nghị định số [34/2016/NĐ-CP](#) ngày 14 tháng 5 năm 2016 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật ban hành văn bản quy phạm pháp luật;

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

Theo đề nghị của Vụ trưởng Vụ Pháp chế,

Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Thông tư sửa đổi, bổ sung và bãi bỏ một số văn bản quy phạm pháp luật do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành, liên tịch ban hành.

**Điều 1. Sửa đổi, bổ sung một số văn bản quy phạm pháp luật trong lĩnh vực mỹ phẩm, dược, phòng, chống HIV/AIDS, an toàn thực phẩm**

1. Sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số [06/2011/TT-BYT](#) ngày 25 tháng 01 năm 2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về quản lý mỹ phẩm (sau đây viết tắt là Thông tư số 06/2011/TT-BYT) như sau:

a) Sửa đổi, bổ sung khoản 4 Điều 4 như sau:

"4. Giấy chứng nhận lưu hành tự do (CFS) đối với sản phẩm mỹ phẩm nhập khẩu được quy định như sau:

a) Trường hợp miễn CFS bao gồm:

- Sản phẩm mỹ phẩm được sản xuất tại nước thành viên Hiệp định Đối tác Toàn diện và Tiến bộ xuyên Thái Bình Dương mà việc tham gia Hiệp định này đã được cơ quan có thẩm quyền của nước đó phê chuẩn và có hiệu lực (sau đây viết tắt là nước thành viên CPTPP);

- Sản phẩm mỹ phẩm được lưu hành và xuất khẩu từ nước thành viên CPTPP: Doanh nghiệp chịu trách nhiệm đưa sản phẩm ra thị trường phải nộp tài liệu chứng minh sản phẩm được lưu hành tại nước thành viên CPTPP do cơ quan có thẩm quyền nước thành viên CPTPP cấp (giấy phép lưu hành sản phẩm mỹ phẩm hoặc phiếu công bố sản phẩm mỹ phẩm đã được cấp số tiếp nhận hoặc văn bản pháp lý khác có chứng nhận sản phẩm được lưu hành tại nước thành viên CPTPP) được hợp pháp hóa lãnh sự theo quy định của pháp luật, trừ trường hợp giấy tờ pháp lý thuộc một trong các trường hợp sau đây:

+ Được miễn hợp pháp hóa lãnh sự theo điều ước quốc tế mà nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (sau đây viết tắt là Việt Nam) là thành viên hoặc theo nguyên tắc có đi có lại giữa Việt Nam và quốc gia cấp;

+ Được cơ quan ngoại giao nước ngoài hoặc cơ quan quản lý nhà nước về mỹ phẩm có thẩm quyền hoặc cơ quan cấp giấy tờ pháp lý của nước thành viên CPTPP gửi văn bản hoặc thư điện tử đến Cục Quản lý Dược xác nhận giấy tờ pháp lý;

+ Doanh nghiệp chịu trách nhiệm đưa sản phẩm ra thị trường gửi kết quả tự tra cứu giấy tờ pháp lý từ trang thông tin điện tử (website tiếng Anh) của cơ quan cấp giấy tờ pháp lý của nước thành viên CPTPP có đóng dấu xác nhận của doanh nghiệp kèm theo văn bản cung cấp thông tin về đường dẫn tra cứu đến Cục Quản lý Dược. Doanh nghiệp phải chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính hợp pháp, tính chính xác của các giấy tờ, thông tin này và kết quả tự tra cứu của doanh nghiệp;

- Sản phẩm mỹ phẩm đã được cấp số tiếp nhận Phiếu công bố sản phẩm mỹ phẩm tại nước thuộc Hiệp hội các quốc gia Đông Nam Á (ASEAN): Doanh nghiệp chịu trách nhiệm đưa sản phẩm ra thị trường phải nộp Phiếu công bố sản phẩm mỹ phẩm đã được cấp số tiếp nhận tại nước thuộc ASEAN được hợp pháp hóa lãnh sự theo quy định của pháp luật, trừ trường hợp Phiếu công bố sản phẩm mỹ phẩm thuộc một trong các trường hợp sau đây:

+ Được miễn hợp pháp hóa lãnh sự theo điều ước quốc tế mà nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam là thành viên hoặc theo nguyên tắc có đi có lại giữa Việt Nam và quốc gia cấp;

+ Được cơ quan ngoại giao nước ngoài hoặc cơ quan quản lý nhà nước về mỹ phẩm có thẩm quyền hoặc cơ quan cấp Phiếu công bố sản phẩm mỹ phẩm của nước thành viên ASEAN gửi văn bản hoặc thư điện tử đến Cục Quản lý Dược xác nhận Phiếu công bố sản phẩm mỹ phẩm;

+ Doanh nghiệp chịu trách nhiệm đưa sản phẩm ra thị trường gửi kết quả tự tra cứu Phiếu công bố sản phẩm mỹ phẩm từ website tiếng Anh của cơ quan quản lý có thẩm quyền của nước thành viên ASEAN cấp số Phiếu tiếp nhận công bố sản phẩm mỹ phẩm có đóng dấu xác nhận của doanh nghiệp kèm theo văn bản cung cấp thông tin về đường dẫn tra cứu đến Cục Quản lý Dược. Doanh nghiệp phải chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính hợp pháp, tính chính xác của các giấy tờ, thông tin này và kết quả tự tra cứu của doanh nghiệp;

b) Ngoài các trường hợp miễn CFS quy định tại điểm a khoản này, hồ sơ công bố sản phẩm mỹ phẩm nhập khẩu phải có CFS đáp ứng các yêu cầu sau đây:

- CFS do cơ quan có thẩm quyền của nước sản xuất hoặc nước xuất khẩu mỹ phẩm vào Việt Nam cấp còn thời hạn hiệu lực (bản chính hoặc bản sao chứng thực). Trường hợp CFS không nêu thời hạn thì phải là bản được cấp trong vòng 24 tháng kể từ ngày cấp;

- CFS phải được hợp pháp hóa lãnh sự theo quy định của pháp luật, trừ trường hợp CFS đáp ứng một trong các quy định sau đây:

+ Được miễn hợp pháp hóa lãnh sự theo điều ước quốc tế mà Việt Nam là thành viên hoặc theo nguyên tắc có đi có lại giữa Việt Nam và quốc gia cấp;

+ Có văn bản hoặc thư điện tử do cơ quan có thẩm quyền cấp CFS hoặc cơ quan ngoại giao nước ngoài gửi đến Cục Quản lý Dược có nội dung xác nhận thông tin của CFS;

- CFS phải có tối thiểu các thông tin quy định tại Điều 36 Luật quản lý ngoại thương và khoản 3 Điều 10 Nghị định số 69/2018/NĐ-CP ngày 15 tháng 5 năm 2018 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều của [Luật quản lý ngoại thương](#) (sau đây gọi tắt là Nghị định số [69/2018/NĐ-CP](#)).";

b) Sửa đổi, bổ sung Phụ lục số 01-MP ban hành kèm theo Thông tư số [06/2011/TT-BYT](#) theo quy định tại Phụ lục 1 ban hành kèm theo Thông tư này;

c) Sửa đổi, bổ sung Điều 33 như sau:

### **"Điều 33. Hồ sơ, thủ tục cấp CFS đối với mỹ phẩm sản xuất trong nước để xuất khẩu**

1. Hồ sơ đề nghị cấp CFS đối với mỹ phẩm xuất khẩu thực hiện theo quy định tại Điều 11 Nghị định số 69/2018/NĐ-CP. Riêng bản Tiêu chuẩn công bố áp dụng đối với sản phẩm, hàng hóa có thể thay thế bằng Phiếu công bố sản phẩm mỹ phẩm đã được cấp số tiếp nhận (01 bản sao có đóng dấu của thương nhân).

2. Quy trình cấp CFS đối với mỹ phẩm xuất khẩu thực hiện theo quy định tại Điều 11 Nghị định số 69/2018/NĐ-CP.

3. Phí cấp CFS tính theo sản phẩm tương ứng với 01 Phiếu công bố sản phẩm mỹ phẩm đã được cấp số tiếp nhận.

4. Sở Y tế tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương thực hiện việc cấp và quản lý CFS đối với mỹ phẩm xuất khẩu được sản xuất trên địa bàn nơi đặt cơ sở sản xuất mỹ phẩm."

2. Sửa đổi, bổ sung Phụ lục VII của Thông tư số [20/2017/TT-BYT](#) ngày 10 tháng 5 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định chi tiết một số điều của Luật dược và Nghị định số [54/2017/NĐ-CP](#) ngày 08 tháng 5 năm 2017 của Chính phủ về thuốc và nguyên liệu làm thuốc phải kiểm soát đặc biệt như sau:

Bổ sung vào cuối Phụ lục VII. Danh mục thuốc, dược chất thuộc danh mục chất bị cấm sử dụng trong một số ngành, lĩnh vực quy định sau đây: "Danh mục này bao gồm tất cả dạng muối (nếu có) của các chất ghi trong Danh mục."

3. Sửa đổi, bổ sung điểm đ khoản 2 Điều 17 Thông tư số 02/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 01 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt cơ sở bán lẻ thuốc như sau:

"đ) Định kỳ hằng quý, báo cáo trực tuyến danh sách cơ sở bán lẻ thuốc trên địa bàn đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, tình trạng đáp ứng GPP của cơ sở bán lẻ thuốc theo nội dung quy định tại khoản 4 Điều 8 Thông tư này trên Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược."

4. Sửa đổi, bổ sung điểm đ khoản 3 Điều 18 Thông tư số 03/2018/TT-BYT ngày 09 tháng 02 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt phân phối thuốc, nguyên liệu làm thuốc như sau:

"đ) Định kỳ hằng tháng, báo cáo trực tuyến danh sách cơ sở phân phối trên địa bàn đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh

được và tình trạng đáp ứng GDP theo nội dung quy định tại khoản 4 Điều 8 Thông tư này trên Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược.”.

5. Sửa đổi, bổ sung và bãi bỏ một số điều của Thông tư số [32/2018/TT-BYT](#) ngày 12 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc (Thông tư số 32/2018/TT-BYT) như sau:

a) Sửa đổi, bổ sung điểm c khoản 3 Điều 23 như sau:

“c) Trường hợp giấy tờ pháp lý được cấp là bản điện tử, bao gồm cả trường hợp không có đủ chữ ký, tên người ký và dấu xác nhận của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền của nước cấp giấy tờ pháp lý, cơ sở đăng ký phải nộp một trong các giấy tờ sau đây:

- Giấy tờ pháp lý được hợp pháp hóa lãnh sự theo quy định (bản chính hoặc bản sao chứng thực);

- Cơ sở đăng ký gửi kết quả tự tra cứu giấy tờ pháp lý từ website tiếng Anh của cơ quan cấp giấy tờ pháp lý có đóng dấu xác nhận của cơ sở kèm theo văn bản cung cấp thông tin về đường dẫn tra cứu đến Cục Quản lý Dược. Cơ sở đăng ký phải chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính hợp pháp, tính chính xác của các giấy tờ, thông tin này và kết quả tự tra cứu của cơ sở.”;

b) Bãi bỏ điểm c khoản 4 Điều 23;

c) Sửa đổi, bổ sung các điểm e, g khoản 4 Điều 23 như sau:

“e) Đối với hồ sơ cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc hóa dược mới, sinh phẩm nhập khẩu, trừ sinh phẩm probiotics (men tiêu hóa): phải có CPP được cấp bởi cơ quan có thẩm quyền của nước sản xuất có xác nhận thuốc được cấp phép và lưu hành thực tế tại nước đó. Trường hợp CPP này không được cấp bởi EMA thì phải có thêm giấy tờ pháp lý được cấp bởi một trong các cơ quan quản lý khác quy định tại khoản 9 hoặc khoản 10 Điều 2 Thông tư này. Giấy tờ pháp lý bao gồm nội dung tối thiểu sau: tên thuốc, hoạt chất, nồng độ hoặc hàm lượng hoạt chất, dạng bào chế, tên và địa chỉ cơ sở sản xuất, có xác nhận thuốc được cấp phép và lưu hành thực tế tại nước đó;

g) Đối với hồ sơ cấp giấy đăng ký lưu hành vắc xin nhập khẩu: phải có CPP được cấp bởi cơ quan có thẩm quyền của nước sản xuất có xác nhận thuốc được cấp phép và lưu hành thực tế tại nước đó. Trường hợp CPP này không được cấp bởi EMA thì phải có thêm giấy tờ pháp lý được cấp bởi một trong các cơ quan quản lý khác quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này. Giấy tờ pháp lý bao gồm nội dung tối thiểu sau: tên thuốc, hoạt chất, nồng độ hoặc hàm lượng hoạt chất, dạng bào chế, tên và địa chỉ cơ sở sản xuất, có xác nhận thuốc được cấp phép và lưu hành thực tế tại nước đó.”;

d) Bổ sung điểm đ vào khoản 12 Điều 23 như sau:

“đ) Đối với tá dược trong hồ sơ đăng ký thuốc thành phẩm, nguyên liệu làm thuốc là bán thành phẩm:

Trường hợp không cung cấp được giấy tờ quy định tại một trong các điểm a, b, d khoản này, cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm, bán thành phẩm thực hiện tự đánh giá việc đáp ứng thực hành tốt sản xuất của cơ sở sản xuất tá dược theo quy định tại điểm đ khoản 1 Điều 3, điểm b khoản 3 Điều 3 và điểm đ khoản 5 Điều 20 Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tự công bố trong hồ sơ đăng ký thuốc về nguyên tắc, tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất mà cơ sở sản xuất tá dược đáp ứng và cam kết chịu trách nhiệm trước pháp luật về công bố này theo Mẫu 13/TT ban hành kèm theo Thông tư này”;

đ) Sửa đổi, bổ sung khoản 3 Điều 40 như sau:

“3. Thay đổi, bổ sung giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc đối với nội dung thay đổi nhỏ chỉ yêu cầu thông báo (Notification):

a) Các nội dung thay đổi nhỏ chỉ yêu cầu thông báo MiV-N1, MiV-N2, MiV-N3, MiV-N4, MiV-N6, MiV-N7 quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này: Cơ sở được thực hiện và chịu trách nhiệm đối với nội dung thay đổi, bổ sung do cơ sở đề nghị kể từ ngày ghi trên Phiếu tiếp nhận hồ sơ. Trong thời gian 15 ngày làm việc kể từ ngày ghi trên Phiếu tiếp nhận hồ sơ, Cục Quản lý Dược công bố trên Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược các nội dung thay đổi nhỏ chỉ yêu cầu thông báo do cơ sở nộp;

b) Các nội dung thay đổi nhỏ chỉ yêu cầu thông báo khác quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này ngoài các trường hợp quy định tại điểm a khoản này: Trong thời hạn 15 ngày làm việc kể từ ngày ghi trên Phiếu tiếp nhận hồ sơ, Cục Quản lý Dược phê duyệt thay đổi, bổ sung giấy đăng ký lưu hành đối với hồ sơ đạt yêu cầu hoặc có văn bản trả lời đối với hồ sơ thẩm định chưa đạt, không đạt, nêu rõ lý do; công bố trên Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược các nội dung thay đổi nhỏ chỉ yêu cầu thông báo do cơ sở nộp và kết quả giải quyết hồ sơ.”;

e) Sửa đổi, bổ sung tiêu đề khoản 2 Điều 47 như sau: “2. Thuốc, nguyên liệu làm thuốc hết hiệu lực giấy đăng ký lưu hành trong khoảng thời gian từ ngày 01 tháng 01 năm 2018 đến ngày 31 tháng 12 năm 2021, bao gồm cả thuốc, nguyên liệu làm thuốc đã được duy trì hiệu lực giấy đăng ký lưu hành, được tiếp tục duy trì hiệu lực giấy đăng ký lưu hành 12 tháng trong trường hợp đáp ứng tất cả các quy định sau đây”;

g) Bổ sung khoản 5 vào Điều 47 như sau:

“5. Quy định về hiệu lực của giấy chứng nhận GMP như sau:

a) Đối với giấy chứng nhận GMP do cơ quan quản lý dược các nước thuộc khu vực kinh tế Châu Âu (European Economic Area - EEA) cấp:

- Trường hợp GMP của cơ sở sản xuất được gia hạn hiệu lực theo Thông báo của EMA ngày 10 tháng 4 năm 2020 về chủ trương áp dụng

đối với thuốc dùng cho người trong giai đoạn dịch Covid-19: hiệu lực của giấy chứng nhận GMP được tính đến 31 tháng 12 năm 2021. Trường hợp EMA có thông báo mới thì được thực hiện theo thông báo mới;

- Trường hợp cơ sở sản xuất đã được cấp giấy chứng nhận GMP mới, hiệu lực giấy chứng nhận GMP được xác nhận theo giấy mới;

b) Đối với Giấy chứng nhận GMP do các cơ quan không thuộc điểm a Khoản này cấp: Việc xác định hiệu lực giấy chứng nhận GMP trong giai đoạn dịch Covid-19 được thực hiện theo thông báo của cơ quan quản lý dược từng quốc gia đã cấp Giấy chứng nhận GMP hoặc theo thời hạn được ghi trên giấy chứng nhận GMP.”;

h) Sửa đổi khoản 3 Điều 48 như sau:

“3. Đối với hồ sơ cấp, gia hạn, thay đổi, bổ sung giấy đăng ký lưu hành nộp trước ngày 31 tháng 12 năm 2021: Không bắt buộc CPP phải có đầy đủ thông tin về tiêu chuẩn thuốc thành phẩm; tiêu chuẩn dược chất, dược liệu; tên, địa chỉ cơ sở sản xuất dược chất, dược liệu.”;

i) Bổ sung khoản 5, khoản 6 vào Điều 48 như sau:

“5. Đối với thuốc, nguyên liệu làm thuốc sản xuất trong nước đã được cấp giấy đăng ký lưu hành trước ngày 31 tháng 12 năm 2020 và cơ sở có nhu cầu nhập khẩu nguyên liệu làm thuốc là tá dược, vỏ nang về Việt Nam: Trước khi nhập khẩu lần đầu về Việt Nam, cơ sở đăng ký cập nhật toàn bộ thông tin về nguyên liệu làm thuốc là tá dược, vỏ nang trong hồ sơ đã được phê duyệt lên hệ thống dịch vụ công trực tuyến của Cục Quản lý Dược. Trong thời gian 05 ngày làm việc kể từ ngày cơ sở cập nhật thông tin lên hệ thống, Cục Quản lý Dược phải hoàn thành việc công bố. Cơ sở đăng ký chịu trách nhiệm về tính chính xác của thông tin cập nhật so với thông tin trong hồ sơ đăng ký đã được phê duyệt và không bắt buộc phải cập nhật lại thông tin ở lần nhập khẩu tiếp theo.

6. Quy định xác thực giấy tờ pháp lý đối với hồ sơ đề nghị cấp, gia hạn, thay đổi, bổ sung giấy đăng ký lưu hành thuốc đã nộp trước ngày 31 tháng 12 năm 2021: Không bắt buộc phải có kết quả kiểm tra tính xác thực giấy tờ pháp lý quy định tại khoản 1 Điều 12 Thông tư này trước thời điểm cấp, gia hạn, thay đổi bổ sung giấy đăng ký lưu hành thuốc, trừ trường hợp giấy tờ pháp lý được cấp là bản điện tử không đáp ứng quy định tại khoản 1, các điểm a, b khoản 3 Điều 23 Thông tư này thì phải có kết quả xác thực giấy tờ pháp lý trước thời điểm cấp, gia hạn, thay đổi bổ sung Giấy đăng ký lưu hành thuốc.

Trường hợp sau khi thuốc được cấp, gia hạn, thay đổi bổ sung giấy đăng ký lưu hành mà cơ quan ngoại giao hoặc cơ quan có thẩm quyền trong nước, nước ngoài có xác nhận bằng văn bản về việc giấy tờ pháp lý trong hồ sơ đăng ký thuốc, nguyên liệu làm thuốc không bảo đảm tính xác thực, Cục Quản lý Dược xem xét thực hiện việc xử lý theo quy định tại khoản 5 Điều 42 và điểm h khoản 1 Điều 50 Thông tư này.”;

k) Bổ sung điểm o vào khoản 1 Điều 50 như sau:

“o) Công bố danh sách trang thông tin điện tử của cơ quan cấp giấy tờ pháp lý quy định tại điểm c khoản 3 Điều 23 Thông tư này.”;

l) Bổ sung vào Thông tư số 32/2018/TT-BYT Mẫu 13/TT Bản công bố nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP hoặc nguyên tắc, tiêu chuẩn đối với sản xuất tá dược đã được cơ quan quản lý của nước hoặc tổ chức quốc tế khác áp dụng theo quy định tại Phụ lục 2 ban hành kèm theo Thông tư này.

6. Sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số [35/2018/TT-BYT](#) ngày 22 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc như sau:

a) Sửa đổi, bổ sung khoản 1 Điều 3 như sau:

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

a) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc của Tổ chức Y tế thế giới quy định tại Phụ lục I ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 4 Điều này;

b) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc sinh học là dẫn xuất của máu và huyết tương người của Tổ chức Y tế thế giới quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 4 Điều này;

c) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc của Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm quy định tại Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 4 Điều này;

d) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc của Liên minh Châu Âu quy định tại Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 4 Điều này.

đ) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc của Tổ chức Y tế thế giới đối với nguyên liệu làm thuốc là tá dược quy định tại Phụ lục IIa ban hành kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật được quy định tại khoản 4 Điều này.”;

b) Sửa đổi, bổ sung khoản 3 Điều 3 như sau:

“3. Áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP khác:

a) Đối với cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc không phải là tá dược:

Ngoài các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại khoản 1, khoản 2 Điều này, nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP khác tương đương với nguyên

tắc, tiêu chuẩn EU - GMP do cơ quan quản lý dược các nước SRA ban hành được phép áp dụng. Cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc triển khai áp dụng có trách nhiệm dịch, xác nhận bản dịch theo quy định của pháp luật về công chứng, chứng thực gửi Cục Quản lý Dược để đăng tải trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược;

b) Đối với cơ sở sản xuất nguyên liệu làm thuốc là tá dược:

Ngoài các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại điểm đ khoản 1 Điều này, cơ sở sản xuất tá dược được áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP khác của Hội đồng Tá dược Quốc tế (International Pharmaceutical Excipients Council - IPEC), Hệ thống chứng nhận tá dược quốc tế (The Certification Scheme for Pharmaceutical Excipients - EXCiPACT), Viện Tiêu chuẩn quốc gia Hoa Kỳ (American National Standards Institute - ANSI), Dược điển Hoa Kỳ (United States Pharmacopeia - USP) hoặc nguyên tắc, tiêu chuẩn khác đối với sản xuất tá dược đã được cơ quan quản lý của nước hoặc tổ chức quốc tế khác có liên quan đến tá dược dùng để sản xuất thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm áp dụng.”;

c) Bổ sung khoản 16 vào Điều 4 như sau:

“16. Cơ sở sản xuất nguyên liệu làm thuốc là tá dược triển khai áp dụng GMP và tuân thủ quy định tại Phụ lục IIa ban hành kèm theo Thông tư này hoặc nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP khác quy định tại khoản 3 Điều 3 Thông tư này và tài liệu cập nhật theo quy định tại khoản 4 Điều 3 Thông tư này. Trường hợp Tổ chức Y tế thế giới, các tổ chức IPEC, EXCiPACT, ANSI, USP hoặc tổ chức quốc tế khác có liên quan đến tá dược dùng để sản xuất thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm đã công bố có sửa đổi, bổ sung nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất đối với nguyên liệu làm thuốc là tá dược (sau đây viết tắt là tài liệu cập nhật) trên Trang thông tin điện tử của các cơ quan này, cơ sở sản xuất nguyên liệu làm thuốc là tá dược triển khai áp dụng tài liệu GMP cập nhật trong thời hạn sau đây:

a) 12 tháng đối với trường hợp có yêu cầu thay đổi về nhà xưởng, thiết bị sản xuất, tính từ thời điểm tài liệu cập nhật được công bố;

b) 06 tháng đối với các cập nhật không thuộc trường hợp quy định tại điểm a Khoản này, tính từ thời điểm tài liệu cập nhật được công bố.”;

d) Bổ sung điểm h vào khoản 2 Điều 12 như sau:

“h) Cơ sở sản xuất nguyên liệu làm thuốc là tá dược.”; đ) Bổ sung điểm đ vào khoản 5 Điều 20 như sau:

“đ) Cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm, bán thành phẩm căn cứ vào mục đích và phạm vi sử dụng tá dược tại cơ sở sản xuất để thực hiện việc tự đánh giá đáp ứng các nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP quy định tại điểm đ khoản 1 Điều 3 và điểm b khoản 3 Điều 3 Thông tư này đối với tá dược sử dụng tại cơ sở.”;

e) Bổ sung Phụ lục IIa. Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất nguyên liệu làm thuốc là tá dược của Tổ chức Y tế thế giới vào sau Phụ lục II Thông tư số [35/2018/TT-BYT](#) theo quy định tại Phụ lục 3 ban hành kèm theo Thông tư này.

7. Sửa đổi, bổ sung khoản 6 Điều 9 Thông tư số 36/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt bảo quản thuốc, nguyên liệu làm thuốc như sau:

“6. Sau khi nộp báo cáo hoạt động - duy trì đáp ứng GSP theo thời gian quy định, cơ sở bảo quản được tiếp tục hoạt động theo phạm vi kinh doanh ghi tại Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược đã được cấp, được sử dụng Giấy chứng nhận này cho đến khi có kết quả đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GSP và phải bảo đảm duy trì việc đáp ứng GSP trong suốt quá trình hoạt động.”.

8. Sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số [15/2019/TT-BYT](#) ngày 11 tháng 7 năm 2019 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đấu thầu thuốc tại các cơ sở y tế công lập như sau:

a) Sửa đổi, bổ sung khoản 3 Điều 7 như sau:

“3. Nhóm 3 bao gồm các thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành hoặc được cấp giấy phép nhập khẩu để lưu hành tại Việt Nam và có báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học được Cục Quản lý Dược công bố.”;

b) Sửa đổi, bổ sung khoản 5 Điều 7 như sau:

“5. Nhóm 5 bao gồm các thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành hoặc được cấp giấy phép nhập khẩu để lưu hành tại Việt Nam.”;

c) Sửa đổi, bổ sung điểm a khoản 8 Điều 50 như sau:

“a) Giấy tờ pháp lý do cơ quan quản lý dược của nước thuộc danh sách SRA cấp có đủ chữ ký, tên người ký, dấu xác nhận của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền của nước cấp giấy tờ pháp lý và phải được hợp pháp hóa lãnh sự theo quy định (bản chính hoặc bản sao có chứng thực).

Trường hợp giấy tờ pháp lý được cấp là bản điện tử, bao gồm cả trường hợp không có đủ chữ ký, tên người ký và dấu xác nhận của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền của nước cấp giấy tờ pháp lý, cơ sở gửi kết quả tự tra cứu giấy tờ pháp lý từ website tiếng Anh của cơ quan cấp giấy tờ pháp lý có đóng dấu xác nhận của cơ sở kèm theo văn bản cung cấp thông tin về đường dẫn tra cứu trực tuyến đến Cục Quản lý Dược. Cơ sở đăng ký phải chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính hợp pháp, tính chính xác của các giấy tờ, thông tin này và kết quả tự tra cứu của cơ sở.

Giấy tờ pháp lý phải bao gồm nội dung tối thiểu sau đây: tên thuốc, hoạt chất, nồng độ hoặc hàm lượng hoạt chất, dạng bào chế, tên và địa chỉ cơ sở sản xuất, có xác nhận thuốc được cấp phép lưu hành tại nước đó.”;



d) Sửa đổi, bổ sung Phụ lục 3 Mẫu báo cáo tình hình vi phạm của nhà thầu trong quá trình đấu thầu, cung ứng thuốc của Thông tư số [15/2019/TT-BYT](#) theo quy định tại Phụ lục 4 ban hành kèm theo Thông tư này;

đ) Sửa đổi, bổ sung khoản 1 của mục I. Các tiêu chí đánh giá về chất lượng thuốc và khoản 13 của mục II. Các tiêu chí đánh giá về đóng gói, bảo quản, giao hàng tại phần 4 Phụ lục Bảng tiêu chuẩn đánh giá về kỹ thuật của các Phụ lục 7 và Phụ lục 8 của Thông tư số [15/2019/TT-BYT](#) theo quy định tại Phụ lục 5 ban hành kèm theo Thông tư này.

9. Sửa đổi, bổ sung điểm a khoản 2 Điều 14 Thông tư số 14/2015/TT-BYT ngày 25 tháng 6 năm 2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế về quản lý thuốc Methadone như sau:

"a) Uống hết thuốc Methadone trước sự có mặt của nhân viên y tế, trừ trường hợp được cơ sở y tế cấp thuốc Methadone mang về sử dụng theo hướng dẫn của Bộ Y tế;"

10. Sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số [18/2019/TT-BYT](#) ngày 17 tháng 7 năm 2019 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn Thực hành sản xuất tốt (GMP) trong sản xuất, kinh doanh thực phẩm bảo vệ sức khỏe như sau:

a) Sửa đổi, bổ sung khoản 3 Điều 3 như sau:

"3. Cơ sở sản xuất thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền đã được Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế, Cục Quản lý Y, Dược cổ truyền - Bộ Y tế cấp Giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn hoặc đánh giá đáp ứng Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GMP) đối với thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền còn hiệu lực theo quy định của pháp luật về dược được sản xuất thực phẩm bảo vệ sức khỏe có dạng bào chế tương ứng với dạng bào chế đã được chứng nhận và không phải thực hiện thủ tục cấp Giấy chứng nhận cơ sở đủ điều kiện an toàn thực phẩm đạt yêu cầu GMP thực phẩm bảo vệ sức khỏe;"

b) Sửa đổi, bổ sung tiêu đề khoản 1 Điều 4 như sau:

"1. Thực phẩm bảo vệ sức khỏe nhập khẩu phải được sản xuất ở cơ sở đã được cơ quan có thẩm quyền của nước sản xuất (bao gồm cơ quan quản lý nhà nước về an toàn thực phẩm hoặc tổ chức được cơ quan quản lý nhà nước về an toàn thực phẩm chỉ định, thừa nhận hoặc cơ quan, tổ chức của nước khác được cơ quan quản lý nhà nước của nước sản xuất thừa nhận) cấp một trong các chứng nhận hoặc xác nhận sau đây:"

c) Sửa đổi, bổ sung điểm a khoản 1 Điều 4 như sau:

"a) Giấy chứng nhận thực hành sản xuất tốt (GMP) đối với cơ sở sản xuất sản phẩm thực phẩm bảo vệ sức khỏe hoặc Giấy chứng nhận lưu hành tự do (Certificate of Free Sale - CFS) có nội dung sản phẩm được sản xuất tại cơ sở đáp ứng yêu cầu thực hành sản xuất tốt (GMP);"

d) Sửa đổi, bổ sung điểm c khoản 1 Điều 4 như sau:

"c) Đối với các nước hoặc vùng lãnh thổ không thực hiện cấp giấy chứng nhận quy định tại các điểm a, b Khoản này thì phải được xác nhận bằng văn bản của cơ quan có thẩm quyền hoặc được công bố trên website chính thức của cơ quan có thẩm quyền về việc tại quốc gia đó không thực hiện cấp Giấy chứng nhận GMP đối với cơ sở sản xuất thực phẩm bảo vệ sức khỏe;"

đ) Sửa đổi khoản 2 Điều 4 như sau:

"2. Nội dung của giấy chứng nhận, xác nhận quy định tại các điểm a, b khoản 1 Điều này (không bao gồm CFS có nội dung quy định tại điểm a khoản 1 Điều này) tối thiểu phải có các thông tin sau đây:

a) Tên cơ quan, tổ chức có thẩm quyền cấp;

b) Ngày cấp;

c) Thời hạn hiệu lực (trường hợp giấy chứng nhận, xác nhận GMP không ghi thời hạn hiệu lực thì phải có bản báo cáo đánh giá hoặc biên bản kiểm tra định kỳ bảo đảm cơ sở sản xuất duy trì điều kiện an toàn thực phẩm hoặc được quy định thời hạn kiểm tra, đánh giá tại văn bản quy phạm pháp luật của nước xuất xứ sản phẩm);

d) Họ tên, chữ ký của người cấp;

đ) Tên, địa chỉ cơ sở được cấp;

e) Phạm vi được chứng nhận;"

e) Bãi bỏ khoản 2 Điều 5 và quy định "Thời điểm áp dụng quy định tại điểm này được thực hiện theo quy định tại Khoản 2 Điều 5 Thông tư này" tại điểm b khoản 1 Điều 4;

g) Sửa đổi, bổ sung khoản 3.7 của mục III. Cơ sở sản xuất và trang thiết bị tại Phụ lục đính kèm Thông tư số [18/2019/TT-BYT](#) như sau:

"3.7. Trường hợp thực phẩm bảo vệ sức khỏe, thuốc dược liệu và thuốc cổ truyền được sản xuất trong cùng dây chuyền: phải có biện pháp kiểm soát phù hợp để phòng, tránh nguy cơ nhầm lẫn, nhiễm, nhiễm chéo (xem Mục 6.19)."

11. Sửa đổi, bổ sung quy định "Hàm lượng tối đa Tar và Nicotin quy định trong QCVN 16-1:2015/BYT được áp dụng đến ngày 31 tháng 12

năm 2020." tại Điều 2 Thông tư số 23/2015/TT-BYT ngày 20 tháng 8 năm 2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Quy chuẩn kỹ thuật quốc gia đối với thuốc lá điều như sau:

"Hàm lượng tối đa Tar và Nicotin quy định tại Quy chuẩn kỹ thuật quốc gia QCVN 16-1:2015/BYT được rà soát định kỳ 02 năm và xem xét điều chỉnh trong trường hợp cần thiết để đáp ứng yêu cầu phòng, chống tác hại của thuốc lá".

## **Điều 2. Bãi bỏ một số văn bản quy phạm pháp luật do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành, liên tịch ban hành**

**Bãi bỏ toàn bộ 28 văn bản quy phạm pháp luật và bãi bỏ một phần 02 văn bản quy phạm pháp luật do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành, liên tịch ban hành tại Phụ lục 6 ban hành kèm theo Thông tư này.**

## **Điều 3. Hiệu lực thi hành**

1. Thông tư này có hiệu lực thi hành từ ngày 15 tháng 02 năm 2021.
2. Riêng các quy định tại các [khoản 5, 6, 7, 8 và 11 Điều 1 Thông tư này](#) có hiệu lực từ ngày 01 tháng 01 năm 2021.
3. Các quy định liên quan đến nộp hồ sơ, tài liệu và tra cứu trực tuyến được áp dụng trong giai đoạn dịch Covid - 19 cho đến thời điểm Bộ Y tế xem xét, điều chỉnh phù hợp với yêu cầu thực tiễn.

## **Điều 4. Quy định chuyển tiếp**

1. Các hồ sơ đã nộp cho cơ quan tiếp nhận hồ sơ trước ngày Thông tư này có hiệu lực nhưng đang trong quá trình giải quyết được áp dụng theo quy định có liên quan tại Thông tư này hoặc các quy định trước ngày Thông tư này có hiệu lực theo hướng thuận tiện cho doanh nghiệp, tổ chức, cá nhân.
2. Các quy định về công bố thông tin, cập nhật, khai báo và báo cáo theo hình thức trực tuyến tại Thông tư này được áp dụng theo triển khai của cơ quan nhà nước có thẩm quyền.

## **Điều 5. Trách nhiệm thi hành**

Vụ trưởng Vụ Pháp chế, Chánh Văn phòng Bộ, Chánh Thanh tra Bộ, Vụ trưởng, Cục trưởng, Tổng Cục trưởng các Vụ, Cục, Tổng cục thuộc Bộ Y tế và các cơ quan, tổ chức, cá nhân có liên quan chịu trách nhiệm thi hành Thông tư này./.

### **BỘ TRƯỞNG**

#### **Nơi nhận:**

- Ủy ban về các vấn đề xã hội của Quốc hội;
- Văn phòng Chính phủ (Công báo; Cổng thông tin điện tử CP);
- Bộ, cơ quan ngang bộ, cơ quan thuộc Chính phủ;
- Kiểm toán nhà nước;
- Bộ Tư pháp (Cục Kiểm tra VBCPPL);
- Các Thứ trưởng Bộ Y tế;
- UBND tỉnh, thành phố trực thuộc TW;
- Sở Y tế tỉnh, thành phố trực thuộc TW;
- Đơn vị trực thuộc Bộ;
- Các Vụ, Cục, Tổng cục, Văn phòng Bộ, Thanh tra Bộ;
- Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế;
- Lưu: VT, PC (05 bản).

**Nguyễn Thanh Long**

### **PHỤ LỤC 1**

*(Ban hành kèm theo Thông tư số 29/2020/TT-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế)*

### **MẪU PHIẾU CÔNG BỐ SẢN PHẨM MỸ PHẨM**

#### **Phụ lục số 01-MP**

#### **PHẦN DÀNH CHO CƠ QUAN QUẢN LÝ (FOR OFFICIAL USE)**

Ngày cấp số tiếp nhận (Date acknowledged):

Số tiếp nhận Phiếu công bố (Product Notification No):

Phiếu công bố có giá trị 05 năm kể từ ngày cấp.

#### **PHIẾU CÔNG BỐ SẢN PHẨM MỸ PHẨM**

#### **TEMPLATE FOR NOTIFICATION OF COSMETIC PRODUCT**

☒ Đánh dấu vào ô thích hợp (Tick where applicable)

#### **THÔNG TIN SẢN PHẨM**

#### **PARTICULARS OF PRODUCT**

### 1.1. Nhãn hàng (Brand)

[illegible][illegible]

---

- Các sản phẩm định dạng tóc



*Setting products*

- ☐ Sản phẩm làm sạch (sữa, bột, dầu gội)

*Cleansing products (lotions, powders, shampoos)*

- ☐ Sản phẩm dưỡng tóc (sữa, kem, dầu)

*Conditioning products (lotions, creams, oils)*

- ☐ Các sản phẩm tạo kiểu tóc (sữa, keo xịt tóc, sáp)

*Hairdressing products (lotions, lacquers, brilliantines)*

- ☐ Sản phẩm dùng cho cạo râu hoặc sau khi cạo râu (kem, xà phòng, sữa,...)

*Shaving product (creams, foams, lotions, etc)*

- ☐ Sản phẩm trang điểm và tẩy trang dùng cho mặt và mắt

*Products for making-up and removing make-up from the face and the eyes*

- ☐ Sản phẩm dùng cho môi

*Products intended for application to the lips*

- ☐ Sản phẩm chăm sóc răng và miệng

*Products for care of the teeth and the mouth*

- ☐ Sản phẩm dùng để chăm sóc và trang điểm cho móng tay, móng chân

*Products for nail care and make-up*

- ☐ Sản phẩm dùng để vệ sinh cơ quan sinh dục ngoài

*Products for external intimate hygiene*

- ☐ Sản phẩm chống nắng

*Sunbathing products*

- ☐ Sản phẩm làm sạm da mà không cần tắm nắng

*Products for tanning without sun*

- ☐ Sản phẩm làm trắng da

*Skin whitening products*

- ☐ Sản phẩm chống nhăn da

*Anti-wrinkle products*

- ☐ Sản phẩm khác (đề nghị ghi rõ)

*Others (please specify)*

3. Mục đích sử dụng (Intended use)

---

---

4. Dạng trình bày (Product presentation(s))

- ☐ Dạng đơn lẻ (Single product)
- ☐ Một nhóm các màu (Arrange of colours)
- ☐ Bảng các màu trong một dạng sản phẩm (Palette(s) in a range of one product type)

- ☐ Các dạng khác (đề nghị ghi rõ). Others (please specify)

## THÔNG TIN VỀ CÔNG TY SẢN XUẤT/ĐÓNG GÓI/XUẤT KHẨU

**PARTICULARS OF MANUFACTURER(S)/ASSEMBLER(S)/EXPORTER**

5. Tên công ty sản xuất (Name of manufacturer) (Liệt kê tất cả các công ty sản xuất, trong trường hợp nhiều công ty tham gia vào quá trình chế biến sản phẩm)

Địa chỉ công ty sản xuất (Nước sản xuất) (Address of manufacturer (state country)):CountryTel:

6. Tên công ty đóng gói (Đề nghị đánh dấu vào mục thích hợp. Có thể đánh dấu nhiều hơn 01 ô) (Name of assembler (Please tick accordingly. May tick more than one box)):

- ☐ Đóng gói chính      ☐ Đóng gói thứ cấp

Primary assembler	Secondary assembler
<p>1. <b>Assembly</b></p> <p>2. <b>Assembly</b></p> <p>3. <b>Assembly</b></p> <p>4. <b>Assembly</b></p> <p>5. <b>Assembly</b></p> <p>6. <b>Assembly</b></p> <p>7. <b>Assembly</b></p> <p>8. <b>Assembly</b></p> <p>9. <b>Assembly</b></p> <p>10. <b>Assembly</b></p> <p>11. <b>Assembly</b></p> <p>12. <b>Assembly</b></p> <p>13. <b>Assembly</b></p> <p>14. <b>Assembly</b></p> <p>15. <b>Assembly</b></p> <p>16. <b>Assembly</b></p> <p>17. <b>Assembly</b></p> <p>18. <b>Assembly</b></p> <p>19. <b>Assembly</b></p> <p>20. <b>Assembly</b></p> <p>21. <b>Assembly</b></p> <p>22. <b>Assembly</b></p> <p>23. <b>Assembly</b></p> <p>24. <b>Assembly</b></p> <p>25. <b>Assembly</b></p> <p>26. <b>Assembly</b></p> <p>27. <b>Assembly</b></p> <p>28. <b>Assembly</b></p> <p>29. <b>Assembly</b></p> <p>30. <b>Assembly</b></p> <p>31. <b>Assembly</b></p> <p>32. <b>Assembly</b></p> <p>33. <b>Assembly</b></p> <p>34. <b>Assembly</b></p> <p>35. <b>Assembly</b></p> <p>36. <b>Assembly</b></p> <p>37. <b>Assembly</b></p> <p>38. <b>Assembly</b></p> <p>39. <b>Assembly</b></p> <p>40. <b>Assembly</b></p> <p>41. <b>Assembly</b></p> <p>42. <b>Assembly</b></p> <p>43. <b>Assembly</b></p> <p>44. <b>Assembly</b></p> <p>45. <b>Assembly</b></p> <p>46. <b>Assembly</b></p> <p>47. <b>Assembly</b></p> <p>48. <b>Assembly</b></p> <p>49. <b>Assembly</b></p> <p>50. <b>Assembly</b></p> <p>51. <b>Assembly</b></p> <p>52. <b>Assembly</b></p> <p>53. <b>Assembly</b></p> <p>54. <b>Assembly</b></p> <p>55. <b>Assembly</b></p> <p>56. <b>Assembly</b></p> <p>57. <b>Assembly</b></p> <p>58. <b>Assembly</b></p> <p>59. <b>Assembly</b></p> <p>60. <b>Assembly</b></p> <p>61. <b>Assembly</b></p> <p>62. <b>Assembly</b></p> <p>63. <b>Assembly</b></p> <p>64. <b>Assembly</b></p> <p>65. <b>Assembly</b></p> <p>66. <b>Assembly</b></p> <p>67. <b>Assembly</b></p> <p>68. <b>Assembly</b></p> <p>69. <b>Assembly</b></p> <p>70. <b>Assembly</b></p> <p>71. <b>Assembly</b></p> <p>72. <b>Assembly</b></p> <p>73. <b>Assembly</b></p> <p>74. <b>Assembly</b></p> <p>75. <b>Assembly</b></p> <p>76. <b>Assembly</b></p> <p>77. <b>Assembly</b></p> <p>78. <b>Assembly</b></p> <p>79. <b>Assembly</b></p> <p>80. <b>Assembly</b></p> <p>81. <b>Assembly</b></p> <p>82. <b>Assembly</b></p> <p>83. <b>Assembly</b></p> <p>84. <b>Assembly</b></p> <p>85. <b>Assembly</b></p> <p>86. <b>Assembly</b></p> <p>87. <b>Assembly</b></p> <p>88. <b>Assembly</b></p> <p>89. <b>Assembly</b></p> <p>90. <b>Assembly</b></p> <p>91. <b>Assembly</b></p> <p>92. <b>Assembly</b></p> <p>93. <b>Assembly</b></p> <p>94. <b>Assembly</b></p> <p>95. <b>Assembly</b></p> <p>96. <b>Assembly</b></p> <p>97. <b>Assembly</b></p> <p>98. <b>Assembly</b></p> <p>99. <b>Assembly</b></p> <p>100. <b>Assembly</b></p>	<p>1. <b>Assembly</b></p> <p>2. <b>Assembly</b></p> <p>3. <b>Assembly</b></p> <p>4. <b>Assembly</b></p> <p>5. <b>Assembly</b></p> <p>6. <b>Assembly</b></p> <p>7. <b>Assembly</b></p> <p>8. <b>Assembly</b></p> <p>9. <b>Assembly</b></p> <p>10. <b>Assembly</b></p> <p>11. <b>Assembly</b></p> <p>12. <b>Assembly</b></p> <p>13. <b>Assembly</b></p> <p>14. <b>Assembly</b></p> <p>15. <b>Assembly</b></p> <p>16. <b>Assembly</b></p> <p>17. <b>Assembly</b></p> <p>18. <b>Assembly</b></p> <p>19. <b>Assembly</b></p> <p>20. <b>Assembly</b></p> <p>21. <b>Assembly</b></p> <p>22. <b>Assembly</b></p> <p>23. <b>Assembly</b></p> <p>24. <b>Assembly</b></p> <p>25. <b>Assembly</b></p> <p>26. <b>Assembly</b></p> <p>27. <b>Assembly</b></p> <p>28. <b>Assembly</b></p> <p>29. <b>Assembly</b></p> <p>30. <b>Assembly</b></p> <p>31. <b>Assembly</b></p> <p>32. <b>Assembly</b></p> <p>33. <b>Assembly</b></p> <p>34. <b>Assembly</b></p> <p>35. <b>Assembly</b></p> <p>36. <b>Assembly</b></p> <p>37. <b>Assembly</b></p> <p>38. <b>Assembly</b></p> <p>39. <b>Assembly</b></p> <p>40. <b>Assembly</b></p> <p>41. <b>Assembly</b></p> <p>42. <b>Assembly</b></p> <p>43. <b>Assembly</b></p> <p>44. <b>Assembly</b></p> <p>45. <b>Assembly</b></p> <p>46. <b>Assembly</b></p> <p>47. <b>Assembly</b></p> <p>48. <b>Assembly</b></p> <p>49. <b>Assembly</b></p> <p>50. <b>Assembly</b></p> <p>51. <b>Assembly</b></p> <p>52. <b>Assembly</b></p> <p>53. <b>Assembly</b></p> <p>54. <b>Assembly</b></p> <p>55. <b>Assembly</b></p> <p>56. <b>Assembly</b></p> <p>57. <b>Assembly</b></p> <p>58. <b>Assembly</b></p> <p>59. <b>Assembly</b></p> <p>60. <b>Assembly</b></p> <p>61. <b>Assembly</b></p> <p>62. <b>Assembly</b></p> <p>63. <b>Assembly</b></p> <p>64. <b>Assembly</b></p> <p>65. <b>Assembly</b></p> <p>66. <b>Assembly</b></p> <p>67. <b>Assembly</b></p> <p>68. <b>Assembly</b></p> <p>69. <b>Assembly</b></p> <p>70. <b>Assembly</b></p> <p>71. <b>Assembly</b></p> <p>72. <b>Assembly</b></p> <p>73. <b>Assembly</b></p> <p>74. <b>Assembly</b></p> <p>75. <b>Assembly</b></p> <p>76. <b>Assembly</b></p> <p>77. <b>Assembly</b></p> <p>78. <b>Assembly</b></p> <p>79. <b>Assembly</b></p> <p>80. <b>Assembly</b></p> <p>81. <b>Assembly</b></p> <p>82. <b>Assembly</b></p> <p>83. <b>Assembly</b></p> <p>84. <b>Assembly</b></p> <p>85. <b>Assembly</b></p> <p>86. <b>Assembly</b></p> <p>87. <b>Assembly</b></p> <p>88. <b>Assembly</b></p> <p>89. <b>Assembly</b></p> <p>90. <b>Assembly</b></p> <p>91. <b>Assembly</b></p> <p>92. <b>Assembly</b></p> <p>93. <b>Assembly</b></p> <p>94. <b>Assembly</b></p> <p>95. <b>Assembly</b></p> <p>96. <b>Assembly</b></p> <p>97. <b>Assembly</b></p> <p>98. <b>Assembly</b></p> <p>99. <b>Assembly</b></p> <p>100. <b>Assembly</b></p>

Địa chỉ của công ty đóng gói(Address of assembler (state country)):CountryTel:

7. Tên nước xuất khẩu (Điền ghi đánh dấu vào mục thích hợp. Chỉ áp dụng đối với sản phẩm mỹ phẩm nhập khẩu) (Name of exporting country (Please tick accordingly. Only apply to imported cosmetic products)):

Country

Sản phẩm mỹ phẩm được lưu hành tự do tại (Cosmetic product(s) are free sold in):

- Nước xuất khẩu (Exporting country): ☐

- Nước sản xuất (Manufacturing country) ☐

## THÔNG TIN VỀ TỔ CHỨC, CÁ NHÂN CHIU TRÁCH NHIỆM ĐƯA SẢN PHẨM MỸ PHẨM RA THI TRƯỜNG

## PARTICULARS OF LOCAL COMPANY RESPONSIBLE FOR PLACING THE COSMETIC PRODUCT IN THE MARKET

8. Tên công ty (Name of company):

Địa chỉ công ty (Address of company):Tel:

Fax:

Số giấy phép kinh doanh/Số giấy phép hoạt động

Business Registration Number/License to Operate Number

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**THÔNG TIN VỀ NGƯỜI ĐẠI DIỆN THEO PHÁP LUẬT CỦA CÔNG TY**

**PARTICULARS OF PERSON REPRESENTING THE LOCAL COMPANY**

9. Họ và tên (Name of person):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tel:																		Fax:														
------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Chức vụ ở công ty (Designation in the company):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**THÔNG TIN VỀ CÔNG TY NHẬP KHẨU**

**PARTICULARS OF IMPORTER**

10. Tên công ty nhập khẩu (Name of importer):


Địa chỉ công ty nhập khẩu (Address of importer):


Tel:																		Fax:														
------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**DANH SÁCH THÀNH PHẦN**

**PRODUCT INGREDIENT LIST**

11. Đề nghị kiểm tra ô sau đây (Please check the following boxes):

☐ Tôi đã kiểm tra bản sửa đổi từ Phụ lục II đến Phụ lục VII của danh mục các thành phần mỹ phẩm ASEAN như được công bố trên bản sửa đổi gần đây nhất của Hiệp định mỹ phẩm ASEAN. Tôi xin xác nhận rằng sản phẩm được đề cập đến trong bản công bố này không chứa bất cứ một thành phần bị cấm nào và cũng tuân thủ với danh mục hạn chế và các điều kiện quy định trong các phụ lục.

I have examined the latest revisions of the Annexes II to VII of the ASEAN Cosmetic Ingredient Listing as published in the latest amendment of the ASEAN Cosmetic Directive and confirmed that the product in this notification does not contain any prohibited substances and is in compliance with the restrictions and conditions stipulated in the Annexes.

☐ Tôi đảm nhận trách nhiệm trả lời và hợp tác toàn diện với cơ quan có thẩm quyền về bất kỳ hoạt động kiểm soát sau khi bán hàng khi có yêu cầu bởi cơ quan có thẩm quyền.

I undertake to respond to and cooperate fully with the regulatory authority with regard to any subsequent post-marketing activity initiated by the authority.

**Danh sách thành phần đầy đủ (Product full ingredient list)**

(Yêu cầu ghi đầy đủ danh sách tất cả các thành phần và tỉ lệ % của những chất có giới hạn về nồng độ, hàm lượng sử dụng trong mỹ phẩm - To submit ingredient list with percentages of restricted ingredients)

No	Tên đầy đủ thành phần (tên danh pháp quốc tế hoặc tên khoa học chuẩn đã được công nhận) <i>Full Ingredient name (use INCI or approved nomenclature in standard references)</i>	Tỉ lệ % của các chất có giới hạn về nồng độ, hàm lượng <i>(Percentage of restricted ingredients)</i>	Ghi chú
1			
2			

3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
...			

### CAM KẾT (DECLARATION)

1. Thay mặt cho công ty, tôi xin cam kết sản phẩm được đề cập trong Phiếu công bố này đạt được tất cả các yêu cầu của Hiệp định mỹ phẩm ASEAN và các phụ lục kèm theo.

*I hereby declare on behalf of my company that the product in the notification meets all the requirements of the ASEAN Cosmetic Directive, its Annexes and Appendices.*

2. Tôi xin chịu trách nhiệm tuân thủ các điều khoản sau đây (*I undertake to abide by the following conditions*):

i. Đảm bảo có sẵn để cung cấp các thông tin kỹ thuật và tính an toàn khi cơ quan có thẩm quyền yêu cầu và có đầy đủ hồ sơ về các sản phẩm đã được phân phối để báo cáo trong trường hợp sản phẩm phải thu hồi.

*Ensure that the product's technical and safety information is made readily available to the regulatory authority concerned ("the Authority") and to keep records of the distribution of the products for product recall purposes;*

ii. Phải thông báo ngay cho cơ quan có thẩm quyền về các tác dụng phụ nghiêm trọng<sup>1</sup> của sản phẩm gây chết người hoặc đe dọa tính mạng bằng điện thoại, fax, thư điện tử hoặc văn bản trong thời hạn 07 ngày kể từ ngày biết thông tin.

*Notify the Authority of fatal or life threatening serious adverse event<sup>1</sup> as soon as possible by telephone, facsimile transmission, email or in writing, and in any case, no later than 7 calendar days after first knowledge;*

iii. Phải hoàn thành báo cáo tác dụng phụ của sản phẩm (theo mẫu quy định<sup>2</sup> trong thời hạn 08 ngày làm việc kể từ ngày thông báo cho cơ quan có thẩm quyền về những tác dụng phụ nghiêm trọng như đã nêu trong mục 2 ii nói trên và cung cấp bất cứ thông tin nào theo yêu cầu của cơ quan có thẩm quyền.

*Complete the Adverse Cosmetic Event Report Form<sup>2</sup> within 8 calendar days from the date of my notification to the Authority in para 2 ii. above, and to provide any other information as may be requested by the Authority;*

iv. Thông báo ngay cho cơ quan có thẩm quyền về các tác dụng phụ nghiêm trọng của sản phẩm nhưng không gây chết người hoặc đe dọa đến tính mạng và trong bất cứ trường hợp nào, việc báo cáo (sử dụng mẫu báo cáo) về tác dụng phụ phải được tiến hành trong thời hạn 15 ngày kể từ ngày biết về tác dụng phụ này.

*Report to the Authority of all other serious adverse events that are not fatal or life threatening as soon as possible, and in any case, no later than 15 calendar days after first knowledge, using the Adverse Cosmetic Event Report Form;*

v. Công bố với cơ quan có thẩm quyền khi có bất cứ sự thay đổi nào trong bản công bố này.

*Notify the Authority of any change in the particulars submitted in this notification;*

3. Tôi xin cam đoan rằng những thông tin được đưa ra trong bản công bố này là đúng sự thật. Tất cả các tài liệu, các thông tin liên quan đến nội dung công bố sẽ được cung cấp và các tài liệu đính kèm là bản hợp pháp hoặc sao y bản chính.

*I declare that the particulars given in this notification are true, all data, and information of relevance in relation to the notification have been supplied and that the documents enclosed are authentic or true copies.*

4. Tôi hiểu rằng tôi sẽ có trách nhiệm để đảm bảo tất cả các lô sản phẩm của chúng tôi đều đáp ứng các yêu cầu pháp luật, và tuân thủ tất cả tiêu chuẩn và chỉ tiêu sản phẩm đã được công bố với cơ quan có thẩm quyền.

*I understand that I shall be responsible for ensuring that each consignment of my product continues to meet all the legal requirements, and conforms to all the standards and specifications of the product that I have declared to the Authority.*

5. Tôi hiểu rằng trong trường hợp có tranh chấp pháp luật, tôi không được quyền sử dụng bản công bố sản phẩm mỹ phẩm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp nhận nếu sản phẩm của chúng tôi không đạt được các yêu cầu về tiêu chuẩn, chỉ tiêu mà chúng tôi đã công bố.

*I understand that I cannot place reliance on the acceptance of my product notification by the authority in any legal proceedings concerning my*

product, in the event that my product has failed to conform to any of the standards or specifications that I had previously declared to the Authority.

Tên và chữ ký của người đại diện theo pháp luật của công ty

[Name and Signature of person representing the local company]

Dấu của công ty  
[Company stamp]

Ngày[Date]

## PHỤ LỤC 2

(Ban hành kèm theo Thông tư số 29/2020/TT-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

### MẪU 13/TT

## BẢN CÔNG BỐ

### NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN GMP HOẶC NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN ĐỐI VỚI SẢN XUẤT TÁ DƯỢC ĐÃ ĐƯỢC CƠ QUAN QUẢN LÝ CỦA NƯỚC HOẶC TỔ CHỨC QUỐC TẾ KHÁC ÁP DỤNG

Chúng tôi, \_\_\_\_\_

Là cơ sở sản xuất thuốc hoặc nguyên liệu làm thuốc là bán thành phẩm:

Tên thuốc hoặc nguyên liệu làm thuốc là bán thành phẩm:

Hoạt chất, hàm lượng/nồng độ:

Dạng bào chế:

được đăng ký lưu hành tại Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) Việt Nam.

Căn cứ vào mục đích và phạm vi sử dụng các tá dược trong thành phần công thức đối với việc sản xuất thuốc thành phẩm hoặc nguyên liệu làm thuốc là bán thành phẩm ;

Căn cứ kết quả tự đánh giá của Công ty về nguy cơ, ảnh hưởng của các tá dược đối với an toàn cho người sử dụng, dạng bào chế, quy trình sản xuất và kết quả đánh giá nhà cung cấp nguyên liệu,

Chúng tôi xác nhận các tá dược sau đây được sản xuất tại cơ sở sản xuất đáp ứng nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP hoặc nguyên tắc, tiêu chuẩn đối với sản xuất tá dược đã được cơ quan quản lý của nước hoặc tổ chức quốc tế khác áp dụng quy định tại điểm đ khoản 12 Điều 23 Thông tư số [32/2018/TT-BYT](#) và phù hợp với mục đích sản xuất thuốc thành phẩm hoặc nguyên liệu làm thuốc là bán thành phẩm: , cụ thể như sau:

STT	Tên tá dược	Cơ sở sản xuất tá dược	Địa chỉ cơ sở sản xuất tá dược	Tiêu chuẩn áp dụng

Chúng tôi cam kết chịu hoàn toàn trách nhiệm trước pháp luật về công bố này./.

Ngày tháng năm

Đại diện hợp pháp của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm, bán thành phẩm

(Ký trực tiếp, ghi rõ họ tên, chức danh, đóng dấu)

## PHỤ LỤC 3

(Ban hành kèm theo Thông tư số 29/2020/TT-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

## PHỤ LỤC IIA

NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC LÀ TÁ DƯỢC CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI

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

## MỤC LỤC

### 1. Những vấn đề chung

- 2. Giải thích thuật ngữ
- 3. Tự kiểm tra về chất lượng
- 4. Máy móc thiết bị
  - 4.1. Việc sử dụng máy móc thiết bị
  - 4.2. Chương trình làm vệ sinh
    - 4.2.1. Quy trình làm vệ sinh chi tiết
    - 4.2.2. Kế hoạch lấy mẫu
    - 4.2.3. Phương pháp phân tích/giới hạn vệ sinh
- 5. Nguyên vật liệu
  - 5.1. Quy định chung
  - 5.2. Nguyên liệu ban đầu
  - 5.3. Nguyên vật liệu bị loại và thu hồi
  - 5.4. Tá dược bị trả lại
  - 5.5. Thực hành bảo quản
- 6. Hồ sơ tài liệu
  - 6.1. Quy định chung
  - 6.2. Tiêu chuẩn
  - 6.3. Hồ sơ lô sản xuất
  - 6.4. Những tài liệu khác
- 7. Thực hành tốt trong sản xuất và kiểm tra chất lượng
  - 7.1. Kiểm soát thay đổi và thẩm định quy trình
  - 7.2. Thực hành tốt trong sản xuất
    - 7.2.1. Để phòng nhiễm chéo
    - 7.2.2. Gom trộn trong quá trình sản xuất
    - 7.2.3. Kiểm soát nhiễm vi sinh
    - 7.2.4. Hệ thống nước/ chất lượng nước
    - 7.2.5. Các thao tác đóng gói
    - 7.2.6. Giao hàng
  - 7.3. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng
    - 7.3.1. Quy định chung
    - 7.3.2. Kiểm tra chất lượng nguyên liệu ban đầu
    - 7.3.3. Kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất
    - 7.3.4. Hồ sơ chất lượng và mẫu lưu
    - 7.3.5. Nghiên cứu độ ổn định
    - 7.3.6. Ngày hết hạn/ngày kiểm nghiệm lại
    - 7.3.7. Hiệu chuẩn thiết bị thử nghiệm và đo lường



## 1. Những vấn đề chung

Hướng dẫn này tập trung vào các khía cạnh trong thực hành tốt sản xuất (GMP) áp dụng cụ thể cho tá dược, hỗ trợ thêm cho các hướng dẫn GMP chung đối với dược phẩm được WHO phát hành. Hướng dẫn này cũng kết hợp một số khái niệm về hệ thống quản lý chất lượng do Tổ chức Tiêu chuẩn Quốc tế (ISO) quy định.

Tá dược có ảnh hưởng lớn đến chất lượng thành phẩm, trong một số trường hợp còn tạo nên gần như toàn bộ sản phẩm. Nhiều tá dược còn được sử dụng trong các ngành công nghiệp khác với số lượng lớn hơn rất nhiều, ví dụ như công nghiệp thực phẩm, mỹ phẩm hoặc hóa chất công nghiệp. Sự đồng nhất và mức nghiêm ngặt về tiêu chuẩn sản phẩm ở các ngành công nghiệp này có thể không quan trọng như trong ngành dược phẩm, và nhiều tá dược sử dụng trong ngành dược có tính biến đổi cao. Vì thế cần phải có một chương trình theo dõi các tá dược này và đảm bảo rằng chúng đạt các thông số về chất lượng để dùng trong các quy trình sản xuất dược phẩm. Mục tiêu của tài liệu này là đặt ra một số tiêu chí được áp dụng để đạt được mức độ bảo đảm này.

Nhà sản xuất thành phẩm được phụ thuộc rất nhiều vào nhà sản xuất tá dược trong việc cung cấp các tá dược đồng nhất về các đặc tính hóa lý. Điều này đặc biệt quan trọng trong quá trình xét duyệt sản phẩm, khi có so sánh tương đương sinh học giữa sản phẩm của lô tương đương sinh học trên lâm sàng ("lô sinh học") với sản phẩm của lô thương mại. Để có được bằng chứng đảm bảo đầy đủ về hoạt lực của thuốc trên người, tá dược sử dụng trong sản xuất các lô thương mại không được khác đáng kể so với tá dược sử dụng cho lô sinh học. Trường hợp dự kiến có khác biệt đáng kể, nhà sản xuất thành phẩm có thể cần phải thực hiện thêm các thử nghiệm để xác lập tương đương sinh học cho thành phẩm. Vấn đề không kém quan trọng là phải đảm bảo tương đương sinh học của các lô thương mại sau khi đã được phép lưu hành không bị ảnh hưởng bất lợi theo thời gian.

Nhìn chung, tá dược được sử dụng như khi mua, không được tinh chế hay tinh lọc thêm. Kết quả là tạp chất có mặt trong tá dược được đem sang dạng thành phẩm. Trong khi nhà sản xuất dạng thành phẩm chỉ kiểm soát được ở mức hạn chế đối với chất lượng tá dược (bằng cách lấy phiếu kiểm nghiệm và kiểm tra mẫu đại diện), thì nhà sản xuất tá dược lại có khả năng kiểm soát lớn hơn đối với các đặc tính vật lý, chất lượng và tạp chất hiện diện ở mức tìm thấy được trong tá dược. Nhà sản xuất tá dược cần thực hiện các phép phân tích xu hướng về hiệu năng của quy trình, và bên mua nguyên vật liệu cũng cần thực hiện các phân tích xu hướng của các kiểm nghiệm tá dược khi nhận hàng.

Trong sản xuất tá dược, các điều kiện môi trường, máy móc thiết bị và thao tác áp dụng mang tính chất của ngành công nghiệp hóa chất chứ không như ngành công nghiệp sản xuất thành phẩm dược. Trong một số quy trình, các cơ chế hóa học và hóa sinh không được mô tả đặc điểm đầy đủ; vì thế phương pháp và các quy trình sản xuất ra một số tá dược thường khác với quy trình sản xuất thành phẩm. Nhiều quy trình sản xuất hóa chất được thực hiện trong hệ thống kín có thể tránh được tạp nhiễm, ngay cả khi các bồn phản ứng không được đặt trong nhà. Tuy nhiên, điều này không loại bỏ được nguy cơ xâm nhập của yếu tố tạp nhiễm có từ máy móc thiết bị, nguyên vật liệu dùng để bảo vệ máy móc thiết bị, chất ăn mòn, chất làm vệ sinh và từ nhân viên.

Một số quy trình sản xuất tá dược đòi hỏi phải thực hiện các quy định về GMP áp dụng cho sản xuất thành phẩm hoặc hoạt chất do mục đích sử dụng của các tá dược đó. Tuy nhiên, đối với nhiều quy trình, đặc biệt trong các quy trình chế biến ở giai đoạn đầu, việc thực hiện như vậy không khả thi hoặc không cần thiết. Yêu cầu này tăng lên cùng với tiến trình chế biến. Trong một số bước chế biến theo trình tự, thường ngay trước công đoạn hoàn thiện cuối cùng, cần phải áp dụng nguyên tắc GMP và duy trì cho đến hết quá trình. Để xác định các công đoạn chế biến cần áp dụng GMP, cần phải có khả năng đánh giá tốt cũng như kiến thức toàn diện về quy trình. Sơ đồ quá trình chế biến phải chỉ rõ các thao tác đơn lẻ, máy móc thiết bị được sử dụng, các công đoạn cần thêm các chất, các bước chủ yếu trong quá trình, các thông số quan trọng (thời gian, nhiệt độ, áp suất,...) và các điểm kiểm soát.

Nhà sản xuất tá dược phải có khả năng xác định những điểm quan trọng và chủ yếu trong quá trình chế biến khi cần phải lấy mẫu chọn lọc và kiểm nghiệm bán thành phẩm với mục đích để theo dõi việc thực hiện quy trình. Ở giai đoạn cuối của quy trình, hồ sơ lại càng đòi hỏi cần thận chi tiết hơn.

Nhà sản xuất phải xác định rõ những bước chế biến quan trọng, cần thiết để đảm bảo sản xuất được tá dược đạt các chỉ tiêu hóa học và vật lý đã định. Những bước này có thể bao gồm một số các thao tác hoặc quy trình đơn lẻ. Các thao tác này bao gồm các bước chế biến vật lý cần đến sự chuyển giao năng lượng khi không có sự thay đổi về mặt hóa học đối với các phân tử. Quy trình là những bước chế biến tại đó phân tử trải qua một thay đổi về mặt hóa học.

Các bước chế biến quan trọng gồm có nhưng không chỉ những bước sau:

- Thay đổi pha với sự tham gia của phân tử mong muốn, một dung môi hoặc chất vận chuyển trợ (ví dụ hòa tan, kết tinh, bay hơi, sấy khô, thăng hoa, chưng cất hoặc hấp thu).
- Tách pha (ví dụ: lọc hoặc ly tâm).
- Thay đổi về hóa học với sự tham gia của phân tử mong muốn (ví dụ loại hoặc thêm nước trong thủy hợp, acetyl hóa, tạo thành muối).
- Điều chỉnh dung dịch có chứa phân tử (ví dụ điều chỉnh độ pH).
- Đo lường chính xác các thành phần tá dược được thêm vào, các dung dịch đang chế biến, các nguyên liệu tái sử dụng (ví dụ cân, đo thể tích).
- Trộn lẫn nhiều thành phần.
- Thay đổi xảy ra trên bề mặt, kích thước tiểu phân hoặc độ đồng nhất của lô (ví dụ nghiền, kết tụ hoặc trộn).

Các biện pháp kiểm tra quy trình và thiết bị chế biến tự động thường được sử dụng trong các nhà máy sản xuất tá dược hơn là trong nhà

máy sản xuất thành phẩm. Việc sử dụng các máy móc thiết bị tự động sẽ phù hợp khi đã thực hiện đủ các quy trình kiểm tra, hiệu chuẩn và bảo dưỡng. Các máy móc thiết bị và thao tác sản xuất có thể khác nhau tùy thuộc vào loại tá dược được sản xuất, quy mô sản xuất, loại thao tác (ví dụ: sản xuất theo từng lô so với sản xuất liên tục).

Các nhà sản xuất thành phẩm ở các nước Hoa Kỳ, Châu Âu và Nhật Bản ngày càng đòi hỏi các nhà sản xuất tá dược phải có "chứng chỉ" ISO. Việc thực hiện các Tiêu chuẩn Quốc tế ISO 9000, cụ thể là ISO 9002, có thể đảm bảo khả năng các nhà cung cấp tá dược được chấp nhận hơn trên thị trường thế giới. Ngoài ra việc áp dụng các nguyên tắc ISO 9000 trong sản xuất tá dược còn có một số lợi ích khác nữa, bởi lẽ các biện pháp của hệ thống chất lượng giúp tăng cường GMP. Những vấn đề cần nhắc nói trên về ISO khi đáp ứng các quy định cụ thể của khách hàng, trong mua nguyên liệu và các kỹ thuật thống kê, sẽ có lợi cho cả khách hàng mua tá dược lẫn nhà sản xuất, và tăng cường mối quan hệ của cả hai bên.

Vì thế các nhà sản xuất tá dược nên thiết lập và thực hiện một chính sách về chất lượng có quy mô toàn công ty. Giới lãnh đạo công ty cần phải có cam kết đối với chính sách này và chỉ định những nhân viên phù hợp trong công ty chịu trách nhiệm việc điều phối và thực hiện hệ thống chất lượng. Giới lãnh đạo cần tham gia vào việc phát triển chính sách chất lượng của công ty và cung cấp những nguồn lực cần thiết cho việc phát triển, duy trì và rà soát theo định kỳ chính sách đó và hệ thống chất lượng. Bất kỳ thay đổi đáng kể nào trong các quy trình cũng phải được thẩm định về mặt tác dụng của tá dược. Người ta cũng khuyến nghị là tất cả các nhà sản xuất dược phẩm và kể cả các đại lý nội địa cũng phải được thông báo về những thay đổi này. Các nhà sản xuất tá dược tốt nhất không nên gia công bất kỳ một công đoạn nào trong quy trình chế biến một loại tá dược khi không hiểu rõ việc các nhà sản xuất dược phẩm sử dụng loại tá dược này như thế nào.

Nhà sản xuất tá dược cần có các hướng dẫn về an toàn nhằm đảm bảo các khách hàng được trang bị đầy đủ khi tiếp xúc với loại nguyên liệu đó. Hướng dẫn này bao gồm những thông tin về độc tính của nguyên liệu và các biện pháp xử lý khi tình cờ tiếp xúc. Cần nêu rõ các quy định về trang thiết bị để quản lý thích hợp đối với nguyên liệu có liên quan.

## 2. Giải thích thuật ngữ

Các định nghĩa dưới đây áp dụng cho các thuật ngữ dùng trong hướng dẫn này.

Trong những văn bản khác chúng có thể mang ý nghĩa khác.

\* Trộn lẫn

Việc trộn lẫn nguyên vật liệu được mang sang từ một cấp độ tá dược vào với một cấp độ tá dược khác, thường là do quy trình liên tục.

\* Hồ sơ thuốc gốc (Khái niệm này áp dụng riêng cho các quy chế của Hoa Kỳ)

Thông tin chi tiết về một cơ sở, quy trình hay sản phẩm cụ thể được nộp cho cơ quan quản lý dược, là một phần của hồ sơ xin phép lưu hành.

\* Sản phẩm mẫu

Một sản phẩm dùng làm mẫu điển hình cho một nhóm sản phẩm tương tự.

\* Dung dịch mẹ

Một dung dịch nồng độ cao từ đó sẽ thu được sản phẩm sau khi cho bay hơi, đông lạnh hay kết tinh.

\* Tá dược

Những chất không phải là hoạt chất đã được đánh giá thích đáng về độ an toàn và được đưa vào hệ thống phân bố thuốc để:

- Hỗ trợ việc tạo thành hệ thống phân bố thuốc;
- Bảo vệ, hỗ trợ hoặc tăng cường độ ổn định, sinh khả dụng hoặc khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân;
- Hỗ trợ việc định tính sản phẩm; hoặc
- Tăng cường các thuộc tính an toàn và hiệu lực toàn diện của thuốc trong quá trình bảo quản hoặc sử dụng.

## 3. Tự kiểm tra về chất lượng

Nhóm kiểm tra bao gồm những nhân viên phù hợp (ví dụ như kiểm tra viên, kỹ sư, chuyên viên phân tích, nhân viên mua hàng, chuyên gia máy tính...) thực hiện các đợt kiểm tra. Cần đánh giá những hạn chế trong thao tác sản xuất và việc thẩm định các bước chế biến quan trọng trong cả quá trình sản xuất nhằm đảm bảo nhà sản xuất có những bước thích hợp để kiểm tra xem quy trình có hoạt động đồng nhất hay không.

Mục đích sử dụng cuối cùng của tá dược cần phải được xác định và cân nhắc trong khi kiểm tra nhà sản xuất tá dược. Vấn đề đặc biệt quan trọng là phải xác định tá dược là thành phần trực tiếp hay gián tiếp trong thành phẩm; tá dược có được sử dụng trong chế biến một dạng bào chế vô trùng không; và tá dược có được đóng gói không chứa pyrogen/nội độc tố không. Nhà sản xuất tá dược phải có trách nhiệm đảm bảo là tá dược không chứa pyrogen nếu như đã tuyên bố như vậy trong tiêu chuẩn, trên nhãn hoặc trên hồ sơ gốc của thuốc.

Một lần kiểm tra nhà máy sản xuất tá dược nên bắt đầu với xuất phát điểm là việc xem xét những lĩnh vực sau:

- Sản phẩm không đạt, ví dụ như một lô bị loại vì không đạt tiêu chuẩn, một sản phẩm bị khách hàng trả về, hay một sản phẩm bị thu hồi. Nhà sản xuất cần xác định lý do không đạt, chuẩn bị một báo cáo kết quả điều tra, nêu các biện pháp khắc phục đã triển khai sau đó và lưu hồ sơ. Hồ sơ và tài liệu cần được xem xét để đảm bảo rằng hiện tượng không đạt đó không phải là do quy trình không đồng nhất hoặc được xây dựng kém.

- Hồ sơ về khiếu nại. Khách hàng có thể báo cáo là một số mặt trong thuộc tính sản phẩm không hoàn toàn phù hợp với mục đích sử dụng của chúng. Những vấn đề này có thể là do tạp chất hoặc tính không đồng nhất trong quá trình sản xuất tá dược.

- Hồ sơ tài liệu theo dõi về thay đổi.

- Công thức gốc và hồ sơ sản xuất lô. Việc sửa đổi các tài liệu này thường xuyên có thể gợi ý rằng quá trình sản xuất có vấn đề.

- Tiêu chuẩn về sự hiện diện của các sản phẩm trung gian không phản ứng và các dung môi còn dư trong tá dược thành phẩm.

- Khu vực bảo quản đối với sản phẩm bị loại.

Khi đánh giá sự thích hợp của các biện pháp đề phòng tạp nhiễm đối với nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, cần cân nhắc những yếu tố sau:

- Loại hệ thống sản xuất (ví dụ: kín hay hở). Những hệ thống “kín” trong các nhà máy hóa chất thường không đóng kín khi thêm các thành phần vào hoặc khi lấy thành phẩm ra. Cũng vậy, các bồn phản ứng đôi khi được sử dụng cho các loại phản ứng khác nhau.

- Dạng nguyên liệu (ví dụ: ướt hay khô)

- Công đoạn chế biến và việc sử dụng máy móc thiết bị và/hoặc khu vực (Ví dụ đa năng hay chuyên dụng)

Các yếu tố khác cũng cần được cân nhắc khi đánh giá một nhà máy sản xuất tá dược là:

- Mức độ phơi nhiễm của nguyên liệu ở điều kiện môi trường không thuận lợi.

- Mức độ dễ dàng tương đối và tính toàn diện trong làm vệ sinh

- Các thao tác vô trùng và các thao tác không vô trùng

#### **4. Máy móc thiết bị**

##### **4.1. Việc sử dụng máy móc thiết bị**

Nhiều tá dược được sản xuất trên những thiết bị đa năng. Các bể lên men, thùng phản ứng, máy sấy, máy nghiền, máy ly tâm, và các loại thiết bị khác thường được sử dụng hoặc vận dụng cho nhiều sản phẩm khác nhau. Trừ một số trường hợp ngoại lệ, việc sử dụng cho nhiều mục đích như thế có thể chấp nhận được, với điều kiện là máy móc thiết bị được làm vệ sinh thỏa đáng theo đúng các quy trình bằng văn bản. Máy móc thiết bị có chứa các chất dư tích tụ hoặc chất kết dính khó rửa sạch, chỉ nên dùng chuyên dụng cho những sản phẩm này thôi.

Một số bể lên men, thùng phản ứng, và các máy móc thiết bị khác không được đặt trong nhà và một số công đoạn chế biến đáng kể xảy ra ngoài trời. Việc chế biến như vậy có thể chấp nhận được với điều kiện được xây ra trong một hệ thống kín.

Trong trường hợp việc kiểm soát nhiệt độ là quan trọng, cần sử dụng thiết bị ghi nhiệt độ và biểu đồ phải được lưu lại trong hồ sơ lô.

##### **4.2. Chương trình làm vệ sinh**

Nếu sử dụng máy móc thiết bị đa năng, vấn đề quan trọng là khi điều tra về nhiễm chéo hay nguy cơ nhiễm chéo, phải xác định được việc sử dụng máy móc trước đó. Nhật ký sử dụng và làm vệ sinh thiết bị không phải là biện pháp duy nhất để xác định mục đích sử dụng trước đó, mặc dù nên có. Bất kỳ hồ sơ tài liệu nào nhận dạng được rõ ràng lô sản xuất trước đó và chỉ ra rằng máy móc thiết bị đã được làm vệ sinh đều chấp nhận được. Đối với những thao tác trong đó một chất được chế biến ở nhiều cấp độ khác nhau, cần phải có hồ sơ chỉ rõ là cấp độ trước đó đã được lấy đi. Cần phải có số liệu thẩm định chứng minh quy trình làm vệ sinh là chấp nhận được.

Phải khẳng định việc làm vệ sinh những máy móc thiết bị đa năng. Nhà sản xuất phải xác định được hiệu quả của quy trình làm vệ sinh cho mỗi loại tá dược hay hóa chất trung gian sử dụng qua thiết bị cụ thể đó. Quy định về số liệu thẩm định tùy thuộc vào loại nguyên liệu đang được sản xuất trên thiết bị đa năng và ảnh hưởng của các yếu tố gây tạp nhiễm phát hiện được đối với tính an toàn cũng như hiệu quả của thuốc. Các số liệu thẩm định cần chứng minh được quy trình làm vệ sinh đã loại bỏ được các chất dư chỉ còn ở mức chấp nhận được.

Để làm ví dụ, chương trình làm vệ sinh máy móc thiết bị có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở những nội dung sau:

###### **4.2.1. Quy trình làm vệ sinh chi tiết**

Cần có một quy trình làm vệ sinh máy móc bằng văn bản trong đó nêu chi tiết những việc cần làm và những chất tẩy rửa nên dùng. Một số nhà sản xuất còn liệt kê danh mục các dung môi dùng cho mỗi loại tá dược và sản phẩm trung gian.

###### **4.2.2. Kế hoạch lấy mẫu**

Nên có kiểm tra định kỳ sau khi làm vệ sinh nhằm mục đích đảm bảo bề mặt thiết bị đã được làm sạch tới mức quy định. Một phương pháp phổ biến là phân tích nước xả cuối hoặc dung môi rửa cuối cùng để tìm ra chất trước đó được sử dụng trên máy. Trong một số trường hợp, có thể kiểm tra bằng mắt thường. Thường không có sẵn một phương pháp phân tích đặc hiệu cho việc xác định dư chất, nhưng nếu có phương pháp này phải được ưu tiên sử dụng. Việc cần có một phương pháp phân tích nên dựa trên cơ sở các ảnh hưởng bất lợi có thể có đối với chất lượng, hiệu quả hoặc độ an toàn của sản phẩm. Nếu độ an toàn của sản phẩm là mối quan tâm chính nên có một phương pháp phân tích đặc biệt để tìm ra chất dư.

#### 4.2.3. Phương pháp phân tích/giới hạn vệ sinh

Độc tính của nguyên vật liệu dư cần được cân nhắc khi quyết định phương pháp phân tích phù hợp và giới hạn vệ sinh đối với chất dư. Giới hạn chất dư được thiết lập đối với mỗi loại máy móc dụng cụ phải mang tính thực tiễn, có thể đạt được và xác minh được. Nhà sản xuất phải có thể chứng minh được bằng số liệu, là mức chất dư cho phép được xây dựng dựa trên căn cứ khoa học. Một yếu tố cần cân nhắc nữa là việc phân bố không đồng đều của chất dư. Mức chất dư phát hiện qua lấy mẫu ngẫu nhiên, ví dụ như lấy gạc lau một khu vực nhỏ trên máy, không nhất thiết đại diện cho mức tạp nhiễm cao nhất.

### 5. Nguyên vật liệu

#### 5.1. Quy định chung

Đối với những sản phẩm không bền có thể nhạy cảm với các yếu tố môi trường như không khí, ánh sáng, nước, nóng hay lạnh, cần phải áp dụng điều kiện sản xuất và bảo quản phù hợp để đảm bảo chất lượng sản phẩm trong suốt quá trình.

#### 5.2. Nguyên liệu ban đầu

Nhà sản xuất tá được phải xác minh được là công ty cung cấp nguyên liệu ban đầu và các thành phần khác đáp ứng các quy định đã thống nhất. Việc này, nếu cần, đòi hỏi phải có kiểm tra định kỳ của nhà máy của bên bán. Những thỏa thuận mua bán phải có các số liệu mô tả rõ sản phẩm đặt mua, nếu phù hợp sẽ bao gồm các chi tiết sau:

- Tên, loại, phẩm chất, quy cách, cấp độ, mã số mặt hàng hoặc các dấu hiệu nhận dạng chính xác khác, nếu phù hợp.
- Hình vẽ, quy định về quy trình, hướng dẫn kiểm tra và các số liệu kỹ thuật có liên quan khác, kể cả quy định về duyệt hoặc xác minh sản phẩm, quy trình, máy móc và nhân sự.

Nguyên liệu ban đầu, kể cả dung môi và các dung môi thu hồi, đôi khi được bảo quản ở trong các xilô hoặc các thùng chứa lớn, khi đó khó có thể tách biệt chính xác các lô. Việc sử dụng những nguyên vật liệu như vậy cần phải được chứng minh với sự chính xác hợp lý thông qua thẻ kho hoặc các hồ sơ khác.

Khi các dung môi mua hoặc thu hồi được hòa lẫn, cần phải chứng minh tính phù hợp của dung môi thu hồi thông qua việc thẩm định hoặc kiểm nghiệm thực tế. Nguyên vật liệu đã mua phải đạt các tiêu chuẩn hiện hành.

Bảo quản nguyên liệu ban đầu ngoài trời (ví dụ acid, các chất ăn mòn, chất gây nổ) có thể chấp nhận được nếu thùng chứa có thể bảo vệ thích hợp chất đựng bên trong, nhãn phân biệt phải rõ ràng và thùng chứa được làm vệ sinh thích đáng trước khi mở và sử dụng.

#### 5.3. Nguyên vật liệu bị loại và thu hồi

Nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian hoặc tá được thành phẩm không đạt tiêu chuẩn phải được phân biệt rõ và tách riêng để phòng bị dùng nhầm hay xuất nhầm đi bán. Cần lưu giữ hồ sơ về những lô không đạt. Tất cả các trường hợp không đạt đều phải được điều tra để tìm ra nguyên nhân chính.

Những nguyên vật liệu này có thể:

- Tái chế/chế biến lại cho đạt tiêu chuẩn đã định;
- Xác định lại phẩm chất để dùng cho mục đích khác; hoặc
- Loại hoặc hủy.

Việc đôi khi tái chế một tá được có thể chấp nhận được. Tuy nhiên, không thể chỉ dựa vào kết quả kiểm nghiệm cuối cùng để cho rằng tá được tái chế đạt tiêu chuẩn. Chất lượng của nguyên vật liệu tái chế phải được đánh giá và lập hồ sơ việc đánh giá cho thấy đã có điều tra và minh chứng đầy đủ là tá được tái chế ít nhất cũng tương đương với các tá được được chấp nhận khác. Nếu việc tái chế diễn ra thường xuyên, đó có thể là dấu hiệu cho thấy quy trình chế biến, hướng dẫn làm việc hoặc đào tạo là không phù hợp, cần phải điều chỉnh hay củng cố lại.

#### 5.4. Tá được bị trả lại

Tá được bị trả lại cần phải được phân biệt rõ và được bảo quản riêng. Nếu điều kiện bảo quản và vận chuyển sản phẩm, hoặc điều kiện của bản thân thùng hàng gây ra những nghi ngờ về an toàn, chất lượng hoặc độ tinh khiết của tá được, thì sản phẩm cần phải được hủy, trừ khi có kiểm tra, kiểm nghiệm hoặc các biện pháp điều tra toàn diện khác cho thấy sản phẩm vẫn đạt tiêu chuẩn phù hợp đã định. Nếu thùng chứa tá được bị trả về được sử dụng lại, tất cả nhãn cũ trên đó phải được gỡ bỏ hoặc xóa đi. Nếu thùng hàng được dùng lại nhiều lần chỉ đựng một loại tá được thì số lô hoặc toàn bộ nhãn cũ phải được bỏ đi hoặc xóa đi.

## 5.5. Thực hành bảo quản

Tá dược phải được bảo quản trong điều kiện như nhà sản xuất quy định dựa trên các số liệu nghiên cứu độ ổn định. Cần lưu giữ hồ sơ về việc phân phối của mỗi lô tá dược để tạo thuận lợi cho việc thu hồi lô khi cần theo các quy trình bằng văn bản.

## 6. Hồ sơ tài liệu

### 6.1. Quy định chung

Nhà sản xuất tá dược phải có một hệ thống bao quát tất cả các hồ sơ tài liệu và số liệu có liên quan đến yêu cầu của hệ thống quản lý chất lượng. Hồ sơ tài liệu và những thay đổi sau này đối với hồ sơ phải do nhân viên được giao nhiệm vụ rà soát lại và phê duyệt trước khi phát cho các lĩnh vực liên quan như đã nêu trong hồ sơ. Cần lưu giữ hồ sơ về việc những tài liệu nào để ở đâu.

Những yêu cầu tối thiểu đối với hồ sơ tài liệu gồm có:

- Để quy định một số lô duy nhất cho mỗi lô tá dược được xuất và/hoặc được chứng nhận.
- Để chuẩn bị một hồ sơ lô.
- Để chứng minh lô đã được sản xuất trong các điều kiện đạt GMP kể từ công đoạn chế biến bắt đầu áp dụng GMP cho tá dược.
- Để chứng minh lô là đồng nhất theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Điều này không đòi hỏi phải có công đoạn trộn cuối cùng cho các nguyên liệu đã được chế biến liên tục, nếu như các kiểm tra trong quá trình sản xuất chứng minh được là sản phẩm đạt tiêu chuẩn cho cả lô.
- Để chứng minh lô đó không bị trộn lẫn với những nguyên liệu của lô khác vì mục đích giấu giếm hoặc pha loãng một chất không đạt tiêu chuẩn.
- Để chứng minh lô đã được lấy mẫu theo đúng kế hoạch lấy mẫu và đảm bảo lấy đúng mẫu đại diện.
- Để chứng minh lô đã được phân tích bằng các phép thử và phương pháp có căn cứ khoa học, được thiết kế để đảm bảo sản phẩm đạt tiêu chuẩn chấp nhận được về chất lượng, định tính và độ tinh khiết.
- Để chứng minh lô có đủ số liệu nghiên cứu độ ổn định cho thời gian sử dụng dự kiến; những số liệu này có thể rút ra từ các nghiên cứu thực tế trên tá dược cụ thể hoặc từ các nghiên cứu độ ổn định của "sản phẩm mẫu" nhưng có đủ căn cứ để áp dụng tương tự cho tá dược đó.

### 6.2. Tiêu chuẩn

Cần xây dựng tiêu chuẩn của nguyên liệu ban đầu để tách biệt giữa những phép thử thường quy và những phép thử tiến hành không thường xuyên hoặc chỉ áp dụng cho nhà cung cấp mới. Các chuyên luận của dược điển, nếu có, có thể dùng làm cơ sở cho việc xây dựng các tiêu chuẩn nội bộ của nhà sản xuất.

Cần xây dựng phép thử định tính dương tính áp dụng duy nhất cho các tá dược thông qua công nghệ phân tích, ví dụ phương pháp phổ hồng ngoại và phương pháp sắc ký.

Vấn đề quan trọng là nhà sản xuất phải xác định các tạp chất và đặt ra các giới hạn phù hợp cho các tạp chất này. Các giới hạn này phải dựa trên các số liệu độc tính phù hợp hoặc các giới hạn mô tả trong các dược điển quốc gia. Quy trình sản xuất phải được kiểm soát đầy đủ để đảm bảo lượng tạp chất không vượt quá mức giới hạn trong tiêu chuẩn.

Nhiều tá dược được chiết xuất từ hoặc được tinh lọc bằng cách sử dụng các dung môi hữu cơ. Những dung môi này thường được loại bỏ bằng cách sấy khô tá dược ướt. Do độc tính khác nhau và đôi khi còn chưa được biết đến của các dung môi, vấn đề quan trọng là tiêu chuẩn tá dược phải bao gồm các phép thử và giới hạn dư chất dung môi và các chất phản ứng khác.

Phải xác định tiêu chuẩn thùng chứa tá dược để đảm bảo tính đồng nhất trong việc bảo vệ sản phẩm trong quá trình vận chuyển từ nhà sản xuất tá dược đến cơ sở sản xuất dược phẩm. Các tiêu chuẩn này không chỉ đảm bảo cho các thùng chứa có đủ khả năng duy trì độ ổn định của sản phẩm, mà còn phải đạt yêu cầu bảo vệ trong khi vận chuyển bằng tàu biển, chống sự xâm nhập của côn trùng, trong quá trình xử lý...

### 6.3. Hồ sơ lô sản xuất

Các hệ thống máy tính ngày càng được sử dụng để triển khai, theo dõi, điều chỉnh và kiểm soát các quy trình sản xuất. Những hoạt động của hệ thống máy tính thường đi kèm với các biểu đồ theo dõi trên đó chỉ ra các thông số chủ yếu (ví dụ nhiệt độ) ở các khoảng thời gian phù hợp, hoặc thậm chí liên tục, trong suốt quá trình sản xuất. Trong các trường hợp khác, các phép đo lường chủ yếu (ví dụ như độ pH) có thể được hiển thị tạm thời trên màn hình nhưng không xuất hiện ở biểu đồ in ra.

Hồ sơ ghi nhận việc cho thêm các thành phần trong quá trình chế biến, thao tác trong thực tế được thực hiện bởi một người xác nhận được, và các thông tin khác thường được thấy trên các hồ sơ truyền thống, có thể bị thất lạc. Khi sử dụng máy tính và các thiết bị tính vi khác cần chú trọng những vấn đề sau:

- Hệ thống và quy trình cho thấy thiết bị và phần mềm đó trong thực tế hoạt động như dự kiến;
- Kiểm tra và hiệu chuẩn máy móc thiết bị theo định kỳ phù hợp;

- Lưu giữ các hệ thống lưu trữ thích hợp, ví dụ bản sao của chương trình và các file dữ liệu, bản sao của băng hoặc vi phim;

- Đảm bảo những thay đổi trong chương trình chỉ do người có thẩm quyền thực hiện, những thay đổi này được ghi hồ sơ rõ ràng và được thẩm định.

#### 6.4. Những tài liệu khác

Cần có các quy định về việc bảo quản và vận chuyển để đảm bảo sản phẩm khi đến nhà sản xuất còn giữ được các thuộc tính phù hợp về chất lượng. Vấn đề này thường được cùng thống nhất giữa bên bán và bên mua và được xác định từ trước khi sản phẩm được chuyển đi.

Cần thiết lập và thực hiện các quy trình bằng văn bản cho việc bảo dưỡng máy móc thiết bị. Tất cả các hoạt động bảo dưỡng tiến hành đều phải được ghi hồ sơ; có thể dưới dạng một sổ nhật ký, một cơ sở dữ liệu máy tính hoặc các hồ sơ tài liệu phù hợp khác, với điều kiện phải xác định được ai là người chịu trách nhiệm thực hiện mỗi công việc.

### 7. Thực hành tốt trong sản xuất và kiểm tra chất lượng

#### 7.1. Kiểm soát thay đổi và thẩm định quy trình

Những thay đổi trong quy trình sản xuất có thể dẫn tới những thay đổi trong đặc tính vốn có của sản phẩm. Nhà sản xuất phải có một hệ thống kiểm soát thay đổi chính thức, với các quy trình thao tác chuẩn bằng văn bản cho những thay đổi đó. Trách nhiệm quản lý hệ thống kiểm soát thay đổi cần được giao cho một bộ phận chất lượng độc lập chịu trách nhiệm và có quyền hạn phê duyệt cuối cùng đối với những thay đổi trong quy trình sản xuất.

Nhà sản xuất tá được thường sản xuất các lô thí nghiệm hoặc lô thí điểm. Việc mở rộng quy mô để sản xuất thương phẩm có thể phải qua nhiều bước và cần rà soát lại số liệu để chứng minh tính phù hợp của quy trình ở quy mô mở rộng. Việc mở rộng quy mô có thể dẫn đến những vấn đề lớn về sự đồng nhất giữa các lô. Các lô thí điểm nên được coi là cơ sở để xác lập nên tiêu chuẩn về độ tinh khiết của bán thành phẩm trong quá trình sản xuất và của thành phẩm.

Nhà sản xuất sẽ lập các báo cáo bàn luận về việc xây dựng quy trình và hạn chế của quy trình này. Cần phải rà soát bản tóm tắt của các báo cáo như vậy để xác định xem nhà máy có đủ năng lực sản xuất loại tá được đó không. Các báo cáo này là cơ sở cho việc thẩm định các quy trình sản xuất và kiểm tra chất lượng, cũng như là hồ sơ tài liệu cơ bản chứng minh quy trình cho hiệu quả đồng nhất.

Cần thiết lập một hồ sơ chứa các số liệu về mở rộng quy mô và mô tả các phản ứng trong quá trình sản xuất, các thông số thao tác, các bước tinh khiết hóa, tạp chất và các phép thử chủ yếu khác cần thiết để kiểm soát quy trình. Việc phân tích hồi quy các số liệu lịch sử (thông qua số liệu thống kê và phép phân tích số liệu về năng lực của quy trình) cũng như các hồ sơ tài liệu trước đó sẽ làm cơ sở tốt cho việc thẩm định.

#### 7.2. Thực hành tốt trong sản xuất

##### 7.2.1. Đề phòng nhiễm chéo

Cần cân nhắc nguy cơ nhiễm chéo khi thiết kế quy trình và cơ sở sản xuất. Mức độ nhiễm chéo có được hạn chế tới mức tối thiểu hay không tùy thuộc vào độ an toàn cũng như mục đích sử dụng của tá được.

Những biện pháp thận trọng nhằm hạn chế tới mức tối thiểu nguy cơ nhiễm chéo phải phù hợp với điều kiện của cơ sở sản xuất và phải tính đến phạm vi của nguyên liệu sẽ được sản xuất. Khi tá được bắt đầu được thu hồi lúc ban đầu, việc này phải tiến hành ở môi trường sạch và tá được không được tiếp xúc với các yếu tố gây tạp nhiễm trong không khí, ví dụ bụi từ các tá được khác hoặc hóa chất công nghiệp. Ví dụ sản phẩm ướt được chuyển vào các thùng sạch có nắp đậy và vận chuyển đi sấy khô và tiến hành công đoạn tiếp theo. Những hoạt động ở công đoạn sau phải được thực hiện trong những khu vực riêng hoặc trong điều kiện được kiểm soát, bởi lẽ một khi được sấy khô, tá được có nhiều khả năng gây ô nhiễm ra môi trường hơn, kể cả gây nhiễm cho các sản phẩm xung quanh. Điều cần lưu ý trước hết là nhà xưởng và máy móc thiết bị không được góp phần vào việc gây tạp nhiễm trên thực tế hay sau này cho tá được.

Hệ thống xử lý không khí tại địa điểm sản xuất phải được thiết kế sao cho có thể ngăn ngừa được nhiễm chéo. Trong những khu vực chuyển biệt chế biến cùng một loại tá được, có thể cho lưu thông trở lại một phần khí thải trong cùng khu vực đó. Việc hệ thống xử lý không khí có phù hợp cho những khu vực đa năng hay không, đặc biệt là khi nhiều sản phẩm được chế biến đồng thời, cần được phân tích thấu đáo. Trong những khu vực đa năng khi nhiều sản phẩm được giữ hoàn toàn trong các thùng kín hoặc hệ thống ống dẫn, có thể chấp nhận được việc lọc không khí đầu vào (hỗn hợp không khí sạch và không khí lưu thông lại) nếu như các điều kiện đó thống nhất với các quy chế hiện hành (ví dụ quy định an toàn, môi trường).

Ở những khu vực nơi tá được còn ở dạng ướt hoặc ẩm, ví dụ thùng lọc hoặc bình ly tâm, và có thể tiếp xúc với không khí trong phòng, hiệu suất lọc trong hệ thống cung cấp khí ở mức khoảng 85% là có thể đủ. Trong những khu vực có một hoặc nhiều sản phẩm đang được chế biến ở dạng khô, thì hiệu suất lọc đó có thể không đủ để tránh nhiễm chéo. Trong mọi trường hợp, nhà sản xuất phải có thể chứng minh được tính phù hợp của hệ thống xử lý không khí của mình.

Nhà sản xuất tá được cần phải có một chương trình trên văn bản xác định rõ tất cả các chất diệt côn trùng, chất diệt chuột và chất diệt cỏ sử dụng tại địa điểm sản xuất. Cần có biện pháp thích đáng để ngăn ngừa các chất này nhiễm vào tá được.

##### 7.2.2. Gom trộn trong quá trình sản xuất

Một số quy trình sản xuất đòi hỏi phải có bước gom trộn. Có thể chấp nhận được điều đó với điều kiện phải được ghi đầy đủ trong hồ sơ lô. Một số ví dụ:



- BƯỚC tập hợp nhiều lô hoặc các lô tích lũy liên tục ở một thời điểm cuối xác định vào trong một thùng chứa (có số lô mới).
- Thu hồi lại nguyên vật liệu của một lô để dùng trong lô tiếp theo.
- Lặp lại các bước kết tinh cho cùng dung dịch mẹ để đạt hiệu suất tốt hơn.
- Dồn nhiều đợt điều chế bằng ly tâm vào trong cùng một máy sấy/trộn.

Mang sang ngẫu nhiên là một dạng khác của gom trộn trong quá trình sản xuất thường hay xảy ra. Ví dụ:

- Chất dư bám vào thành máy tán sau khi nghiền mịn tá được thành phẩm.
- Lốp tinh thể ẩm dư lại trong lòng bình ly tâm sau khi xả tinh thể bán thành phẩm của một lô trước đó.
- Dịch, tinh thể hoặc tiểu phân không được xả hết hoàn toàn khỏi bồn pha chế khi chuyển sang công đoạn tiếp theo của quy trình sản xuất.

Những chất dư bám lại này thường có thể chấp nhận được vì trong khi sản xuất không cần phải làm vệ sinh toàn bộ giữa các lô liên tiếp của cùng một tá được. Tuy nhiên, trong trường hợp các đơn vị sản xuất không chuyên biệt, cần áp dụng các quy trình làm vệ sinh toàn diện khi đổi từ sản xuất một loại tá được sang sản xuất một loại khác để ngăn ngừa các tạp nhiễm có thể làm thay đổi chất lượng tá được. Khi kiểm tra hiệu quả của các quy trình làm vệ sinh này có thể phải sử dụng các phép phân tích đối với các chất có liên quan.

Ngược lại với việc gom trộn và mang sang trong sản xuất như nói ở trên, các thao tác trộn khác được dùng để đạt được độ đồng nhất trong lô tá được thành phẩm. Ba khu vực chế biến các lô thành phẩm của một tá được cần được kiểm tra kỹ và chặt chẽ là:

- Thao tác trộn lần cuối để ra lô thành phẩm;
- Tại thời điểm trong quá trình khi đặt số lô;
- Quy trình lấy mẫu dùng để làm mẫu đại diện cho lô.

Trộn các lô tá được để tận dụng các nguyên vật liệu không đạt tiêu chuẩn là việc làm không chấp nhận được.

Trộn các dung dịch mẹ có chứa lượng tá được thu hồi thường được tái sử dụng. Quy trình thu hồi thứ cấp cho những tá được đó có thể chấp nhận được nếu như tá được thu hồi đạt tiêu chuẩn và quy trình thu hồi được nêu rõ trong hồ sơ sản xuất lô. Quy trình thu hồi thứ cấp đối với các chất phản ứng và sản phẩm trung gian cũng có thể chấp nhận được với điều kiện là nguyên vật liệu thu hồi đạt các tiêu chuẩn phù hợp.

### 7.2.3. Kiểm soát nhiễm vi sinh

Việc sản xuất các tá được vô trùng để sử dụng trong chế biến vô trùng là một thách thức kỹ thuật. Vấn đề cơ bản là cần sử dụng những nhân viên có trình độ và được đào tạo thích hợp để giám sát và thực hiện các quy trình liên quan đến sản xuất tá được vô trùng. Mỗi trường hợp thực hiện các quy trình và chính bản thân nhân viên vận hành cũng là nguồn gây tạp nhiễm tiềm tàng quan trọng trong các thao tác vô trùng. Cần thiết kế các quy trình sao cho có thể hạn chế tối đa sự tiếp xúc giữa tá được với môi trường và với nhân viên vận hành. Đối với những thao tác chế biến vô trùng đòi hỏi nhiều can thiệp của nhân viên vận hành cần phải có biện pháp kiểm soát thích đáng. Những vấn đề chủ yếu có nguy cơ cao gồm có thao tác vô trùng dỡ tá được ra khỏi bình ly tâm, chuyển bằng tay vào khay sấy và nghiền, và thiếu khả năng vô trùng cho máy sấy. Không phải tất cả các máy móc thiết bị đang sử dụng đều có thể vô trùng được.

Nhà sản xuất tá được phải lưu hồ sơ việc làm vệ sinh các máy móc chế biến quan trọng, như máy ly tâm và máy sấy. Bất cứ thao tác xử lý bằng tay nào đối với tá được sau khi vô trùng đều phải được thực hiện như một quy trình vô trùng đã được thẩm định. Điều này đặc biệt quan trọng đối với những tá được không qua một bước vô trùng nào nữa trước khi đóng gói vào bao bì ngoài. Trong một số trường hợp, các chuyên luận của dược điển có thể quy định cụ thể là tá được không đạt tiêu chuẩn ở cấp thuốc tiêm thì phải dán nhãn ghi rõ là không phù hợp dùng cho sản xuất thuốc tiêm.

Một số nhà sản xuất tá được không vô trùng sử dụng nhiệt, tia gamma và các phương pháp khác để làm giảm lượng vi sinh vật. Những phương pháp này có thể chấp nhận được với điều kiện nhà sản xuất chứng minh được sản phẩm đạt quy định về vi sinh vật và quy trình được kiểm soát đạt tiêu chuẩn nhà sản xuất. Bất kỳ quy trình nào cũng phải được thẩm định theo các tiêu chuẩn được quốc tế thừa nhận để chứng minh là quy trình sẽ cho kết quả như mong muốn. Không được sử dụng phương pháp xử lý tá được sau khi sản xuất để thay cho việc kiểm soát vi sinh vật trong quá trình sản xuất.

Có thể cần thiết phải có một môi trường được bảo vệ để tránh nhiễm vi sinh vật vào sản phẩm hoặc làm giảm phẩm chất của sản phẩm do tiếp xúc với nhiệt, không khí hoặc ánh sáng. Mức độ bảo vệ cần thiết có thể khác nhau tùy thuộc vào công đoạn sản xuất. Thường việc tiếp xúc trực tiếp của nhân viên vận hành diễn ra khi đổ túi ly tâm nên cần thiết kế vòi dẫn (đặc biệt loại vòi dùng để chuyển bột), máy sấy, bơm và các máy móc thiết bị sao cho có thể hạn chế tối đa khả năng bị tạp nhiễm. Cần thẩm định thiết kế vệ sinh của các thiết bị truyền dẫn và chế biến. Những thiết bị có các phần chuyển động cần phải được đánh giá xem các tem niêm phong và bao bì đóng gói có toàn vẹn không để tránh tạp nhiễm cho sản phẩm.

Điều kiện môi trường đặc biệt quy định cho một số quy trình sản xuất phải luôn luôn được theo dõi để đảm bảo chất lượng sản phẩm (ví dụ bầu khí trơ, bảo vệ tránh ánh sáng). Nếu môi trường đặc biệt bị gián đoạn, cần có đủ bằng chứng cho thấy điều đó không ảnh hưởng tới chất lượng tá được. Những mối quan tâm như vậy về môi trường càng trở nên quan trọng sau khi tá được đã được tinh khiết hóa.

Môi trường mà tá được tiếp xúc phải tương tự như môi trường sử dụng trong sản xuất dạng thuốc thành phẩm. Điều này đặc biệt đúng trong

trường hợp tá dược dự kiến dùng trong sản xuất chế phẩm tiêm truyền. Ví dụ, cần phải có khu vực được kiểm soát cùng với các cấp độ chất lượng không khí phù hợp. Những khu vực như vậy phải được lắp đặt hệ thống xử lý không khí phù hợp và cần phải có chương trình giám sát môi trường thích hợp. Bất kỳ thao tác bằng tay nào đối với tá dược vô trùng sau khi đã vô trùng đều phải được tiến hành như một quy trình sản xuất vô trùng, sử dụng không khí Cấp 100 khí 5 và các biện pháp kiểm soát vô trùng khác.

#### 7.2.4. Hệ thống nước/ chất lượng nước

Trong khi nước uống dùng trong chế biến nhiều tá dược, thì nước tinh khiết cũng được sử dụng rộng rãi. Vì người ta đã biết rõ đến khả năng sinh sôi của vi sinh vật trong các hệ thống khử ion và siêu lọc hoặc hệ thống thẩm thấu ngược dùng sản xuất nước tinh khiết, những hệ thống này phải được thẩm định và kiểm tra thích đáng. Các biện pháp kiểm soát thích hợp bao gồm việc xác lập các tiêu chuẩn chất lượng nước và các mức hoạt động tương ứng, biện pháp khắc phục khi mức vi sinh vật vượt quá giới hạn, và các quy trình bảo dưỡng thích đáng ví dụ như tái sinh, và làm vệ sinh/vô trùng.

Cần xác lập các tiêu chuẩn phù hợp về hóa học và vi sinh đối với chất lượng nước và thực hiện kiểm tra theo định kỳ. Các tiêu chuẩn này sẽ thay đổi tùy thuộc vào quy trình và tại điểm của quy trình khi dùng đến nước. Ví dụ trong một số trường hợp, nếu nước được dùng trong các bước chế biến ở giai đoạn cuối, ví dụ như rửa lần cuối bình lọc, hoặc nếu tá dược được kết tinh từ một hệ thống sử dụng nước, thì tiêu chuẩn chất lượng có thể phải cao hơn so với tiêu chuẩn thông thường đối với nước tinh khiết. Điều này đặc biệt quan trọng khi mục đích sử dụng dự kiến của tá dược là dùng cho dạng bào chế tiêm truyền. Tần suất của các thử nghiệm vi sinh vật và hóa học của nước tinh khiết tùy thuộc nhiều yếu tố khác nhau, kể cả kết quả kiểm nghiệm và thời điểm trong quy trình khi dùng nước (ví dụ rửa lần cuối trong máy ly tâm).

Hầu hết các hệ thống nước tinh khiết và nước pha thuốc tiêm, kể cả hệ thống thẩm thấu ngược và siêu lọc, đều có khả năng bị nhiễm nội độc tố. Nếu tá dược thành phẩm không được chứa chỉ nhiệt độ hoặc vô trùng, hoặc sẽ được dùng để sản xuất sản phẩm tiêm truyền, thì cần tiến hành thẩm định hệ thống kiểm soát nội độc tố và cần thực hiện kiểm tra thường xuyên nội độc tố ở nước dùng để chế biến tá dược (tốt nhất là bằng phương pháp LAL (limulus amoebocyte lysate)).

#### 7.2.5. Các thao tác đóng gói

Khi xây dựng một chương trình cho thao tác đóng gói, cần đặc biệt lưu ý giảm tối đa nguy cơ nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc bị đánh tráo. Các sản phẩm khác nhau không được đóng gói gần nhau, trừ khi có vách ngăn cơ học hoặc sử dụng hệ thống giám sát điện tử.

#### 7.2.6. Giao hàng

Nhà sản xuất cần bố trí bảo vệ sản phẩm sau khi kiểm tra và kiểm nghiệm lần cuối. Nếu có thỏa thuận theo hợp đồng, thì việc bảo vệ này phải được thực hiện cho tới khi giao hàng ở điểm cuối. Cần lưu giữ hồ sơ phân phối.

### 7.3. Thực hành tốt trong kiểm tra chất lượng

#### 7.3.1. Quy định chung

Bộ phận kiểm tra chất lượng, ngoài trách nhiệm và quyền hạn phê duyệt hoặc loại tất cả các thành phần, nguyên vật liệu trong quá trình sản xuất, nguyên vật liệu bao gói, tá dược thành phẩm, và rà soát lại hồ sơ sản xuất... còn phải chịu trách nhiệm phê duyệt hoặc loại các tá dược được một công ty khác sản xuất, chế biến, đóng gói hoặc bảo quản theo hợp đồng, cũng như phê duyệt hoặc loại tất cả các quy trình, tiêu chuẩn và các thay đổi trong quy trình sản xuất có ảnh hưởng tới chất lượng tá dược.

#### 7.3.2. Kiểm tra chất lượng nguyên liệu ban đầu

Tất cả các nguyên liệu ban đầu phải được thử nghiệm hoặc kiểm tra trước khi sử dụng. Việc kiểm tra phải bao gồm cả việc kiểm tra phiếu kiểm nghiệm của nhà cung cấp, và, nếu có thể, cả thử nghiệm định tính. Cần phải có các hướng dẫn rõ ràng hoặc quy trình thao tác chuẩn được xây dựng để phê duyệt mỗi loại nguyên liệu ban đầu.

Nguyên liệu ban đầu thường chỉ được thử nghiệm định tính và các thử nghiệm bổ sung để đảm bảo rằng chúng đáp ứng các tiêu chuẩn thích hợp. Một số nguyên liệu ban đầu không được nhà sản xuất kiểm nghiệm lại do những nguy cơ hoặc một số cân nhắc hợp lý khác. Trong những trường hợp như vậy, trong hồ sơ cần có giấy chứng nhận chất lượng cho mỗi lô của bên bán. Thường nhà sản xuất tá dược phải cung cấp bằng chứng về việc đã thực hiện phép định tính, ngay cả khi chỉ là kiểm tra bằng mắt thường đối với bao bì, kiểm tra nhãn hoặc ghi lại số lô ở trên nhãn.

#### 7.3.3. Kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất

Kiểm tra, kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất phải được thực hiện bằng cách theo dõi quy trình sản xuất hoặc bằng cách phân tích mẫu thực tế ở những địa điểm và thời điểm xác định. Kết quả phải đạt các thông số quy trình đã được thiết lập, hoặc nằm trong khoảng dung sai chấp nhận được. Bản hướng dẫn công việc phải mô tả chi tiết quy trình cần thực hiện và cách sử dụng các số liệu kiểm tra và kiểm nghiệm để kiểm soát quy trình sản xuất.

#### 7.3.4. Hồ sơ chất lượng và mẫu lưu

Nhà sản xuất cần lập ra và duy trì các quy trình nhận biết, thu thập, lập danh mục, lập hồ sơ, bảo quản, duy trì hồ sơ chất lượng để sẵn sàng có khi cần. Hồ sơ chất lượng cần được duy trì để minh chứng là sản phẩm đạt chất lượng quy định và hệ thống chất lượng hoạt động có hiệu quả. Những số liệu này bao gồm cả các hồ sơ chất lượng của các bên hợp đồng có liên quan.

Tất cả hồ sơ chất lượng phải rõ ràng và giúp nhận biết được sản phẩm có liên quan. Hồ sơ chất lượng phải được bảo quản và duy trì sao cho có thể truy cập được dễ dàng tại các cơ sở đảm bảo có môi trường phù hợp nhằm hạn chế tối đa các hư hỏng và đề phòng mất mát.

Cần quy định và lập hồ sơ về thời gian lưu giữ hồ sơ chất lượng. Khi đã thống nhất theo hợp đồng, hồ sơ chất lượng phải luôn sẵn sàng trong một thời hạn thỏa thuận để bên mua hoặc đại diện của bên mua thẩm định.

Phải có tất cả các hồ sơ phù hợp về việc kiểm tra và kiểm nghiệm để rà soát. Khi quy trình sản xuất được theo dõi liên tục, cần phải có chứng nhận về việc đó và phải có kết quả theo dõi.

Mẫu lưu của tá dược đã được phép xuất phải được lưu giữ đến 1 năm sau khi hết hạn hoặc sau ngày kiểm nghiệm lại, hoặc một năm sau khi phân phối hết lô tá dược đó. Cỡ mẫu phải gấp đôi lượng cần thiết để tiến hành kiểm nghiệm các chỉ tiêu khi cho phép xuất.

#### 7.3.5. Nghiên cứu độ ổn định

Nhiều sản phẩm tá dược rất ổn định, và có thể không cần thử nghiệm rộng rãi để kiểm tra độ ổn định. Độ ổn định của một số tá dược có thể bị ảnh hưởng bởi những thay đổi không phát hiện được trong tiêu chuẩn của nguyên liệu ban đầu, hoặc những thay đổi khó thấy trong quy trình sản xuất. Các tá dược cũng có thể được vận chuyển trong nhiều dạng bao bì khác nhau, có thể ảnh hưởng tới độ ổn định của chúng (ví dụ thùng, túi kim loại hoặc nhựa, chai nhựa hoặc thủy tinh, các bồn chứa lớn).

Một số tá dược có thể tương tự về cấu trúc hóa học với các tá dược khác, và một số lại là hỗn hợp hoặc được trộn với các tá dược khác. Những tá dược này có thể rất giống với tá dược khác trong cùng nhóm sản phẩm. Sự khác biệt đáng kể duy nhất có thể chỉ là rất nhỏ về định lượng một số thành phần giữa các sản phẩm. Đối với những tá dược này, việc áp dụng "sản phẩm mẫu" trong đánh giá độ ổn định là phù hợp. Nghiên cứu độ ổn định của loại sản phẩm này bao gồm việc lựa chọn một số "sản phẩm mẫu" với độ ổn định được cho là có thể tiêu biểu cho cả nhóm sản phẩm đem đánh giá. Việc lựa chọn này phải dựa trên cơ sở khoa học. Các số liệu từ các nghiên cứu độ ổn định của các "sản phẩm mẫu" có thể được sử dụng để xác định độ ổn định trên lý thuyết của các sản phẩm tương tự.

Chương trình thử nghiệm độ ổn định đầy đủ, khi cần, thường có các đặc điểm và phải tính đến các số liệu có tính lịch sử sau:

- Chương trình phải được xây dựng bằng văn bản và các nghiên cứu đang tiến hành phải được rà soát lại ít nhất là hàng năm.
- Chương trình phải định kỳ đưa một mẫu từ ít nhất một lô thương phẩm vào nghiên cứu.
- Các mẫu nghiên cứu độ ổn định phải được lưu trong bao bì tương đương với bao bì thương phẩm trực tiếp. Không cần phải mô phỏng tất cả các dạng bao gói, trừ khi trên lý thuyết có lý do chỉ ra rằng độ ổn định có thể chịu ảnh hưởng của loại bao bì.
- Mẫu phải được lưu trong điều kiện tương tự như điều kiện khuyến nghị cho tá dược thương phẩm.
- Có thể lưu thêm mẫu dưới điều kiện khắc nghiệt (ví dụ tăng nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm hoặc làm lạnh) nếu có lý do để cho rằng sẽ gặp phải những điều kiện đó trong thực tế phân phối và bảo quản.
- Cần sử dụng phương pháp thử nghiệm chứng minh độ ổn định.
- Khi độ ổn định của tá dược là vấn đề quan trọng nếu được sử dụng cho sản xuất dược phẩm, có thể phải thực hiện kiểm nghiệm bổ sung theo định kỳ đối với tá dược cụ thể, hoặc với "sản phẩm mẫu" để đảm bảo rằng độ ổn định dự đoán sẽ không có thay đổi lớn trong các lô sau đó. Tần suất thử nghiệm được xác định bằng việc độ ổn định của tá dược bị ảnh hưởng thế nào khi sử dụng.

#### 7.3.6. Ngày hết hạn/ngày kiểm nghiệm lại

Thực hiện một chương trình nghiên cứu độ ổn định không nhất thiết đồng nghĩa với việc phải áp dụng ngày hết hạn. Khi nghiên cứu độ ổn định cho thấy một tuổi thọ hạn chế, thì trên nhãn phải nêu ngày hết hạn hoặc nêu ngày cần thử nghiệm lại với khoảng thời gian phù hợp để đảm bảo chất lượng của tá dược vào thời điểm sử dụng. Nếu cần điều kiện bảo quản đặc biệt (bảo quản tránh ánh sáng, nhiệt), thì nêu yêu cầu đó trên nhãn.

#### 7.3.7. Hiệu chuẩn thiết bị thử nghiệm và đo lường

Tất cả các thiết bị đo lường và thử nghiệm được xác định là một phần trong hệ thống chất lượng, phải được hiệu chuẩn và bảo dưỡng thích hợp. Các thiết bị này bao gồm tất cả các dụng cụ sử dụng trong quá trình sản xuất được xác định là các thiết bị chất lượng quan trọng, cũng như thiết bị kiểm nghiệm dùng trong phòng thí nghiệm. Chương trình kiểm soát phải bao gồm việc chuẩn hóa hoặc hiệu chuẩn thuốc thử, dụng cụ, thiết bị, máy đo, và các thiết bị ghi số liệu theo định kỳ phù hợp, theo đúng chương trình được xác lập bằng văn bản trong đó có các chỉ dẫn, lịch trình, giới hạn độ chính xác và độ đúng, và các biện pháp khắc phục trong trường hợp không đạt giới hạn về độ chính xác/độ đúng. Thuốc thử, dụng cụ, thiết bị, máy đo và các thiết bị ghi số liệu không đạt các tiêu chuẩn đã định sẽ không được sử dụng. Hệ thống máy tính dùng để xác minh là sản phẩm đạt tiêu chuẩn phải được kiểm tra để đảm bảo chúng hoạt động đạt yêu cầu trong phòng thí nghiệm.

#### PHỤ LỤC 4

(Ban hành kèm theo Thông tư số 29/2020/TT-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

TÊN ĐƠN VỊ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: .....

....., ngày .... tháng .... năm 20...

Điện thoại/Fax:

## BÁO CÁO <sup>(1)</sup>

### Tình hình vi phạm của nhà thầu trong quá trình đấu thầu, cung ứng thuốc

Kính gửi: .....

Thực hiện quy định tại khoản 4 Điều 5 Thông tư số [15/2019/TT-BYT](#), ..... (Tên Đơn vị)..... báo cáo tình hình vi phạm của nhà thầu trong đấu thầu, cung ứng thuốc năm như sau:

STT	Tên thuốc	ĐKHLH/GPNK của mặt hàng vi phạm	Tên nhà thầu	Nội dung vi phạm (2)	Thời gian vi phạm	Văn bản xử lý vi phạm	Ghi chú
<b>I. Vi phạm trong việc thực hiện hợp đồng (3)</b>							
<b>II. Vi phạm trong việc thực hiện thu hồi thuốc (3)</b>							
<b>III. Các vi phạm khác (3)</b>							

**Ghi chú:** <sup>(1)</sup> Căn cứ báo cáo và tài liệu của cơ quan, cơ sở quy định tại khoản 4 Điều 5 Thông tư số [15/2019/TT-BYT](#) (sau đây gọi tắt là đơn vị báo cáo), Cục Quản lý Dược công bố vi phạm trên Trang thông tin điện tử của Cục trong thời gian 12 tháng kể từ ngày công bố.

<sup>(2)</sup> Yêu cầu ghi rõ nội dung vi phạm của nhà thầu trong quá trình tham gia dự thầu, vi phạm trong việc thực hiện hợp đồng cung ứng thuốc của nhà thầu căn cứ vào các quy định hiện hành về đấu thầu thuốc và các quy định khác có liên quan.

<sup>(3)</sup> Đơn vị báo cáo phải cung cấp kèm theo các tài liệu chứng minh việc vi phạm của nhà thầu và việc xử lý vi phạm của người có thẩm quyền.

#### Nơi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT.

**GIÁM ĐỐC**  
(Ký tên, đóng dấu)

## PHỤ LỤC 5

(Ban hành kèm theo Thông tư số 29/2020/TT-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Tiêu chí	Mức điểm	Điểm chi tiết
<b>1. Mặt hàng thuốc tham dự thầu được sản xuất trên dây chuyền sản xuất thuốc <sup>(1)</sup>:</b>	<b>24</b>	
1.1. Đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn EU-GMP hoặc nguyên tắc, tiêu chuẩn tương đương EU-GMP		
a) Tại nước có cơ quan quản lý tham chiếu.		24
b) Tại nước có cơ quan quản lý dược chặt chẽ (SRA) nhưng không thuộc nước có cơ quan quản lý tham chiếu.		22
c) Tại nước còn lại không thuộc điểm a và điểm b mục này.		20
1.2. Đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn PIC/S-GMP tại nước là thành viên PIC/S đồng thời là thành viên ICH.		20
1.3. Đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP:		
a) Được cơ quan quản lý dược Việt Nam đánh giá đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP và thuốc được gia công, chuyển giao công nghệ tại Việt Nam từ nước thuộc danh sách SRA.		24
b) Tại Việt Nam và được cơ quan quản lý dược Việt Nam đánh giá đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn WHO-GMP.		23
1.4. Các trường hợp còn lại không thuộc mục 1.1, 1.2 và 1.3 nêu trên		19
<b>13. Mặt hàng thuốc được cung ứng bởi nhà thầu có uy tín trong thực hiện hợp đồng <sup>(11)</sup>:</b>	<b>10</b>	
13.1. Nhà thầu có vi phạm trong thực hiện hợp đồng cung ứng thuốc cho các cơ sở y tế đã được công bố trên Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược		8
13.2. Nhà thầu đã trúng thầu tại đơn vị:		
a) Cung ứng thuốc bảo đảm tiến độ theo hợp đồng		10
b) Cung ứng thuốc không bảo đảm tiến độ theo hợp đồng		8
13.3. Nhà thầu chưa trúng thầu tại đơn vị		8

#### Ghi chú:

(1): Trường hợp thuốc sản xuất tại Việt Nam đáp ứng nhiều mục thì chỉ chấm điểm theo mục có mức điểm cao nhất mà thuốc đạt được.

Trường hợp thuốc dự thầu có nhiều cơ sở cùng tham gia quá trình sản xuất thuốc thì căn cứ theo nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP của cơ sở sản xuất có tiêu chuẩn thấp nhất để đánh giá điểm. Đối với thuốc nước ngoài gia công, chuyển giao công nghệ tại Việt Nam thì căn cứ nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP của cơ sở sản xuất thuốc đặt gia công, chuyển giao công nghệ (bên đặt gia công, chuyển giao công nghệ).

(11) Việc đánh giá nội dung này phải căn cứ vào một trong các thông tin sau:

- Thông tin về việc vi phạm trong cung ứng thuốc của các nhà thầu tại các cơ sở y tế trên toàn quốc được công bố trên Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược (địa chỉ: <http://www.dav.gov.vn>).

- Việc thực hiện hợp đồng cung ứng thuốc giữa nhà thầu và đơn vị.

## PHỤ LỤC 6

DANH MỤC VĂN BẢN QUY PHẠM PHÁP LUẬT BÃI BỎ  
(Ban hành kèm theo Thông tư số 29/2020/TT-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

### A. DANH MỤC VĂN BẢN QUY PHẠM PHÁP LUẬT BÃI BỎ TOÀN BỘ

<b>I. LĨNH VỰC AN TOÀN THỰC PHẨM</b>	
1.	Quyết định số <a href="#">01/2006/QĐ-BYT</a> ngày 09/01/2006 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành "Quy định, chế độ báo cáo và mẫu biểu báo cáo về an toàn thực phẩm thuộc phạm vi quản lý của ngành y tế"
2.	Quyết định số <a href="#">12/2006/QĐ-BYT</a> ngày 9/3/2006 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành quy định phân cấp nhiệm vụ quản lý và tham gia quản lý nhà nước về vệ sinh an toàn thực phẩm trong ngành y tế
3.	Thông tư số <a href="#">05/2007/TT-BYT</a> ngày 07/03/2007 của Bộ trưởng Bộ Y tế Hướng dẫn về điều kiện và thủ tục chỉ định tổ chức thực hiện kiểm tra nhà nước về chất lượng, vệ sinh an toàn thực phẩm nhập khẩu.
4.	Thông tư số <a href="#">11/2013/TT-BYT</a> ngày 08/4/2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế, quy định về hoạt động chỉ định và quản lý tổ chức chứng nhận hợp quy
5.	Thông tư số <a href="#">11/2014/TT-BYT</a> ngày 18/3/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định quản lý bộ xét nghiệm nhanh
6.	Thông tư liên tịch số <a href="#">13/2014/TLT-BYT-BNNPTNT-BCT</a> ngày 09/4/2014 của liên bộ Y tế, Nông nghiệp và Phát triển nông thôn, Công Thương về việc hướng dẫn phân công, phối hợp trong quản lý nhà nước về an toàn thực phẩm.
<b>II. LĨNH VỰC DƯỢC - MỸ PHẨM</b>	
7.	Quyết định số <a href="#">47/2007/QĐ-BYT</a> ngày 24/12/2007 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc triển khai áp dụng các nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên tắc Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc, nguyên tắc Thực hành tốt bảo quản thuốc và nguyên tắc Thực hành tốt phân phối thuốc đối với các cơ sở sản xuất, kiểm nghiệm, kinh doanh, phân phối, xuất khẩu, nhập khẩu, tồn trữ, bảo quản vắc xin và sinh phẩm y tế.
8.	Thông tư số <a href="#">02/2007/TT-BYT</a> ngày 24/01/2007 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn chi tiết thi hành một số điều về điều kiện kinh doanh thuốc theo quy định của Luật dược và Nghị định số <a href="#">79/2006/NĐ-CP</a> ngày 09 tháng 8 năm 2006 của Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật dược
9.	Thông tư <a href="#">13/2015/TT-BYT</a> ngày 28/05/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi Khoản 2 Điều 21 Thông tư số <a href="#">47/2010/TT-BYT</a> ngày 29 tháng 12 năm 2010 của Bộ Y tế hướng dẫn hoạt động xuất khẩu, nhập khẩu thuốc và bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc
10.	Thông tư số <a href="#">44/2014/TT-BYT</a> ngày 25 tháng 11 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký thuốc
11.	Thông tư số <a href="#">32/2019/TT-BYT</a> ngày 16/12/2019 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung Khoản 4 Điều 4 và Phụ lục số 01-MP Thông tư số <a href="#">06/2011/TT-BYT</a> ngày 25 tháng 01 năm 2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về quản lý mỹ phẩm
<b>III. LĨNH VỰC KẾ HOẠCH – TÀI CHÍNH</b>	
12.	Thông tư liên tịch số 09/TT-LB ngày 21/7/1992 của Bộ Y tế, Bộ Quốc phòng quy định việc tổ chức Ban quân dân y, việc kết hợp quân dân y phòng chống dịch và thu nhận người bị thương, bị bệnh.
13.	Thông tư liên tịch số 03/TT-LB ngày 04/03/1994 của Bộ Y tế, Bộ Quốc phòng về việc kết hợp quân dân y cứu chữa và chăm sóc người bị nạn do các thảm họa gây ra.
<b>IV. LĨNH VỰC KHOA HỌC, CÔNG NGHỆ VÀ ĐÀO TẠO</b>	
14.	Thông tư số <a href="#">03/2012/TT-BYT</a> ngày 02/02/2012 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng
<b>V. LĨNH VỰC TỔ CHỨC CÁN BỘ</b>	
15.	Quyết định số 3051/2000/QĐ-BYT ngày 29/08/2000 của Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Quy định nội dung, hình thức thi nâng ngạch một số chức danh chuyên môn ngành y tế.
16.	Thông tư liên tịch số <a href="#">08/2007/TLT-BYT-BNV</a> ngày 05/6/2007 của Bộ Y tế và Bộ Nội vụ hướng dẫn định mức biên chế sự nghiệp trong các cơ sở y tế nhà nước
17.	Thông tư liên tịch số 02/2008/TLT-BYT-BNV ngày 24/01/2008 của Bộ Y tế, Bộ Nội vụ hướng dẫn thực hiện một số điều của Nghị định số <a href="#">43/2006/NĐ-CP</a> ngày 25 tháng 4 năm 2006 của Chính phủ quy định quyền tự chủ, tự chịu trách nhiệm về thực hiện nhiệm vụ, tổ chức bộ máy, biên chế và tài chính đối với đơn vị sự nghiệp công lập trong lĩnh vực y tế.

18.	Thông tư liên tịch số <a href="#">06/2010/TTLT-BYT-BNV-BTC</a> ngày 22/03/2010 của Bộ Y tế, Bộ Nội vụ, Bộ Tài chính Hướng dẫn thực hiện Nghị định số <a href="#">64/2009/NĐ-CP</a> ngày 30 tháng 7 năm 2009 của Chính phủ về chính sách đối với cán bộ, viên chức y tế công tác ở vùng có điều kiện kinh tế - xã hội đặc biệt khó khăn.
<b>VI. LĨNH VỰC TRANG THIẾT BỊ VÀ CÔNG TRÌNH Y TẾ</b>	
19.	Thông tư số <a href="#">07/2002/TT-BYT</a> ngày 30/05/2002 của Bộ trưởng Bộ Y tế Hướng dẫn đăng ký lưu hành sản phẩm trang thiết bị y tế.
20.	Quyết định số <a href="#">1629/2001/QĐ-BYT</a> ngày 23/05/2001 của Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành 10 Tiêu chuẩn ngành Trang thiết bị y tế.
21.	Quyết định số 326/2002/QĐ-BYT ngày 04/02/2002 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành 09 Tiêu chuẩn ngành Trang thiết bị y tế.
22.	Quyết định số <a href="#">4380/2003/QĐ-BYT</a> ngày 18/08/2003 của Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành 8 tiêu chuẩn ngành trang thiết bị y tế.
<b>VII. LĨNH VỰC QUẢN LÝ MÔI TRƯỜNG Y TẾ</b>	
23.	Thông tư số <a href="#">05/1999/TT-BYT</a> ngày 27/03/1999 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn việc khai báo đăng ký và cấp giấy chứng nhận được sử dụng các chất có yêu cầu nghiêm ngặt về vệ sinh lao động.
24.	Chỉ thị số 12/2001/CT-BYT ngày 20/11/2001 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc Tổ chức thực hiện Tuần lễ quốc gia "An toàn - Vệ sinh lao động, phòng chống cháy nổ" hàng năm trong ngành y tế.
25.	Thông tư số <a href="#">36/2010/TT-BYT</a> ngày 11/08/2010 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc bãi bỏ Quyết định số <a href="#">29/2005/QĐ-BYT</a> ngày 30/9/2005 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Mẫu Giấy chứng nhận đăng ký lưu hành hóa chất, chế phẩm diệt côn trùng, diệt khuẩn dùng trong lĩnh vực gia dụng và y tế.
26.	Thông tư số <a href="#">02/2003/TT-BYT</a> ngày 28/03/2003 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn thực hiện Chương trình phối hợp hoạt động đẩy mạnh chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân trong phong trào "Toàn dân đoàn kết xây dựng đời sống văn hóa".
27.	Quyết định số <a href="#">26/2007/QĐ-BYT</a> ngày 19/4/2007 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc bãi bỏ Quyết định số <a href="#">1635/2004/QĐ-BYT</a> ngày 11/5/2004 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế chứng nhận danh hiệu Gia đình sức khỏe, Làng sức khỏe, Khu phố sức khỏe và Khu dân cư sức khỏe.
<b>VIII. LĨNH VỰC SỨC KHỎE BÀ MẸ TRẺ EM</b>	
28.	Thông tư liên tịch số 10/2006/TTLT/BYT-BTM-BVHTT-UBDSGDTE ngày 25/8/2006 hướng dẫn thi hành Nghị định số <a href="#">21/2006/NĐ-CP</a> ngày 27/02/2006 của Chính phủ về kinh doanh và sử dụng các sản phẩm dinh dưỡng dùng cho trẻ nhỏ

## B. DANH MỤC VĂN BẢN BÃI BỎ MỘT PHẦN

STT	TÊN VĂN BẢN	NỘI DUNG BÃI BỎ
1	Thông tư số <a href="#">52/2015/TT-BYT</a> ngày 21/12/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế Kiểm tra nhà nước về an toàn thực phẩm đối với thực phẩm nhập khẩu và kiểm soát thực phẩm nhập khẩu, cấp giấy chứng nhận đối với thực phẩm nhập khẩu thuộc phạm vi quản lý nhà nước của Bộ Y tế.	Các quy định trong thông tư trừ quy định liên quan đến hồ sơ, thủ tục cấp, thu hồi giấy chứng nhận Y tế đối với sản phẩm thực phẩm nhập khẩu.
2	Quyết định số <a href="#">46/2007/QĐ-BYT</a> ngày 19/12/2007 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành "Quy định giới hạn tối đa ô nhiễm sinh học và hóa học trong thực phẩm".	Quy định về chỉ tiêu giới hạn vi sinh vật của <i>B.cereus</i> đối với sản phẩm Thức ăn khô và thức ăn dinh dưỡng cho trẻ em, thức ăn thay thế đặc biệt (phải xử lý nhiệt trước khi sử dụng) và Thức ăn khô và thức ăn dinh dưỡng cho trẻ em, thức ăn thay thế đặc biệt (dùng trực tiếp, không qua xử lý nhiệt trước khi sử dụng) thuộc mục 6.9. Quy định giới hạn cho phép vi sinh vật trong thức ăn đặc biệt tại Phần 6. Giới hạn vi sinh vật trong thực phẩm của Quy định Giới hạn tối đa ô nhiễm sinh học và hóa học trong thực phẩm được ban hành kèm theo Quyết định.

1 Như đã được định nghĩa rõ ràng trong tài liệu hướng dẫn cho các công ty về báo cáo tác dụng phụ của sản phẩm mỹ phẩm. *As defined in the Guide Manual for the Industry on Adverse Event Reporting of Cosmetics Products.*

2 Trình bày trong phụ lục I trong tài liệu hướng dẫn cho các công ty về báo cáo tác dụng phụ của sản phẩm mỹ phẩm. *Set out in Appendix I to the Guide Manual for the Industry on Adverse Event Reporting of Cosmetics Products.*