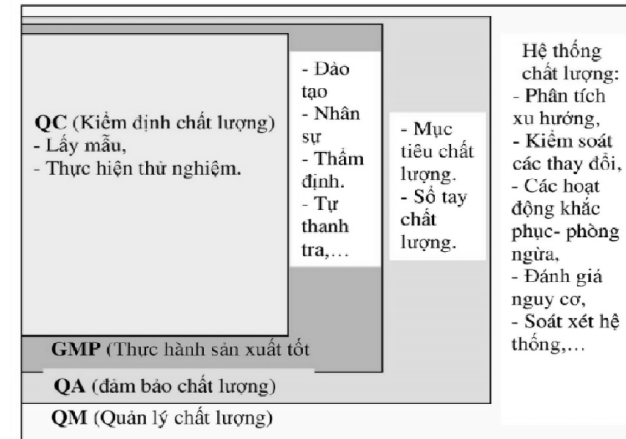


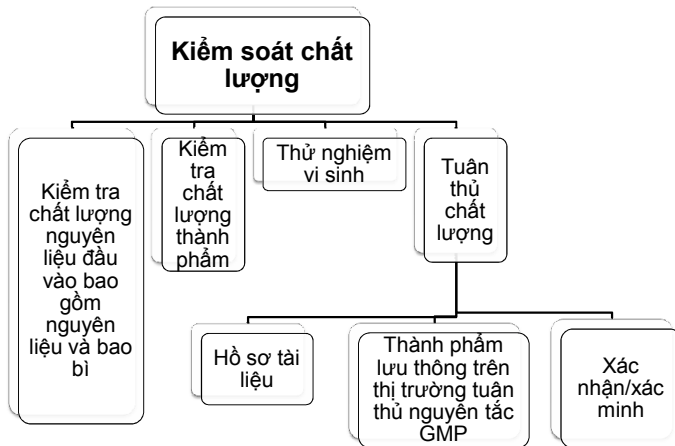
KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG (QC) VÀ CÁC SOP TRONG QC

Kiểm soát chất lượng



Hình 1. Mối tương quan các lĩnh vực quản lý

Kiểm soát chất lượng



Kiểm soát chất lượng

Kiểm soát chất lượng là một phần của Thực hành sản xuất tốt, liên quan đến: Tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm, Lấy mẫu và Các phép thử được tiến hành đúng theo quy định. Đồng thời liên quan đến vấn đề tổ chức, hoạt động, hệ thống hồ sơ tài liệu kiểm nghiệm và quy trình phê duyệt đối với nguyên vật liệu và sản phẩm để bảo đảm rằng các thử nghiệm liên quan cần thiết đã được thực hiện và các nguyên vật liệu đầu vào không được đưa vào sử dụng hay các sản phẩm không được phép xuất bán hay phân phối cho đến khi chất lượng của chúng được chứng nhận đạt chất lượng phù hợp.

Kiểm nghiệm (KSCL) tất cả các biện pháp được thực hiện, bao gồm cả việc thiết lập các TCCL, lấy mẫu, thử nghiệm và trả lời kết quả, để đảm bảo rằng nguyên liệu thô, sản phẩm trung gian, vật liệu đóng gói và thành phẩm phù hợp với TCCL đã thiết lập về định tính, hàm lượng/nồng độ, độ tinh khiết và các đặc điểm khác

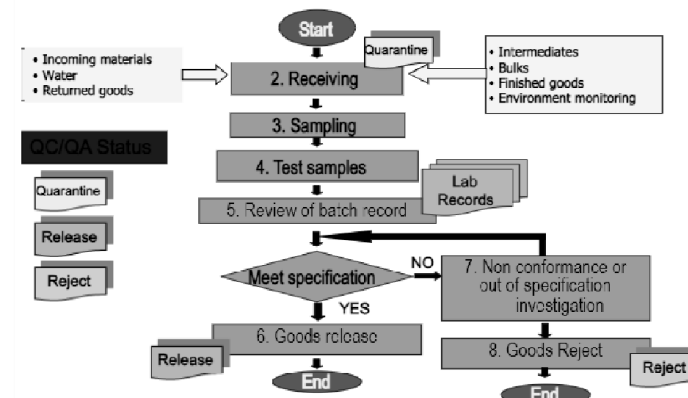
Kiểm soát chất lượng

• Nguyên tắc

- Mọi cơ sở sản xuất phải có một hệ thống QC được thiết lập để bảo đảm sản phẩm được sản xuất theo các điều kiện và quy trình phù hợp và đáp ứng được tiêu chuẩn đã thiết lập.
- Không chỉ là các hoạt động của PTN mà còn bao gồm mọi quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm.

Cần phải có
Bộ phận kiểm soát chất lượng
được thiết lập
phù hợp và
hoạt động
một cách **độc lập**

Kiểm soát chất lượng QC WORK FLOW



Kiểm soát chất lượng

Bộ phận QC

Chức năng – nhiệm vụ

Liên quan bộ phận khác

Trưởng bộ phận

Nhân viên

Kiểm soát chất lượng

Bộ phận Kiểm soát chất lượng

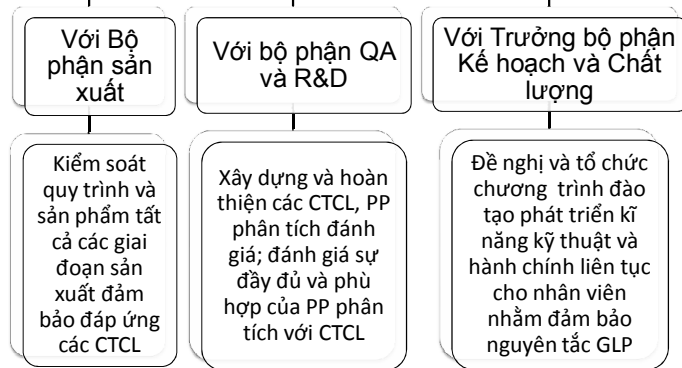
Thực hiện công tác kiểm soát chất lượng

Xây dựng và triển khai tất cả quy trình trong công tác QC

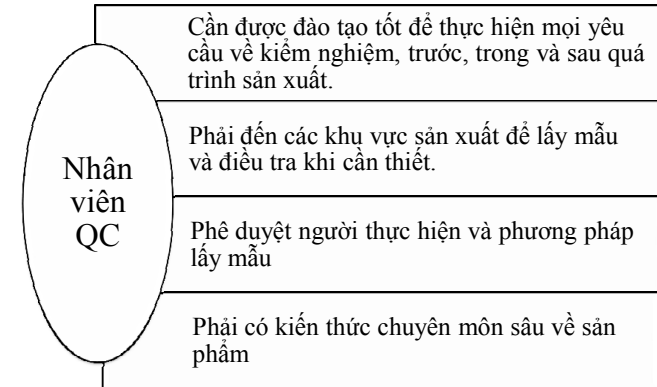
Theo dõi Độ ổn định của thành phẩm thường xuyên

Kiểm soát chất lượng

Bộ phận Kiểm soát chất lượng



Kiểm soát chất lượng



Kiểm soát chất lượng

- **Trưởng bộ phận QC phải có đủ thẩm quyền và trách nhiệm để:**
- Quản lý hoạt động kiểm soát chất lượng như thiết lập, thẩm định và thực thi tất cả các quy trình kiểm soát chất lượng
- Có quyền chấp nhận hay loại bỏ đối với nguyên vật liệu đầu vào, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm sau khi xem xét đánh giá sự phù hợp với tiêu chuẩn liên quan và/hoặc được sản xuất đúng theo quy trình đã được phê duyệt trong những điều kiện xác định.
- Đánh giá hồ sơ lô
- Kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở, nhà xưởng và máy móc thiết bị
- Nghiên cứu độ ổn định sản phẩm để xác định tuổi thọ và thiết lập hạn sử dụng của sản phẩm ở điều kiện bảo quản khuyến cáo

Kiểm soát chất lượng

- **Trách nhiệm chung của Trưởng bộ phận QC và QA**
- Phê duyệt quy trình thao tác chuẩn và các tài liệu khác kể cả các văn bản sửa đổi;
- Giám sát và kiểm soát môi trường sản xuất và bảo đảm vấn đề vệ sinh trong nhà máy;
- Thẩm định/thẩm tra các giai đoạn trọng yếu của quy trình sản xuất;
- Đào tạo nhân sự;
- Phê duyệt và giám sát nhà cung cấp nguyên vật liệu và nhà sản xuất theo hợp đồng;
- Quy định và giám sát điều kiện bảo quản nguyên vật liệu và sản phẩm;
- Lưu giữ hồ sơ, tài liệu có liên quan;
- Giám sát việc tuân thủ các quy định về Thực hành sản xuất tốt;
- Kiểm tra, điều tra và lấy mẫu nhằm giám sát các yếu tố có thể có ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm.

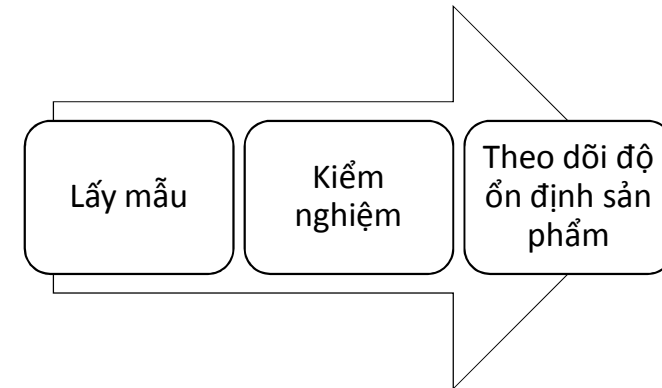
Kiểm soát chất lượng

• Hồ sơ tài liệu

- Tiêu chuẩn kỹ thuật;
- Quy trình lấy mẫu;
- Các quy trình phân tích và hồ sơ ghi chép (bao gồm những bảng tính toán/dữ liệu gốc và/hoặc sổ kiểm nghiệm);
- Các báo cáo phân tích/kiểm nghiệm và/hoặc các giấy chứng nhận phân tích/kiểm nghiệm;
- Dữ liệu giám sát môi trường ở những nơi có yêu cầu;
- Quy trình và hồ sơ ghi chép về hiệu chuẩn thiết bị đo lường và việc bảo trì, bảo dưỡng trang thiết bị phân tích

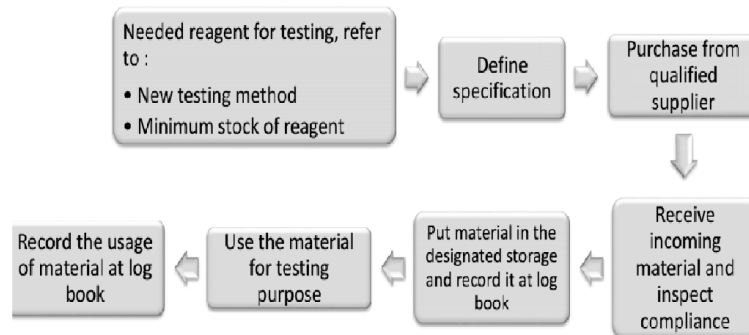
Cần giữ lại trong ít nhất một (01) năm sau ngày hết hạn sử dụng của lô thành phẩm đó

Kiểm soát chất lượng



Kiểm soát chất lượng

Flow of QC Logistics



Kiểm soát chất lượng

• Bộ phận QC kiểm soát chất lượng theo:

1. Nguyên liệu thô
2. IPQC (In process QC)
3. FPQC (finished product QC)
4. Độ ổn định
5. Đội ngũ hỗ trợ/GDP
6. Kiểm tra vi sinh

Kiểm soát chất lượng

- **Nguyên liệu** (thuốc, hoạt chất) cần thử nghiệm một số chỉ tiêu:

- Mô tả/Hình thức
- Định tính
- Độ tan
- Điểm chảy
- Kim loại nặng
- Mất KL do làm khô
- Dư lượng cắn
- Định lượng
- Tạp chất liên quan
- Dư lượng dung môi

Kiểm soát chất lượng

- **IPQC**

Kiểm tra các bước: Trộn, nén, bao, đóng nang

Các chỉ tiêu:

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| 1. Hình thức | 1. Hình thức |
| 2. Độ ẩm/Chất bay hơi | 2. Khối lượng trung bình |
| 3. Độ đồng nhất | 3. Chênh lệch khối lượng |
| 4. Định lượng | 4. Độ cứng |
| 5. Kích thước hạt | 5. Độ bờ |
| 6. Mật độ khối/Tỷ trọng khối | 6. Định lượng |
| 7. Tỷ trọng riêng hạt | 7. Độ ẩm |
| | 8. Độ đồng đều đơn vị liều |

Kiểm soát chất lượng

- **FPQC**

Thử nghiệm một số chỉ tiêu

- | | |
|-----------------------------|-----------------------|
| 1. Hình thức | 5. Độ cứng |
| 2. Khối lượng trung bình | 6. Độ bờ |
| 3. Độ chênh lệch khối lượng | 7. Thời gian rã |
| 4. Độ đồng đều đơn vị liều | 8. Độ ẩm |
| | 9. Định lượng |
| | 10. Độ hòa tan |
| | 11. Tạp chất |
| | 12. Dư lượng dung môi |

Kiểm soát chất lượng

- **Nghiên cứu độ ổn định**

Một số thử nghiệm:

- | | |
|------------------|-----------------|
| 1. Hình thức | 5. Thời gian rã |
| 2. KL trung bình | 6. Độ ẩm |
| 3. Độ cứng | 7. Định lượng |
| 4. Độ bờ | 8. Độ hòa tan |
| | 9. Tạp chất |

Kiểm soát chất lượng

- **Đội ngũ hỗ trợ/GDP**
 - Không tham gia thử nghiệm, có trách nhiệm duy trì chức năng các thiết bị, hiệu chuẩn...
 - + Hiệu chuẩn máy và thiết bị
 - + Chuẩn thí nghiệm
 - + Hóa chất
 - + Cột sắc ký
 - + Tất cả quá trình đảm bảo PTN tốt

Kiểm soát chất lượng

- Bộ phận vi sinh: kiểm tra đảm bảo thành phẩm không bị nhiễm VSV (nấm, tảo...)

Kiểm soát chất lượng

- **Thiết bị và ứng dụng trong PTN QC**

1. Cân phân tích: cân khối lượng với độ đúng và chính xác cao.	12. Máy phân tích điện giải: định lượng ion natri, kali, calci, clorid...
2. Máy đo pH: thiết bị điện tử dùng để đo pH dung dịch	13. AAS
3. Máy đo độ dẫn điện: đo độ dẫn điện trong dung dịch	14. Máy đếm tiểu phân
4. Máy đo độ nhớt: thiết bị đo độ nhớt dung dịch	15. Máy đo quang ngọn lửa: định lượng ion KL như natri, kali, calci...
5. Máy đo độ khúc xạ: đo chỉ số khúc xạ mẫu dung dịch	16. Máy đo độ thẩm thấu
6. Máy đo độ phân cực: đo góc quay cực	17. Máy thử độ hòa tan
7. Cân sấy ẩm IR: đo hàm ẩm (làm mất nước nhờ công nghệ hồng ngoại)	18. Máy thử độ rã
8. Máy chuẩn độ KF	19. Máy thử độ bờ
9. HPLC	20. Máy đo độ cứng
10. Máy đo quang UV-VIS	21. Máy thử độ rò rỉ: thử nghiệm áp suất, áp lực
11. GC	22. Máy đo độ nóng chày
	23. Tủ sấy/tiệt khuẩn
	24. Bể cách thủy
	25. Bể siêu âm
	26. Bếp
	27. Bếp khuấy từ
	28. TLC

Analytical quality control

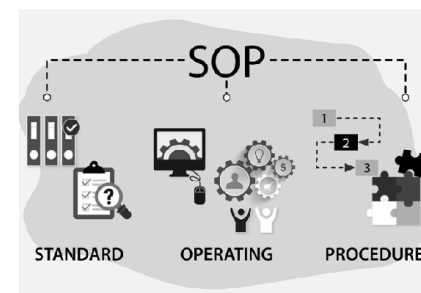
- AQC là quy trình phát hiện lỗi trong quá trình thử nghiệm, phân tích tại phòng lab nhằm đảm bảo độ tin cậy và chính xác của kết quả thử nghiệm, từ đó đảm bảo sản phẩm đạt chất lượng.
 - Những thử nghiệm không đủ độ tin cậy dẫn đến những chế phẩm thuốc có thể ảnh hưởng đến người sử dụng
- Vì vậy việc đảm bảo tất cả kết quả thử nghiệm phải chính xác và tin cậy là rất quan trọng.

AQC

- SOP (standard operating procedure)
- AIQ (analytical instrument qualification)

SOP

• Giới thiệu chung về SOP



SOP là các quy trình bằng văn bản được ban hành mô tả phương pháp tiến hành thử nghiệm hoặc hoạt động thông thường nhưng không được đề cập đến trong quy trình hay hướng dẫn thử nghiệm.

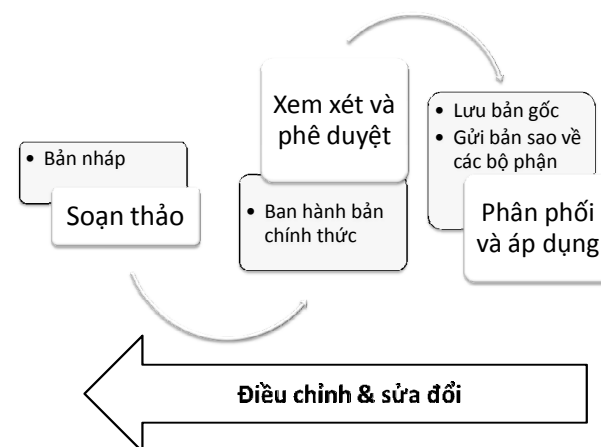
SOP

• Yêu cầu SOP

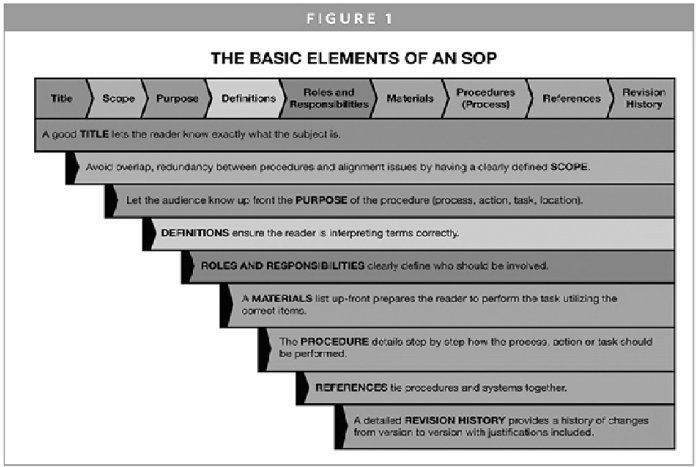
- Cần mô tả những thao tác, hướng dẫn một cách chi tiết và cụ thể giúp cho nhân viên đã được đào tạo sử dụng được và giảm thiểu tối đa rủi ro do hiểu nhầm.
- Phải được viết bằng giọng văn chủ động, giải thích ngắn gọn quy trình theo từng bước, với định dạng dễ đọc.
- Có thể kèm biểu đồ hoặc bảng kiểm mô tả quy trình để minh họa rõ ràng và giúp cho việc thực hiện theo được dễ dàng hơn.
- Người viết các SOP tốt nhất là những nhân viên thực hiện công việc thực tế hàng ngày.
- Để giúp kiểm soát, tất cả SOP đều cần có điểm nhận biết riêng (tiêu đề/số phiên bản/ngày phê duyệt), chi tiết lịch sử sửa đổi cũng cần được đưa vào văn bản.
- Tại cơ sở GLP, các SOP phải được ban hành chính thức bởi ban quản lý của cơ sở thử nghiệm.

SOP

• Quy trình xây dựng SOP

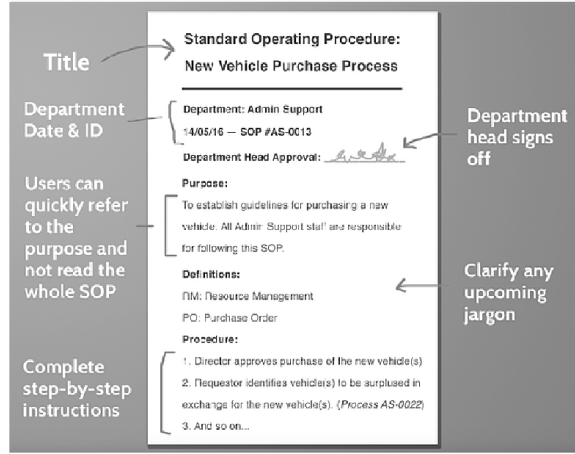


SOP



SOP

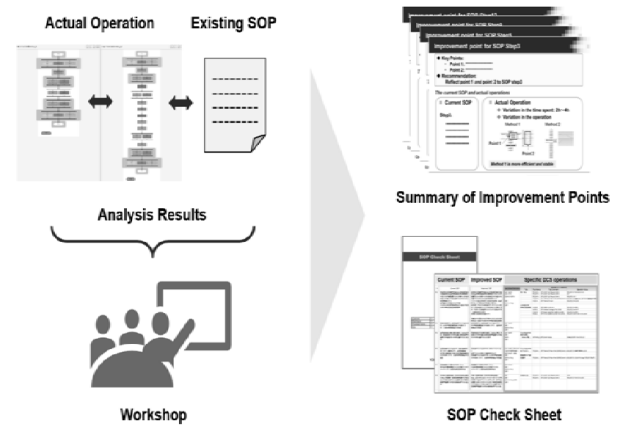
- Cách viết SOP



SOP

Ví dụ cách viết một quy trình thao tác chuẩn.

SOP



Các quy trình thao tác chuẩn trong QC

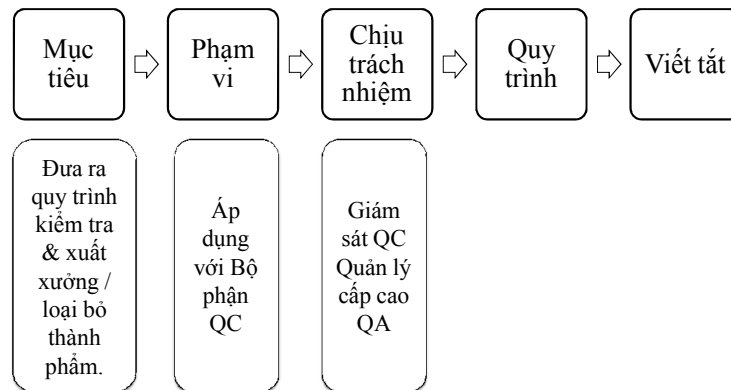
- | | |
|---|--|
| - Quy trình lấy mẫu (sample procedure) | - Tự kiểm tra và đánh giá chất lượng (self inspection and quality audit) |
| - Thử nghiệm và phát hành (testing and release) | - Trình độ nhà cung cấp (supplier qualification) |
| - Chất chuẩn, Môi trường và thuốc thử (Handling reagent, media and references) | - Ghi nhãn (Labelling) |
| - Hiệu chuẩn thiết bị (calibration of equipment) | - Xác minh thiết bị, hệ thống và quy trình (verification of equipment, system and process) |
| - Giải quyết kết quả ngoài giới hạn và sai lệch (Handling out of specification and deviation) | - Kiểm soát môi trường |
| - Biện pháp khắc phục phòng tránh (Correction action and preventive action) | - Đánh giá an toàn (với nguyên liệu nghi ngờ chất lượng) (safety measures (for hazardous materials)) |
| | - Vệ sinh môi trường và cá nhân |

Các quy trình thao tác chuẩn trong QC

- **Một số ví dụ cụ thể**
- Kiểm tra và phát hành/duyet xuất thành phẩm
- Lên kế hoạch phân tích và báo cáo kết quả
- Kết quả ngoài giới hạn
- Nghiên cứu độ ổn định thành phẩm
- Quy trình thử nghiệm chung
- Chương trình hiệu chuẩn
- Lấy mẫu nguyên liệu và thành phẩm

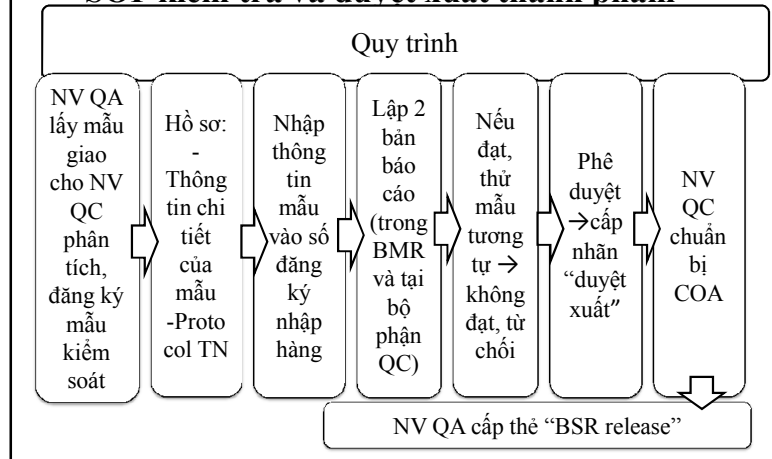
Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

• SOP kiểm tra và duyệt xuất thành phẩm



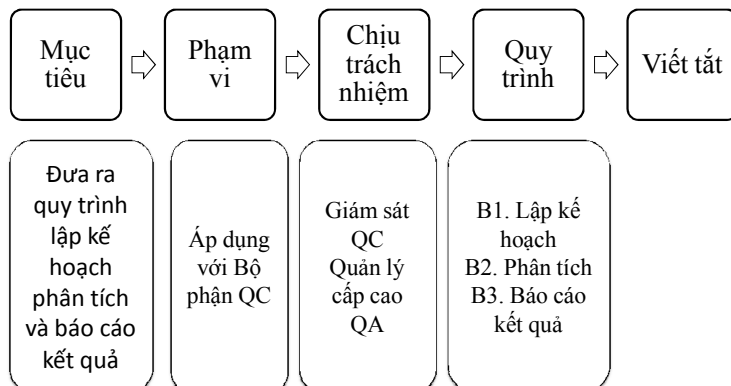
Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

• SOP kiểm tra và duyệt xuất thành phẩm



Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

- SOP lên kế hoạch phân tích và báo cáo kết quả



Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

- SOP lên kế hoạch phân tích và báo cáo kết quả

Quy trình

B1. Lập kế hoạch

- Trước khi bắt đầu phân tích, đọc kỹ các hướng dẫn trong Chỉ tiêu chất lượng và Phương pháp phân tích.
- Đảm bảo hiểu rõ tất cả các chi tiết kỹ thuật và nguyên tắc cơ bản. Trong trường hợp có nghi ngờ, tham khảo ý kiến của Cán bộ quản lý chất lượng.
- Lập kế hoạch công việc sao cho không bị trì hoãn ở bất kỳ giai đoạn nào.
- Bắt đầu với các quyết định mất nhiều thời gian hoàn thành.
- Tiếp tục thực hiện hai hoặc nhiều hoạt động cùng một lúc.

Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

- SOP lên kế hoạch phân tích và báo cáo kết quả

Quy trình

B2. Phân tích

- Thực hiện tất cả các phân tích theo đúng quy trình đã được lập thành văn bản. Không được sai lệch số lượng đã lấy cho các thử nghiệm khác nhau hoặc nồng độ của thuốc thử được sử dụng.
- Không được sửa đổi phương pháp đã được lập thành văn bản và các Chỉ tiêu chất lượng, Phương pháp phân tích. Nếu cần thiết sửa đổi, thông báo cho Cán bộ Q.C để được xác nhận sửa đổi, ủy quyền sử dụng và làm mới tài liệu theo sửa đổi hay thử nghiệm sửa đổi.
- Đặt lại tất cả tài liệu Tiêu chuẩn chất lượng về vị trí cụ thể khi thử nghiệm xong, không để trên bàn làm việc, bàn viết và trong ngăn kéo của bàn làm việc.

Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

- SOP lên kế hoạch phân tích và báo cáo kết quả

Quy trình

B3. Báo cáo kết quả

- Ghi lại tất cả các giá trị, trong lượng, kết quả chuẩn độ... trực tiếp vào sổ ghi chép cầm tay, không được sử dụng các mảnh giấy rời.
- Ghi tất cả các kết quả quan sát được và tính toán thực nghiệm vào bảng tính trong báo cáo phân tích. Ghi kết luận vào trang đầu tiên. Trừ những dữ liệu có kết quả trực tiếp như Chỉ số khúc xạ, pH, Màu sắc, độ trong của dung dịch...
- Khi nhập sai một mục trong báo cáo, gạch bỏ bằng một được gạch đơn và ghi kết quả mới bên cạnh, ký tên xác nhận. Không nên ghi đè lên mục gốc đã điền do sẽ gây khó khăn khi đọc kết quả.

Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

- SOP lên kế hoạch phân tích và báo cáo kết quả

Quy trình

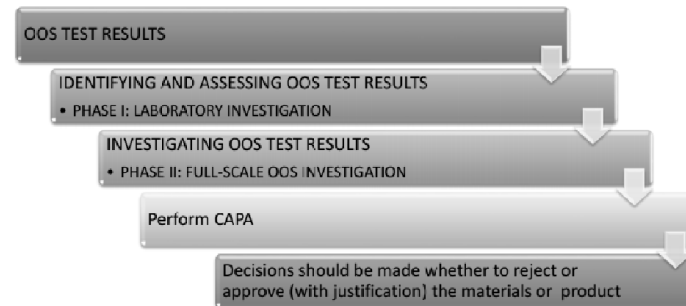
B3. Báo cáo kết quả

- Ghi ngày thực hiện phép thử. Khi quy trình phân tích dần trải trong một khoảng thời gian, ghi lại những ngày thực nghiệm thực tế với các kết quả liên quan.
- Ghi tất cả kết quả khi thử nghiệm lặp lại hoàn thành.
- Ghi lại kết quả cuối cùng của các thử nghiệm càng chi tiết sẽ phản ánh độ chính xác của phương pháp thử nghiệm và tiêu chuẩn chất lượng.
- Tất cả các tờ tài liệu và báo cáo được bọc bìa nhựa khi sử dụng để tránh làm bẩn.
- Lưu tất cả các hồ sơ phân tích trong năm năm.

Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

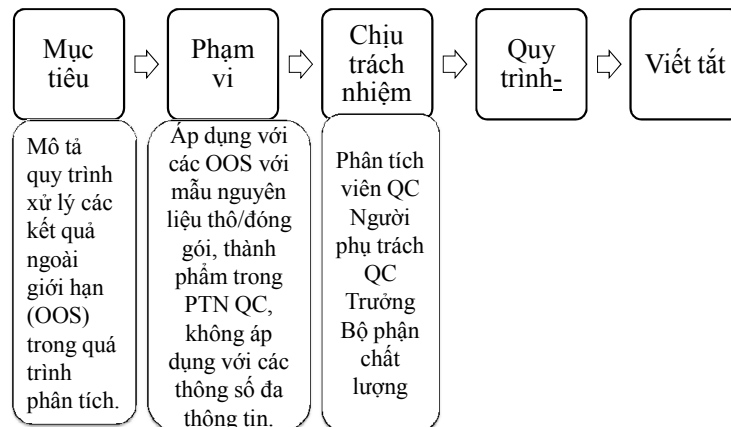
SOP kết quả ngoài giới hạn (OOS)

- Out of specification (OOS) or significant atypical trends shall be investigated.
- FLOW OF OOS:



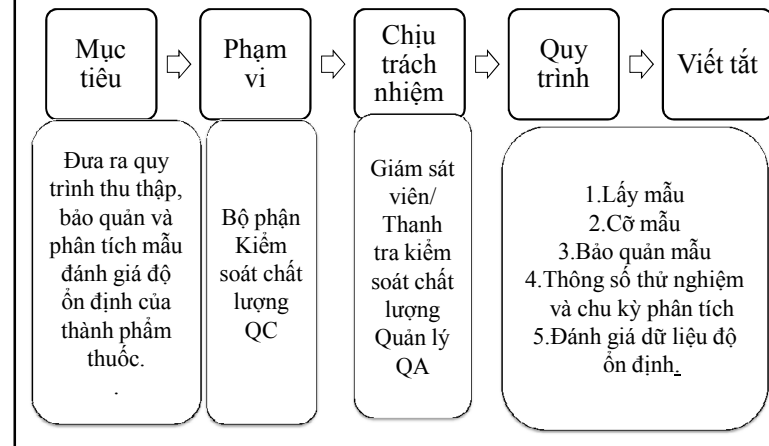
Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

- SOP kết quả ngoài giới hạn (OOS)



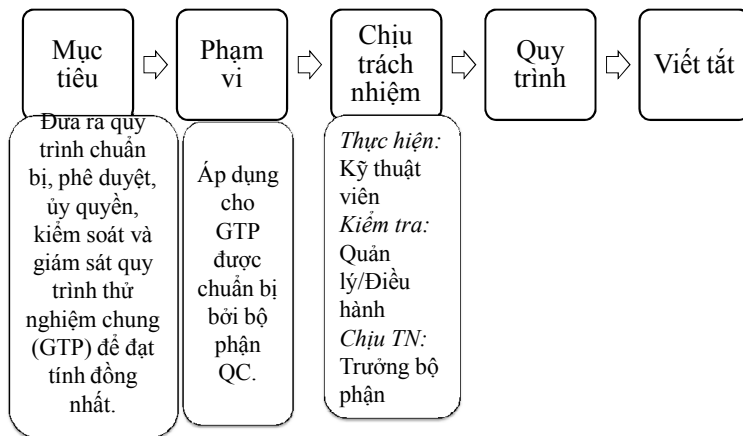
Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

- SOP nghiên cứu độ ổn định thành phẩm



Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

• SOP quy trình thử nghiệm chung



Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

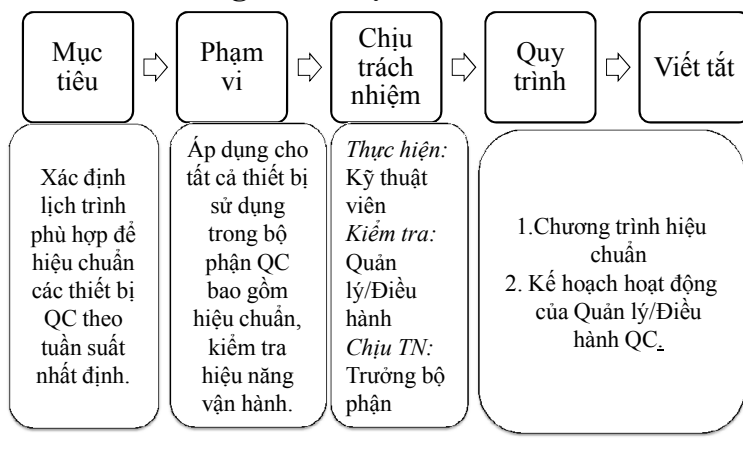
• SOP quy trình thử nghiệm chung

Quy trình

- B1. Chuẩn bị quy trình thử nghiệm chung theo định dạng đã được phê duyệt.
- B2. Miêu tả các bước quy trình thực hiện phân tích thử nghiệm trong quy trình thử nghiệm chung để đơn giản hóa quy trình phân tích.
- B3. Viết tên và loại thử nghiệm của quy trình ở mục đề chính.
- B4. Viết quy trình thử nghiệm chung ngay dưới tiêu đề nội dung của phép thử theo yêu cầu.
 - Mục tiêu
 - Thuốc thử và hóa chất
 - Quy trình

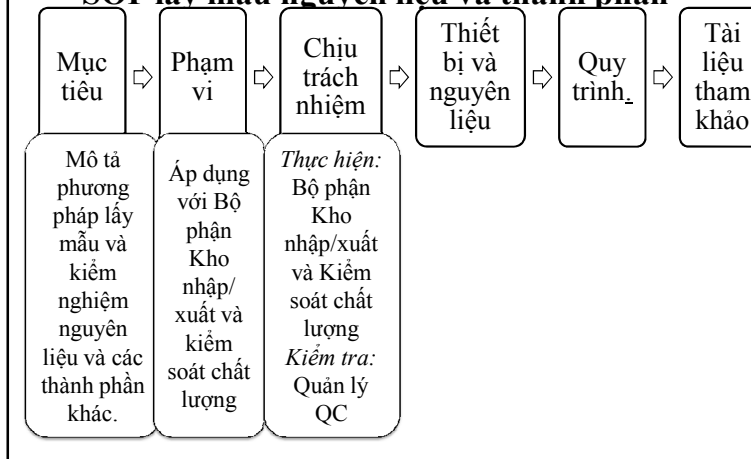
Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

• SOP chương trình hiệu chuẩn



Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

• SOP lấy mẫu nguyên liệu và thành phần



Một số ví dụ cụ thể SOP trong QC

- Một số clip ví dụ
- SOP nhập nguyên liệu/hàng
- SOP vào/ra khu vực sản xuất
- SOP sử dụng máy ly tâm

AIQ

- + AIQ là tập hợp các dẫn chứng dưới dạng tài liệu đảm bảo thiết bị hoạt động phù hợp với mục đích sử dụng
- + Việc sử dụng các thiết bị đạt chuẩn giúp đảm bảo độ tin cậy trong thẩm định dữ liệu chung

AIQ

Yêu cầu và cách tiếp cận

- Các thiết bị phân tích cần được chuẩn hóa và các hệ thống cần được thẩm định để đảm bảo tính phù hợp với mục đích sử dụng.

AIQ

Quy định và Tiêu chuẩn chất lượng (FDA và EU)

- GLP
- GMP
- GCP
- 21 CFR phần 11: E-record&signatures
- ISO 17025
- PIC/s

Thiết bị phải phù hợp với mục đích sử dụng, phải được chuẩn hóa và duy trì hoạt động

AIQ

PIC/s (Pharmaceutical Inspection Convention/ Co-Operation Scheme)

Các hoạt động chuẩn hóa cần được cân nhắc trong tất cả các giai đoạn từ khi triển khai các yêu cầu chỉ tiêu, xuyên suốt đến khi kết thúc sử dụng thiết bị, quy trình sản xuất hoặc hệ thống.

Yêu cầu

- Design qualification (DQ)
- Factory acceptance test (FAT)
- Installation Qualification (IQ)
- Operational Qualification (OQ)
- Performance Qualification (PQ)

Quy trình chuẩn hóa thiết bị (Lifecycle): DQ – IQ ; OQ – PQ (quy định bởi FDA, EU, USP, PIC/s)

AIQ

Phân loại dựa trên mức độ nguy cơ (USP chap. 1058)

Nhóm dụng cụ và thiết bị:

- A nguy cơ thấp: không có khả năng đo lường hoặc yêu cầu hiệu chuẩn

Tiêu chí chất lượng được xác định bởi nhà sản xuất, dựa trên theo dõi và giám sát.

Vd: máy khuấy từ, máy lắc vortex, bể siêu âm, Pipet loại A...

AIQ

Phân loại dựa trên mức độ nguy cơ - Nhóm dụng cụ và thiết bị:

- B nguy cơ trung bình: Thiết bị chuẩn có các giá trị đo lường, các thông số vật lý như nhiệt độ, áp suất...
- + Có các chuyên luận cụ thể cho thiết bị
- + Thường yêu cầu tương tự như tiêu chí của nhà sản xuất về giới hạn chức năng và hoạt động
- + Yêu cầu phải hiệu chuẩn
- + Thực hiện dựa trên các SOP hiệu chuẩn đã được chứng nhận và IQ/OQ

VD: Cân, Máy đo pH, Bơm, Micropipet, Máy đo nhiệt độ...

AIQ

Phân loại dựa trên mức độ nguy cơ - Nhóm dụng cụ và thiết bị:

- C nguy cơ cao: Thiết bị phức tạp và hệ thống tích hợp máy tính
 - + Bắt buộc phải có quy trình hiệu chuẩn đầy đủ
 - + Yêu cầu sử dụng về giới hạn chức năng, hoạt động hiệu năng khi thực hiện phân tích
 - + Phải có thử nghiệm hiệu năng và chức năng cụ thể
 - + Thông thường cần trợ giúp của chuyên gia
- VD: hệ thống HPLC, Hệ thống rô bốt, Buồng thử nghiệm độ ổn định, Tủ lạnh, Tủ đông, Tủ âm...

AIQ

- IQ phải được thực hiện trên mỗi thiết bị, từng bộ phận đảm bảo được kích hoạt đúng cách, cùng loại và nhãn hiệu, model.
- OQ thực hiện trên mỗi thiết bị hoặc hệ thống khác nhau của cùng loại, model, đảm bảo tính thích hợp cho mục đích sử dụng.
- OQ không yêu cầu phải cùng loại, model thiết bị, nhưng cùng một mục đích sử dụng (cùng quy trình), yêu cầu đã thực hiện IQ.
- PQ là quá trình kiểm soát hoạt động của thiết bị một cách **đồng nhất** dựa trên việc định kỳ đánh giá chất lượng, tần suất thử nghiệm cao hơn OQ, và khác với OQ là thực hiện trong điều kiện tương tự với thử nghiệm trên mẫu thực.

AIQ

Tái hiệu chuẩn/đánh giá

- Việc hiệu chuẩn thiết bị không phải là hoạt động chỉ thực hiện 1 lần duy nhất
- Giúp đảm bảo bộ tin cậy của kết quả phân tích trong suốt vòng đời hoạt động của thiết bị
- Không cần thực hiện IQ
- Thực hiện định kỳ (mỗi 2-3 năm)
- Với những thiết bị sử dụng cho các thử nghiệm quan trọng cần tái thẩm định/hiệu chuẩn hàng năm

AIQ

• Quality audits

Quy trình kiểm tra một cách có hệ thống các hệ thống chất lượng, được thực hiện bởi đội ngũ đánh giá nội bộ hoặc bên ngoài.

Giúp quyết định việc tuân thủ quy định và đảm bảo kết quả, tính toàn vẹn dữ liệu trong phân tích, thử nghiệm, sản xuất.