

GIỚI THIỆU MÔN HỌC

KIỂM NGHIỆM

Đối tượng: CD Dược

- Mã học phần:	KNG320
- Số tín chỉ:	3 (2,1)
- Phân bổ thời gian:	
. <i>Lên lớp + Thảo luận tại lớp:</i>	<i>22 giờ (2 giờ/ 1 tuần)</i>
. <i>Seminar:</i>	<i>8 giờ</i>
. <i>Thực hành:</i>	<i>30 giờ (2 giờ/ tuần)</i>
. <i>Tự học:</i>	<i>75 giờ</i>

MỤC TIÊU HỌC PHẦN

- Trình bày được hệ thống đảm bảo chất lượng thuốc và vị trí của công tác kiểm nghiệm
- Giải thích được nguyên lý của một số phương pháp hoá học, hoá lý thường dùng trong kiểm nghiệm thuốc.
- Phân tích được công thức và lập được quy trình kiểm nghiệm một số dạng bào chế thông thường (viên nén, viên nang....)
- Kiểm nghiệm được một số dạng thuốc thông thường ở quy mô phòng thí nghiệm.
- Hướng dẫn đúng cách bảo quản và cách dùng các dạng thuốc.
- Đọc, nghiên cứu tài liệu, thuyết trình và phân tích vấn đề
- Rèn luyện được tác phong thận trọng, tỉ mỉ, chính xác trong thực hành kiểm nghiệm.
- Sinh viên yêu thích và hứng thú với môn học.
- Sinh viên có thái độ nghiêm túc, cầu tiến trong quá trình học tập và nghiên cứu.

NỘI DUNG HỌC PHẦN

STT	Nội dung	Trang
Phần lý thuyết		
1	Đại cương	3
2	Độ ổn định và tuổi thọ của thuốc	23
3	Một số phương pháp hoá lý thường được dùng trong kiểm nghiệm thuốc	36
4	Kiểm nghiệm thuốc bằng phương pháp hoá học	65
5	Một số phương pháp sinh học trong kiểm nghiệm	82
6	Kiểm nghiệm các dạng thuốc	92
Phần thực hành		
1	Kiểm nghiệm bột NaHCO_3	113
2	Kiểm nghiệm MgSO_4	116
3	Kiểm nghiệm viên nén vitamin C	119

4	Kiểm nghiệm viên nén Paracetamol	122
5	Kiểm nghiệm viên nén Aspirin	123
6	Kiểm nghiệm thuốc tiêm vitamin B1	128
7	Kiểm nghiệm thuốc nhỏ mắt Cloramphenicol	131
8	Kiểm nghiệm thuốc mỡ Tetracyclin	134
9	Kiểm nghiệm viên nang Amoxycilin	138
10	Kiểm nghiệm viên nang Ampicilin	141
11	Kiểm nghiệm dịch truyền Glucose 5%	145
12	Kiểm nghiệm dịch truyền NaCl 0,9%	148
Tổng		184

Chương 1

ĐẠI CƯƠNG

MỤC TIÊU

1. Trình bày được hệ thống đảm bảo chất lượng thuốc và vị trí của công tác kiểm nghiệm trong hệ thống này.
2. Trình bày được các nhiệm vụ chủ yếu của công tác kiểm nghiệm

NỘI DUNG

1. Chất lượng thuốc và đảm bảo chất lượng

1.1. Thuốc và yêu cầu chất lượng

. Khái niệm về thuốc:

Thuốc là những sản phẩm có nguồn gốc từ động vật, thực vật, khoáng vật, hay sinh học được sản xuất để dùng cho người nhằm:

- Phòng bệnh, chữa bệnh
- Phục hồi, điều chỉnh chức năng cơ thể
- Làm giảm triệu chứng bệnh
- Chẩn đoán bệnh
- Phục hồi hoặc nâng cao sức khỏe
- Làm mất cảm giác một bộ phận hay toàn thân
- Làm ảnh hưởng quá trình sinh sản
- Làm thay đổi hình dáng cơ thể

Vật liệu dùng trong khoa răng, bông băng, chỉ khâu y tế... cũng được coi là thuốc.

Thuốc lưu hành trên thị trường đa phần là các tân dược và thuốc y học cổ truyền (là các thuốc được sản xuất theo phương pháp y học cổ truyền). Trong đó có nhiều thuốc dưới dạng biệt dược (biệt dược là những thuốc mang tên riêng còn gọi là tên thương mại riêng của một cơ sở sản xuất hay một hãng sản xuất lần đầu đặt cho nó và đã được phép đưa ra thị trường đang được bảo hộ quyền sở hữu công nghiệp).

. Chất lượng thuốc và yêu cầu chất lượng:

Chất lượng của một thuốc là tổng hợp các tính chất đặc trưng của thuốc đó (thí dụ: có chứa đúng các thành phần theo tỷ lệ quy định, có độ tinh khiết theo yêu cầu, đóng gói có nhãn quy định...) được thể hiện ở một mức độ phù hợp với những yêu cầu kỹ thuật đã định trước tùy theo điều kiện xác định về kinh tế, kỹ thuật, xã hội... nhằm đảm bảo cho thuốc đó đạt các mục tiêu sau:

- Có hiệu lực phòng bệnh và chữa bệnh
- Không có hoặc ít có tác dụng có hại
- Ổn định về chất lượng trong thời hạn đã xác định
- Tiện dụng và dễ bảo quản

Thuốc là sản phẩm hàng hóa đặc biệt, có quan hệ trực tiếp đến sức khỏe cộng đồng, đến chất lượng và hiệu quả của việc phòng bệnh, chữa bệnh. Vì thế thuốc phải được đảm bảo chất lượng trong toàn bộ quá trình sản xuất từ nguyên liệu cho đến thành phẩm, trong quá trình bảo quản, lưu thông phân phối đến người sử dụng.

Mục tiêu của đảm bảo chất lượng trên chỉ được coi là đạt khi nào thuốc đáp ứng được các yêu cầu cơ bản sau:

- Thuốc có chứa đúng các thành phần theo tỷ lệ quy định của công thức đã được đăng ký và được cấp phép (định tính, định lượng).

- Thuốc được phép sản xuất và sản xuất theo đúng các quy trình đã đăng ký và được phép.
- Có độ tinh khiết đạt yêu cầu quy định.
- Thuốc được đóng gói trong các đồ đựng và đồ bao gói với nhãn thích hợp và đúng quy cách đã đăng ký.

- Thuốc được bảo quản, phân phối, quản lý theo quy định để chất lượng của thuốc được duy trì trong suốt tuổi thọ đã đăng ký hay thời hạn bảo hành.

Để đạt các mục tiêu trên, cần phải có nhiều yếu tố, trong đó 3 yếu tố cơ bản phải có là:

- Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP)
- Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc (GLP)
- Thực hành tốt bảo quản thuốc (GSP)

1.1.1. *Thực hành tốt sản xuất thuốc (Good Manufacturing Practices)*

Bao gồm những quy định chặt chẽ và chi tiết về mọi mặt của quá trình sản xuất như: Tổ chức, nhân sự, cơ sở và tiện nghi, máy móc, trang thiết bị, kiểm tra nguyên phụ liệu, bao bì, đóng gói, kiểm tra bán thành phẩm, thành phẩm cuối cùng... nhằm để sản xuất ra được thuốc theo dự kiến và đạt tiêu chuẩn kỹ thuật đã đặt ra. Muốn vậy, phải thực hiện được các yêu cầu cơ bản sau:

- Tất cả các quy trình sản xuất phải được quy định rõ ràng và chắc chắn có khả năng đạt mục đích đề ra.
- Các cán bộ, nhân viên phải được đào tạo đạt yêu cầu: cơ sở và diện tích phù hợp, các trang thiết bị và phương tiện phục vụ, nguyên liệu, phụ liệu, bao bì, đóng gói, nhãn... đúng quy cách và theo yêu cầu đã đề ra.
- Trong suốt quá trình sản xuất phải có sự kiểm tra, theo dõi, ghi chép đầy đủ để chứng minh rằng tất cả các giai đoạn của quy trình sản xuất đều được thực hiện nghiêm chỉnh, có chất lượng và số lượng sản phẩm phù hợp với quy định.
- Có các hồ sơ sản xuất và phân phối để dễ dàng xem xét lịch sử của một lô thuốc nào đó.
- Có một hệ thống tổ chức cần thiết để khi cần có thể thu hồi bất kỳ lô thuốc nào đã cấp phát hoặc bán ra.

1.1.2. *Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc (Good Laboratory Practice)*

Bao gồm những quy định chặt chẽ và chi tiết các yếu tố tham gia vào quá trình kiểm tra chất lượng thuốc, nhằm đảm bảo kết quả có độ chính xác, đúng khách quan.

Để thực hành tốt quá trình kiểm tra chất lượng thuốc, cần phải đáp ứng các yêu cầu cơ bản sau đây:

- Cán bộ được đào tạo chu đáo, được tổ chức tốt, có trình độ cao, có ý thức trách nhiệm.
- Cơ sở vật chất, trang thiết bị tốt, đáp ứng yêu cầu kỹ thuật
- Hóa chất, thuốc thử, chất chuẩn tốt
- Điều kiện vệ sinh tốt
- Lấy mẫu, lưu mẫu tốt
- Kết quả thử nghiệm tốt, ghi chép xử lý số liệu tốt
- Hồ sơ lưu trữ tốt

Vấn đề này sẽ được đề cập kỹ hơn ở phần nghiệp vụ của công tác kiểm nghiệm.

1.1.3. *Thực hành tốt bảo quản thuốc (Good storage practice)*

Bao gồm những quy định chặt chẽ và nghiêm ngặt cho việc tồn trữ, điều kiện bảo quản, xuất nhập nguyên phụ liệu, bao bì, chế phẩm, nhãn thuốc... Tất cả nhằm

giám sát kiểm tra chặt chẽ để thuốc đảm bảo chất lượng đến người sử dụng. Muốn thực hành tồn trữ thuốc tốt cần lưu ý làm tốt các yêu cầu sau:

- Cán bộ phải được đào tạo phù hợp, có trách nhiệm
- Nhà cửa và phương tiện bảo quản tốt.
- Điều kiện vệ sinh tốt
- Thực hiện tốt quy trình bảo quản: Nguyên liệu, bán thành phẩm, thành phẩm, bao bì, đóng gói...
- Quy trình bảo quản, vận chuyển phải được tuân thủ nghiêm chỉnh.

1.2. Kiểm tra chất lượng thuốc (Drug quality control)

1.2.1. Kiểm nghiệm

Kiểm tra chất lượng thuốc hay kiểm nghiệm thuốc là việc sử dụng các phương pháp phân tích: lý học, hóa học, hóa lý, sinh vật, vi sinh vật.. đã quy định để xác nhận một thuốc hay một nguyên liệu làm thuốc có đạt hay không đạt tiêu chuẩn quy định. Nói một cách cụ thể là kiểm tra chất lượng thuốc nhằm trả lời các câu hỏi:

- Đây có phải là thuốc cần kiểm tra không?
- Có đảm bảo hoạt lực hay hàm lượng đã đăng ký và được duyệt không?
- Có đạt độ tinh khiết theo yêu cầu hay không?
- Có bị phân huỷ hay biến chất hay không?
- Đồ bao gói, nhãn có đúng quy cách không?

Như vậy, mục tiêu cơ bản của công tác kiểm tra chất lượng thuốc là:

- Để người sử dụng dùng được thuốc đảm bảo chất lượng, đạt hiệu quả sử dụng cao.

- Phát hiện thuốc không đạt tiêu chuẩn, thuốc giả, thuốc kém phẩm chất... để xử lý và không cho phép lưu hành trên thị trường.

Trong ngành y tế đã quy định: Tất cả các thuốc và nguyên liệu làm thuốc phải được kiểm nghiệm và xác định chất lượng, nếu đạt tiêu chuẩn quy định mới được đưa vào sử dụng. Bởi vậy thuốc phải được kiểm tra chất lượng một cách nghiêm ngặt, chặt chẽ, bảo đảm cho thuốc đạt chất lượng trong mọi hoạt động sản xuất, lưu thông phân phối, xuất nhập khẩu, quản lý và sử dụng thuốc.

1.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng thuốc

Các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng thuốc có thể là:

- Những rủi ro hoặc nhầm lẫn trong sản xuất, do không chấp hành những quy định của GMP.
- Những sản phẩm do vô tình hay cố ý trong sản xuất để tạo ra sản phẩm có hàm lượng thấp hơn quy định.
- Do lựa chọn công thức bào chế cũng như kỹ thuật bào chế chưa đúng nên thuốc bị phân huỷ biến chất.
- Quá trình bảo quản chưa tốt
- Do lợi ích cá nhân bất chính làm hàng giả để lừa người tiêu dùng gây ra tác hại nghiêm trọng...

1.2.3. Khái niệm về thuốc đạt và không đạt tiêu chuẩn, thuốc giả mạo, thuốc kém phẩm chất

. *Thuốc đạt tiêu chuẩn (thuốc bảo đảm chất lượng)*

Là thuốc đáp ứng đầy đủ các yêu cầu kỹ thuật tiêu chuẩn đã đề ra (hay thuốc đáp ứng đầy đủ các mức chất lượng trong tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký).

. *Thuốc không đạt tiêu chuẩn:*

Là thuốc không đáp ứng đầy đủ các yêu cầu kỹ thuật tiêu chuẩn đã đề ra. Mức độ không đạt có thể là một hay một số chỉ tiêu. Thuốc không đạt tiêu chuẩn là loại thuốc kém chất lượng.

. *Thuốc giả:*

Theo quy định của Tổ chức y tế thế giới, thuốc giả là chế phẩm được sản xuất không đúng với nhãn ở khía cạnh nhận dạng hay nguồn gốc thuốc, với sự cố ý và mang tính chất lừa đảo của nhà sản xuất. Sản xuất sai thành phần công thức đã đăng ký, không có hay không đủ hàm lượng hoạt chất, hoặc được đóng gói trong các bao bì giả mạo. Như vậy, có thể nói thuốc giả là những sản phẩm thuốc của người sản xuất mang ý đồ lừa đảo, gian lận có thể dựa vào một số biểu hiện để phát hiện:

- Thuốc không có hoặc có ít dược chất
- Thuốc có chứa dược chất khác với tên dược chất ghi trên nhãn
- Nhãn, bao gói giống hay gần giống với nhãn, bao gói của một thuốc khác...

. *Thuốc kém phẩm chất:*

Là thuốc không đạt tiêu chuẩn kỹ thuật mà trước đó nó đã đạt. Mức độ không đạt tiêu chuẩn có nhiều hình thái khác nhau. Tất cả các nguyên nhân gây ra có thể xác minh được bằng các phương pháp khoa học, kỹ thuật cho phép. Các nguyên nhân có thể là:

- Do kỹ thuật sản xuất, bảo quản không đúng, do đó thuốc tự biến chất
- Do đồ bao gói không đạt tiêu chuẩn, nên đã đưa tạp chất vào thuốc
- Do tuổi thọ (hạn dùng) đã hết
- Do nguyên phụ liệu không đạt tiêu chuẩn
- Do tác động của môi trường: nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm...

1.3. Hệ thống tổ chức quản lý, kiểm tra chất lượng thuốc

Nhà nước giao cho Bộ Y tế chịu trách nhiệm quản lý toàn diện chất lượng thuốc. Vì vậy, hệ thống tổ chức, quản lý, kiểm tra chất lượng thuốc của ngành y tế được chia làm 3 phần: Hệ thống quản lý chất lượng thuốc; hệ thống kiểm tra chất lượng thuốc; hệ thống thanh tra dược.

1.3.1. Hệ thống quản lý chất lượng thuốc

. *Cục quản lý Dược Việt Nam:*

Là cơ quan được Bộ Y tế uỷ quyền thực hiện các nhiệm vụ trong lĩnh vực quản lý Nhà nước về chất lượng thuốc.

- Xây dựng quy hoạch, kế hoạch về quản lý chất lượng thuốc và tổ chức kế hoạch đã được phê duyệt.
- Xây dựng các văn bản pháp quy về tiêu chuẩn và chất lượng thuốc để Bộ ban hành, hướng dẫn kiểm tra việc thực hiện các văn bản trên.
- Quản lý việc đăng ký tiêu chuẩn cơ sở. Cung cấp thông tin khoa học kỹ thuật liên quan đến đảm bảo chất lượng thuốc.
- Chỉ đạo, giám sát hệ thống kiểm tra chất lượng thuốc trên toàn quốc.
- Kiểm tra và cấp giấy chứng nhận; cơ sở sản xuất đạt tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" và phòng kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn "Thực hành tốt kiểm nghiệm thuốc".
- Tổ chức hướng dẫn nghiệp vụ cho cán bộ quản lý chất lượng thuốc của ngành y tế, tổ chức đào tạo và bồi dưỡng nghiệp vụ về tiêu chuẩn - đo lường - chất lượng thuốc.
- Phối hợp với thanh tra Bộ Y tế thực hiện chức năng kiểm tra, thanh tra Nhà nước về chất lượng thuốc và xử lý vi phạm pháp luật về chất lượng thuốc theo thẩm quyền.

. *Cơ quan quản lý nhà nước về chất lượng thuốc ở địa phương:*

Sở Y tế chỉ đạo quản lý toàn diện về chất lượng của thuốc ở địa phương (thường uỷ quyền cho phòng nghiệp vụ Dược) có nhiệm vụ:

- Phổ biến, hướng dẫn và tổ chức thực hiện các văn bản pháp luật về quản lý chất lượng thuốc tại địa phương.
- Thực hiện chức năng kiểm tra, thanh tra nhà nước về chất lượng thuốc và xử lý vi phạm về chất lượng thuốc trong phạm vi địa phương.

1.3.2. Hệ thống kiểm tra chất lượng thuốc

. Cơ quan kiểm tra chất lượng thuốc của nhà nước về thuốc

- Ở trung ương là Viện Kiểm nghiệm thuốc Quốc gia (ở Hà Nội) và Phân viện Kiểm nghiệm (ở TP.Hồ Chí Minh).

Giúp Bộ Y tế quản lý chỉ đạo công tác kiểm tra chất lượng thuốc trong toàn quốc về mặt kỹ thuật. Có nhiệm vụ:

- + Nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn Việt Nam về thuốc
- + Kiểm tra xác định chất lượng thuốc lưu hành trên thị trường
- + Thẩm tra kỹ thuật, giúp Bộ xét duyệt các tiêu chuẩn kiểm nghiệm để xét cấp đăng ký sản xuất và lưu hành thuốc ở Việt Nam.
- + Phát hành các chất chuẩn và chất đối chiếu dùng trong kiểm nghiệm.
- + Làm trọng tài về chất lượng khi có tranh chấp khiếu nại về chất lượng thuốc.
- + Tham gia đào tạo cán bộ làm công tác kiểm nghiệm.
- + Tư vấn về chính sách chất lượng thuốc quốc gia.
- + Xây dựng tiêu chuẩn phòng kiểm nghiệm thuốc đạt tiêu chuẩn và giúp đỡ, kiểm tra công nhận các phòng kiểm nghiệm thuốc trong cả nước.
- + Kiểm tra việc kiểm nghiệm thuốc theo tiêu chuẩn trong phạm vi toàn quốc
- Ở tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương là Trung tâm kiểm nghiệm dược phẩm, mỹ phẩm.

Là cơ quan trực thuộc Sở Y tế, có nhiệm vụ như Viện Kiểm nghiệm nhưng giới hạn trong phạm vi tỉnh, thành phố.

. Hệ thống tự kiểm tra chất lượng ở các cơ sở (phòng kiểm nghiệm)

Công tác kiểm tra chất lượng thuốc được thực hiện ở tất cả các cơ sở có liên quan tới thuốc. Tùy theo quy mô của cơ sở sản xuất (xí nghiệp, công ty trung ương hoặc địa phương, các cơ sở nhỏ) kinh doanh (công ty, cửa hàng) bệnh viện (trung ương, địa phương) mà lập phòng kiểm nghiệm hay tổ kiểm nghiệm để tự kiểm tra chất lượng thuốc. Với các cơ sở sản xuất, bắt buộc phải có bộ phận tự kiểm tra chất lượng. Bộ phận này phải có khả năng kiểm nghiệm xác định chất lượng thuốc được sản xuất ở cơ sở mình theo tiêu chuẩn đã duyệt. Phải kiểm nghiệm, theo dõi được chất lượng của thuốc trong suốt quá trình sản xuất từ nguyên liệu, bán thành phẩm, thành phẩm. Phải lập hồ sơ theo dõi từng lô sản phẩm. Cơ sở sản xuất phải chịu trách nhiệm về thuốc do cơ sở sản xuất ra.

Các cơ sở bảo quản, phân phối thuốc phải có bộ phận tự kiểm nghiệm (với các công ty lớn) hoặc kiểm tra, kiểm soát để quản lý, đánh giá chất lượng thuốc, theo dõi chất lượng trong quá trình bảo quản, cung cấp hồ sơ chất lượng cho đơn vị sử dụng thuốc.

Các bệnh viện, tùy theo quy mô lớn, nhỏ cũng phải có bộ phận kiểm nghiệm các thuốc tự pha chế, kiểm tra, kiểm soát chất lượng thuốc trước khi phân phối đến người sử dụng.

1.3.3. Hệ thống thanh tra dược

Cùng các cơ quan quản lý nhà nước về chất lượng thuốc, thực hiện chức năng kiểm tra, thanh tra nhà nước về chất lượng thuốc được tổ chức từ trung ương đến địa phương.

2. Công tác tiêu chuẩn hóa

2.1. Khái niệm

2.1.1. Một số định nghĩa

Tiêu chuẩn hóa là một lĩnh vực hoạt động bao gồm hai nội dung: Xây dựng ra các tiêu chuẩn và áp dụng các tiêu chuẩn đó trong thực tế nhằm đưa các hoạt động của xã hội (đặc biệt trong lĩnh vực sản xuất và kinh doanh) đi vào nề nếp để đạt được hiệu quả chung có lợi nhất cho mọi người và cho xã hội.

Tiêu chuẩn là những quy định thống nhất và hợp lý được trình bày dưới dạng một văn bản hoặc một thể thức nhất định do một cơ quan có thẩm quyền ban hành đề bắt buộc áp dụng cho những nơi có liên quan. Nói một cách khác tiêu chuẩn là một văn bản mang tính pháp chế trong đó đề ra những quy định thống nhất và hợp lý bắt buộc áp dụng nhằm đảm bảo chất lượng cho một sản phẩm nào đó.

Chất lượng sản phẩm là một tập hợp các chỉ tiêu đặc trưng thể hiện tính năng sử dụng nhằm thỏa mãn yêu cầu đã được xác định trước cho một sản phẩm trong những điều kiện xác định phù hợp hoàn cảnh kinh tế, khoa học kỹ thuật, xã hội.

Đối với thuốc, tiêu chuẩn là một văn bản khoa học kỹ thuật mang tính pháp chế trong đó quy định: quy cách, chỉ tiêu yêu cầu kỹ thuật, phương pháp thử, đóng gói, ghi nhãn, bảo quản và các vấn đề khác liên quan đến việc đánh giá chất lượng của một thuốc. Đây là cơ sở để các cơ quan kiểm nghiệm (hoặc người kiểm nghiệm) tiến hành thực nghiệm, đánh giá kết quả, công bố kết quả (bằng phiếu kiểm nghiệm) đánh giá chất lượng thuốc là đạt hay không đạt và có được phép lưu hành (hoặc sử dụng) hay không.

Về mặt lịch sử, công tác tiêu chuẩn hóa gắn liền với lịch sử sản xuất của loài người, của các phương thức sản xuất của từng chế độ xã hội khác nhau. Những hình thức sơ khai của tiêu chuẩn hóa đã có từ thời cổ đại, nhưng phát triển có tính tổ chức rộng rãi trên phạm vi quốc tế thì chỉ có từ đầu thế kỷ 20.

2.1.2. Đối tượng của công tác tiêu chuẩn hóa

Bao gồm rất rộng, hầu như trên tất cả mọi lĩnh vực, ví dụ:

- Các máy móc, dụng cụ, trang thiết bị công nghệ
- Nguyên, nhiên vật liệu
- Nông lâm hải sản, hàng tiêu dùng
- Các nguyên tắc, phương pháp, thủ tục, các vấn đề tổ chức, quản lý...
- Thuật ngữ, ký hiệu, đo lường...
- Sản phẩm và bán thành phẩm

Trong ngành Dược, mọi hoạt động sản xuất, kinh doanh, sử dụng thuốc, mọi vấn đề có liên quan đến các đối tượng nêu trên đều phải tiêu chuẩn hóa.

2.1.3. Nội dung chính của một tiêu chuẩn về thuốc

Tiêu chuẩn về thuốc là một tiêu chuẩn toàn diện, bao gồm rất nhiều nội dung thể hiện được mức chất lượng của thuốc đã được tạo ra và duy trì chất lượng đó cho tới khi sử dụng hoặc hết tuổi thọ (hạn dùng) của thuốc.

Nội dung chính của một tiêu chuẩn về thuốc (nguyên liệu hay thành phẩm) thường gồm các mục sau:

- Tiêu đề: Trong đó nêu rõ tên nguyên liệu hoặc thành phẩm, tên đơn vị ban hành tiêu chuẩn, loại tiêu chuẩn, hiệu lực thi hành.

- Yêu cầu kỹ thuật: Là loại tiêu chuẩn rất quan trọng vì nó đề ra mức chất lượng hợp lý của sản phẩm (mỗi yêu cầu kỹ thuật gọi là một chỉ tiêu hay tiêu chí, đó là yếu tố cấu thành của yêu cầu kỹ thuật) và là cơ sở cho việc lập kế hoạch sản xuất (về số lượng, chất lượng), việc thực hiện kế hoạch, việc quản lý (kinh tế, kỹ thuật, giá cả, ký kết hợp đồng, khiếu nại...).

- Phương pháp thử: Tiêu chuẩn này bao giờ cũng phải quy định kèm theo các chỉ tiêu yêu cầu kỹ thuật. Đây là phần không thể thiếu vì nó chính là quy trình thử nghiệm hay quy trình phân tích mô tả chi tiết toàn bộ quá trình thực hành để thực hiện xem một chỉ tiêu nào đó của yêu cầu kỹ thuật có đạt hay không đạt yêu cầu đã đặt ra.

- Đóng gói, ghi nhãn, bảo quản: Điều này phải được quy định rõ vì tất cả các thuốc lưu hành trên thị trường phải có nhãn thuốc đến đơn vị đóng gói nhỏ nhất. Nhãn thuốc phải: có đủ nội dung cần thiết để giúp nhận biết được thuốc, cách sử dụng, tránh nhầm lẫn, tên cơ sở sản xuất, có số đăng ký, số lô sản xuất, số kiểm soát, hạn dùng, điều kiện bảo quản.

2.1.4. Các cấp tiêu chuẩn về thuốc

. Trước đây có 3 cấp tiêu chuẩn:

- Tiêu chuẩn Việt Nam (tiêu chuẩn quốc gia, Dược điển Việt Nam) TCVN.

- Tiêu chuẩn ngành y tế Việt Nam.

Hai cấp này có hiệu lực và phạm vi áp dụng trong cả nước.

- Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS): do các cơ sở sản xuất biên soạn, có hiệu lực trong phạm vi quy định của các cấp quản lý.

. Hiện nay, chỉ còn 2 cấp tiêu chuẩn là: Tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam và tiêu chuẩn cơ sở (theo Quyết định số 2412/1998/QĐ-BYT ngày 15/9/1998).

Tiêu chuẩn cơ sở là tiêu chuẩn do cơ sở sản xuất biên soạn, áp dụng đối với các sản phẩm do cơ sở sản xuất ra.

Có hai loại tiêu chuẩn cơ sở:

- Tiêu chuẩn cơ sở của những sản phẩm lưu hành ở thị trường: phải đăng ký với cơ quan có thẩm quyền. Các mức tiêu chuẩn chất lượng không được thấp hơn các mức quy định trong tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam.

- Tiêu chuẩn cơ sở của các thuốc pha chế trong đơn vị (không lưu hành trên thị trường): do thủ trưởng đơn vị xét duyệt và ban hành.

2.2. Công tác xây dựng tiêu chuẩn

Tiêu chuẩn Việt Nam về thuốc được nhà nước uỷ quyền cho Bộ Y tế tổ chức biên soạn, xét duyệt và ban hành sau khi đăng ký tại Cục tiêu chuẩn đo lường chất lượng nhà nước Việt Nam, các tiêu chuẩn này được tập hợp trong một bộ sách gọi là Dược điển Việt Nam (Hội đồng Dược điển được Bộ Y tế giao trách nhiệm này).

Một số thuốc chưa có TCVN sẽ sử dụng TC do các cơ sở sản xuất biên soạn và được cấp có thẩm quyền duyệt.

2.2.1. Thủ tục xây dựng tiêu chuẩn

Thường được tiến hành qua các giai đoạn sau:

- Chuẩn bị tài liệu, khảo sát thực tế, lập đề cương.

- Xây dựng dự thảo tiêu chuẩn lần thứ nhất gồm các việc: Tham khảo tài liệu, đề xuất các chỉ tiêu và phương pháp thử, khảo sát thực tế về sản xuất và sử dụng sản phẩm. Sản xuất thử, làm thực nghiệm phân tích các tiêu chuẩn dự kiến, viết dự thảo tiêu chuẩn và thuyết minh, lập dự thảo biện pháp áp dụng (thí dụ sửa đổi hoặc đề xuất các quy định kỹ thuật, quy chế thủ tục trong tiến hành sản xuất theo GMP...) thông qua dự thảo ở cơ sở.

- Hoàn thành dự thảo tiêu chuẩn sau khi tiến hành các việc: Lấy ý kiến góp ý (thì cần tổ chức hội thảo). Thu thập góp ý, sửa chữa, hoàn chỉnh hồ sơ gửi tới cơ quan quản lý và xét duyệt.

- Xét duyệt và ban hành tiêu chuẩn: Cơ quan quản lý cấp tiêu chuẩn nào thì xét duyệt và ban hành tiêu chuẩn đó. Trước khi xét duyệt, tiêu chuẩn phải được gửi qua cơ quan thẩm tra kỹ thuật (Viện kiểm nghiệm và phân viện kiểm nghiệm nếu thuộc

trung ương; Trung tâm kiểm nghiệm tỉnh, thành phố nếu thuộc địa phương) và các cơ quan pháp chế (Cục Quản lý Dược ở trung ương và Phòng nghiệp vụ dược ở địa phương). Thủ trưởng Bộ Y tế hoặc Giám đốc Sở Y tế ký duyệt sau khi tham khảo các cơ quan thẩm tra.

Việc xem xét và sửa đổi tiêu chuẩn cũng được tiến hành như thủ tục xây dựng tiêu chuẩn.

Hồ sơ tiêu chuẩn: Bao gồm tất cả các văn bản khoa học kỹ thuật, khảo sát nghiên cứu, công văn trình duyệt, quyết định xét duyệt.

2.2.2. Phương pháp xây dựng tiêu chuẩn về yêu cầu kỹ thuật

Khi xây dựng tiêu chuẩn về yêu cầu kỹ thuật cần chú ý tới việc kết hợp giữa các loại chỉ tiêu để phản ánh được chất lượng của thuốc phù hợp với điều kiện kỹ thuật, kinh tế và thực tế: Các chỉ tiêu phản ánh về công dụng của thuốc (thể hiện ở độ tinh khiết và hàm lượng). Chỉ tiêu phản ánh về mức độ tin cậy và an toàn (độ độc, độ bền, hạn dụng...). Tiêu chuẩn về tâm sinh lý (dạng thuốc - qua các đường vào cơ thể). Chỉ tiêu về thẩm mỹ (hình thức đóng gói, trình bày đẹp, bảo quản...).

. Các nội dung chính của yêu cầu kỹ thuật:

Thông thường các nội dung chính của yêu cầu kỹ thuật của một tiêu chuẩn về thuốc bao gồm:

- Công thức pha chế: Phải trình bày công thức pha chế của thuốc, ghi rõ tên nguyên liệu, phụ liệu với số lượng ghi bằng số và bằng chữ, cùng tiêu chuẩn của chúng (ví dụ: tá dược đạt tiêu chuẩn Dược dụng...).

- Chất lượng thành phẩm: Phải nêu rõ về hình thức cũng như tính chất cảm quan, mức độ tinh khiết như: Hình dạng, thể chất, màu sắc, mùi vị, các đặc điểm đặc biệt, độ bền cơ học (với thuốc viên), độ tan rã, sai số khối lượng, sai số thể tích.

- Yêu cầu về định tính, thử độ tinh khiết

- Yêu cầu về hàm lượng

. Phương pháp xây dựng các chỉ tiêu:

Dựa trên các nội dung chính của yêu cầu kỹ thuật, căn cứ vào thực tế, điều kiện kỹ thuật, lựa chọn ra các chỉ tiêu thích hợp, không quá nhiều hoặc quá ít nhưng nói lên đủ đặc trưng chất lượng thuốc, phù hợp với điều kiện cụ thể. Sau đó phải xây dựng được mức cho các chỉ tiêu trên. Mức chỉ tiêu là giá trị cụ thể hay là khoảng giá trị mà thuốc phải đạt được. Để xây dựng mức chỉ tiêu được tốt, trước hết nên xem xét:

- Nếu loại chỉ tiêu này đã có sẵn trong các quy định thì chỉ việc kiểm tra, xem xét lại, áp dụng hoặc đề xuất (thí dụ: nếu là thuốc viên, khối lượng trung bình viên quy định sai $\pm x\%$; nếu là thuốc nước, thể tích sai $\pm y\%$...).

- Nếu loại chỉ tiêu này chưa có trong quy định thì phải làm thực nghiệm từ đó đưa ra số liệu cho phù hợp.

- Khi xây dựng mức phải được tiến hành làm thử với mẫu ít nhất lấy từ 3 lô sản xuất thử hay 3 lô sản phẩm đã có quá trình sản xuất ổn định; tốt nhất nên sử dụng phương pháp thống kê (xét sai số, độ chính xác, khoảng tin cậy...).

- Giới hạn tin cậy tìm được qua thử nghiệm, cần căn cứ thêm vào các điều kiện kinh tế, thực tế (khả năng sản xuất, trình độ kỹ thuật, tiêu chuẩn dung sai chung...) mà quy định mức chỉ tiêu đưa vào tiêu chuẩn.

- Nếu sản phẩm lấy ở nhiều lô hoặc được sản xuất ở nhiều cơ sở thì nên chọn chỉ tiêu trung bình tiên tiến $\bar{x}_{(tt)}$.

$$\bar{x}_{(tt)} = \frac{\bar{x} + x_{\max}}{2}$$

Trong đó:

$\bar{x}$: chỉ tiêu trung bình của nhiều cơ sở đạt được

$x_{\max}$: chỉ tiêu cao nhất một cơ sở đạt được.

2.2.3. Phương pháp xây dựng tiêu chuẩn về phương pháp thử:

. Các loại quy trình về phương pháp thử:

Mục đích chính của việc tiêu chuẩn hóa một phương pháp thử là chọn cho được một quy trình thử hay quy trình phân tích sao cho khi áp dụng sẽ cho một kết quả gần với giá trị thực nhất. Trong kiểm nghiệm thuốc, các loại quy trình thử thường được chia thành 3 loại:

- Các phép thử định tính: là các phép thử nhằm chứng minh rằng chất cần phân tích có mặt trong mẫu đem thử. Phép thử được thực hiện bằng cách tiến hành các phản ứng định tính, đo các thông số đặc trưng các chất cần thử (tính chất phổ UV - VIS, IR, sắc ký...) hoặc so sánh với chất chuẩn đối chiếu.

- Các phép thử về độ tinh khiết: Là các phép thử nhằm chứng minh rằng mẫu đem thử đạt (hay không đạt) về mức độ tinh khiết. Phép thử được thực hiện bằng cách sử dụng một số tính chất đặc hiệu (màu sắc, độ đục...) để so sánh định lượng tạp chất có trong mẫu thử và mẫu chuẩn để từ đó xác định được giới hạn của tạp chất có trong mẫu đem phân tích.

- Các phép thử định lượng: Là những phép thử nhằm xác định hàm lượng của mẫu thử (hoặc thành phần chính của mẫu) hay hàm lượng của các hoạt chất có trong mẫu đem thử. Các phép thử này được tiến hành bằng các phương pháp định lượng hóa học, hóa lý, vật lý, sinh học...

. Các yêu cầu chất lượng đối với một phương pháp thử:

Được thể hiện ở một số điểm chính sau:

- * Có tính tiên tiến: Thể hiện ở độ đúng, độ chính xác, tính chọn lọc, đặc hiệu.

- Độ đúng: Một phương pháp được coi là có độ đúng cao nghĩa là khi áp dụng sẽ cho kết quả gần với giá trị thực nhất tức là sai số $\frac{\bar{x} - \mu}{\mu} \times 100\%$ càng nhỏ càng tốt

(trong đó $\bar{x}$: giá trị trung bình xác định được, μ : giá trị thực).

Muốn có giá trị thực μ để so sánh, phải có mẫu chuẩn đã biết trước hoặc một mẫu điển hình được sản xuất theo một phương pháp đảm bảo đồng nhất và đại diện cho sản phẩm.

- Độ chính xác: Có độ chính xác đáp ứng được yêu cầu. Độ chính xác cho biết sự phù hợp giữa các kết quả (hay độ dao động) của các phép xác định song song, thường được biểu thị bằng độ lệch chuẩn S hoặc độ lệch chuẩn tương đối RSD:

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad \text{hoặc} \quad RSD \% = \frac{S}{\bar{x}} \times 100\%$$

(n: số thí nghiệm; x_i : kết quả xác định lần thứ i; $\bar{x}$: kết quả trung bình của n thí nghiệm).

- Tính chọn lọc - đặc hiệu: phương pháp cho phép xác định đúng chất cần phân tích và ít chịu ảnh hưởng bởi sự có mặt của các chất khác trong mẫu thử.

- Có tính chất tuyến tính: Đối với trường hợp khi xác định kết quả phân tích dựa vào đường chuẩn. Đường chuẩn là đường biểu diễn $y = f(x)$. Trong đó x là nồng độ dung dịch, y là đại lượng tín hiệu đo (mật độ quang, diện tích pic sắc ký, chiều cao sóng cực phổ...) phụ thuộc vào x.

* Có tính thực tế: phương pháp thử đưa ra phải phù hợp với điều kiện thực tế, có tính khả thi cao (phù hợp trang thiết bị, máy, kỹ thuật, hóa chất, thuốc thử, trình độ con người...).

* Có tính kinh tế: phương pháp thử đưa ra ít tốn kém mà vẫn đáp ứng các yêu cầu nêu trên.

* Có tính an toàn cao: An toàn lao động và bảo vệ sức khỏe (ít dùng hóa chất độc hại, tránh được các thao tác kỹ thuật phức tạp nguy hiểm...).

. Kinh nghiệm tiến hành xây dựng phương pháp thử:

- Phải dựa trên yêu cầu kỹ thuật để chọn xây dựng phương pháp thử cho thích hợp.

- Tham khảo các tài liệu, các tiêu chuẩn tương tự đã có

- Kết hợp với tự nghiên cứu, lựa chọn

- Phải lấy mẫu và tiến hành làm thực nghiệm

- Viết chương trình dự thảo có kèm bản thuyết minh, đưa ra các bảng kết quả thực nghiệm, xử lý kết quả, tài liệu tham khảo.

2.3. Công tác áp dụng tiêu chuẩn trong thực tế

2.3.1. Mục đích ý nghĩa

Áp dụng tiêu chuẩn là một mặt công tác của toàn bộ công tác tiêu chuẩn hóa. Qua áp dụng để:

- Kiểm chứng lại các kết quả nghiên cứu khi xây dựng tiêu chuẩn (mức chỉ tiêu có phù hợp không? phương pháp thử đúng hay sai?...).

- Xác định hiệu quả kinh tế của tiêu chuẩn (tiêu chuẩn có kích thích cho sản xuất, kích thích tiêu thụ). Trên cơ sở đó tiếp tục sửa đổi, hoàn thiện nâng cao chất lượng của tiêu chuẩn.

- Ngăn chặn việc đưa các thuốc không đạt tiêu chuẩn ra lưu hành, sử dụng. Phát hiện thuốc giả, thuốc kém chất lượng, phát hiện nguyên nhân vi phạm và tìm các biện pháp khắc phục.

2.3.2. Các hình thức áp dụng tiêu chuẩn trong thực tế

. Áp dụng tiêu chuẩn trong sản xuất:

Nghĩa là phải thực hiện đúng các tiêu chuẩn (kỹ thuật, thủ tục, nguyên tắc và các quy định có liên quan) để sản xuất ra thuốc đạt tiêu chuẩn. Thí dụ: Phải kiểm tra xử lý nguyên vật liệu đạt tiêu chuẩn mới đưa vào sản xuất; trong quá trình sản xuất phải kiểm tra; tất cả các công đoạn, 100% lô sản xuất tại cơ sở; kiểm tra thu nhận sản phẩm...

. Áp dụng tiêu chuẩn trong kiểm tra chất lượng:

Nghĩa là tiến hành thực nghiệm tất cả các chỉ tiêu yêu cầu kỹ thuật theo đúng phương pháp thử đã nêu để đánh giá xem thuốc có đạt tiêu chuẩn hay không.

2.3.3. Các công việc phải thực hiện

. Phổ biến, giải thích, cung cấp tiêu chuẩn tùy theo cấp quản lý:

- Các cơ quan chức năng: Bộ Y tế, Sở Y tế chịu trách nhiệm cung cấp tiêu chuẩn sau khi duyệt.

- Các cơ quan kỹ thuật: Viện Kiểm nghiệm, Trung tâm Kiểm nghiệm tỉnh, thành phố hướng dẫn giải thích và thi hành việc áp dụng tiêu chuẩn.

. Lập kế hoạch các biện pháp áp dụng tiêu chuẩn:

- Về tổ chức: Quy định trách nhiệm, quyền hạn của các cấp quản lý, các bộ phận thực hiện. Quy định về con người (Phải được đào tạo để có thể đáp ứng được việc thực hiện tiêu chuẩn).

- Về kỹ thuật: Soát xét lại trang thiết bị, hóa chất, chất chuẩn, thuốc thử, nhà xưởng, phòng thí nghiệm... để đáp ứng đầy đủ theo yêu cầu của tiêu chuẩn đề ra.

. *Kiểm tra áp dụng tiêu chuẩn:*

Công việc này được tiến hành thường xuyên ở các cơ sở hoặc ở hệ thống kiểm tra nhà nước: Viện Kiểm nghiệm, Trung tâm Kiểm nghiệm, thanh tra Dược... Nội dung kiểm tra bao gồm:

- Kiểm tra cơ sở vật chất của công tác kiểm nghiệm: Tài liệu, trang thiết bị, phòng thí nghiệm, hóa chất, thuốc thử...

- Kiểm tra nguyên liệu, bán thành phẩm, thành phẩm và tất cả các thuốc đang lưu hành trên thị trường.

2.3.4. *Sửa đổi, soát xét lại tiêu chuẩn*

Được tiến hành khi thấy tiêu chuẩn không còn phù hợp

2.4. **Giới thiệu Dược điển Việt Nam**

2.4.1. *Một số nét chung về Dược điển Việt Nam*

. *Dược điển Việt Nam là một tài liệu bao gồm:*

- Tập hợp các tiêu chuẩn nhà nước (TCVN) về thuốc (hóa dược và các chế phẩm, huyết thanh và vaccin, dược liệu, chế phẩm đông dược). Mỗi tiêu chuẩn còn được gọi là một chuyên luận.

- Những quy định trong công tác kiểm nghiệm, giới thiệu các phương pháp kiểm nghiệm chung, các hóa chất, thuốc thử, thuốc chuẩn, chỉ thị... dùng để phân tích và đánh giá chất lượng thuốc.

- Một số phụ lục, các bảng tra cứu...

. Dược điển Việt Nam được gọi tên theo lần xuất bản (giống các nước khác) tuân theo quy tắc lần sau phủ nhận lần trước đó:

- Dược điển Việt Nam I: gồm 638 chuyên luận tân dược và 284 chuyên luận đông dược, và 32 chuyên luận về vaccin (tập 1 in 1990, tập 2 in 1991 và tập 3 in 1994).

- Dược điển Việt Nam III: gồm 342 chuyên luận hóa dược, 276 chuyên luận về dược liệu, 37 chuyên luận về chế phẩm đông dược, 47 chuyên luận chế phẩm sinh học và 500 chuyên luận về hóa chất thuốc thử (Quá trình biên soạn chuẩn bị từ 1995 - 2000, dự thảo in lấy ý kiến 2000, in chính thức 2002).

2.4.2. *Một số quy định chung khi sử dụng Dược điển Việt Nam (trong công tác kiểm nghiệm thuốc)*

Có nhiều quy định, dưới đây nêu tóm tắt nội dung chính của 10 quy định:

1. Tên các chuyên luận: lấy tên chính là tên Việt Nam, sau tên Việt Nam là tên Latin và tên thông dụng khác nếu có.

2. Đơn vị đo lường: sử dụng theo đúng yêu cầu của cơ quan đo lường nhà nước Việt Nam.

3. Khái niệm "Cân chính xác" nghĩa là cân trên cân phân tích có độ nhạy đến 0,1mg (0,0001g). Khái niệm "lấy khoảng" có ý nghĩa là lấy một lượng với độ chênh không quá $\pm 10\%$ so với yêu cầu. Khái niệm "Đến khối lượng không đổi" nghĩa là xử lý chế phẩm đến khi nào sai giữa 2 lần kế tiếp nhau $< 0,5\text{mg}$.

4. Nồng độ phần trăm không có chỉ dẫn gì coi là cách biểu diễn theo % KL/TT. Còn các trường hợp khác sẽ ghi cụ thể.

5. Khái niệm "alcol" không có chỉ dẫn gì có nghĩa là alcol chứa khoảng 96% (TT/TT) ethanol ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$). Ethanol không có chỉ dẫn gì khác nghĩa là ethanol tuyệt đối.

6. Độ tan: Quy ước:

Một chất là dễ tan: Khi hòa 1g chất dưới 1ml dung môi

Rất tan: - nt- 1-10ml -nt-

Tan: -nt- > 10-30ml -nt-

Hơi tan:	-nt-	> 30-100ml	-nt-
Khó tan:	-nt-	> 100-1000ml	-nt-
Rất khó tan:	-nt-	> 1000 - 10.000ml	-nt-
Thực tế không tan:	-nt-	> 10.000ml	-nt-

7. Về nhiệt độ: Dùng thang độ bách phân ký hiệu $^{\circ}\text{C}$. Khi không ghi cụ thể, quy ước:

Nhiệt độ chuẩn:	20°C
Nhiệt độ thường:	$20-30^{\circ}\text{C}$
Nước ấm:	$40-50^{\circ}\text{C}$
Nước nóng:	$70-80^{\circ}\text{C}$
Nước cách thủy:	$98-100^{\circ}\text{C}$

Nhiệt độ trong thử "về mất khối lượng do làm khô" cho phép hiệu là: $100^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Nhiệt độ nơi bảo quản:

Rất lạnh:	$< 10^{\circ}\text{C}$
Lạnh:	$2-10^{\circ}\text{C}$
Mát:	$10-20^{\circ}\text{C}$
Nhiệt độ phòng:	$20-35^{\circ}\text{C}$
Nhiệt độ phòng có điều nhiệt:	$20-25^{\circ}\text{C}$
Nóng:	$35-40^{\circ}\text{C}$
Rất nóng:	$> 40^{\circ}\text{C}$
Nung đỏ:	$\sim 400^{\circ}\text{C}$
Đỏ thẫm:	$\sim 600^{\circ}\text{C}$
Đỏ trắng:	$\geq 900^{\circ}\text{C}$

8. Về phương pháp: Có thể dùng phương pháp hay phương tiện khác với quy định trong Dược điển hoặc TC nhưng với điều kiện các kết quả có độ chính xác tương đương nhau. Nếu các kết quả khác nhau thì coi phương pháp hoặc phương tiện quy định trong Dược điển hay TC là chính thức.

9. Về hàm lượng: Nếu trong chuyên luận không ghi giới hạn trên thì có nghĩa là không được quá 101,0%.

10. Khi thử độ tinh khiết, nếu phát hiện thấy tạp chất lạ không ghi trong chuyên luận thì vẫn phải ghi vào kết quả thử.

3. Kiểm nghiệm thuốc theo tiêu chuẩn

Như trên đã nêu, kiểm nghiệm thuốc là việc tiến hành phân tích một mẫu thuốc đại diện cho lô thuốc đó bằng các phương pháp hóa học, lý học, hóa lý, sinh học đã được quy định để xem thuốc đó đạt hay không đạt tiêu chuẩn từ đó quyết định xem có được phép lưu hành hoặc sử dụng hay không. Để sự đánh giá này chính xác, đòi hỏi phải làm tốt 3 việc sau:

Lấy mẫu kiểm nghiệm.

Thực hành phân tích

Đánh giá kết quả và viết phiếu trả lời (phiếu kiểm nghiệm, phiếu phân tích).

3.1. Lấy mẫu kiểm nghiệm

3.1.1. Một số khái niệm

. Lô thuốc: Là một lượng thuốc xác định của cùng một loại sản phẩm được sản xuất trong một chu kỳ nhất định đáp ứng yêu cầu GMP được coi là đồng nhất và được ghi bằng số lô của cơ sở sản xuất trên nhãn các bao bì.

. Tổng thể: Là toàn bộ các đơn vị sản phẩm được xét. Tùy theo từng trường hợp tổng thể có thể là một lô, một số lô hay một quá trình sản xuất.

. Đơn vị bao gói: Là dạng bao gói sản phẩm lặp lại trong lô (thùng, hòm, hộp).

. Đơn vị đóng gói: Là dụng cụ đóng gói trực tiếp sản phẩm (chai đựng thuốc viên, vỉ thuốc...).

. Đơn vị sản phẩm: Là đối tượng quy ước hoặc cụ thể của một lượng sản phẩm nhất định (viên thuốc, ống thuốc, 1g, 1kg...).

. Mẫu: Là một số đơn vị sản phẩm lấy từ tổng thể để thử và được dùng làm cơ sở để có những thông tin quyết định về tổng thể đó. Số đơn vị sản phẩm có trong lô gọi là cỡ lô, số đơn vị có trong mẫu gọi là cỡ mẫu.

. Mẫu ban đầu: Là một lượng sản phẩm của lô thuốc được lấy trong một lần ở một hay nhiều đơn vị bao gói. Mỗi bao gói lấy một lần.

. Mẫu riêng: Là một lượng sản phẩm được lấy từ những mẫu ban đầu đã được gộp lại và trộn đều của một bao gói.

. Mẫu chung: Là một sản phẩm được lấy từ những mẫu riêng của từng đơn vị bao gói gộp lại và trộn đều.

. Mẫu trung bình thí nghiệm: Là một lượng sản phẩm được lấy ra từ mẫu chung dùng để tiến hành các phép thử quy định (kể cả làm lại).

. Mẫu lưu: Được lấy từ mẫu trung bình thí nghiệm hay từ mẫu ban đầu tương đương với lượng mẫu thử. Mẫu lưu dùng để lưu lại khi cần thiết hoặc để làm các thí nghiệm trọng tái.

3.1.2. Quy định về lấy mẫu

Lấy mẫu là một tập hợp các thao tác nhằm lấy ra một lượng mẫu thuốc đại diện để kiểm tra chất lượng. Do vậy để kết luận về mẫu thuốc mang tính pháp lý, cần phải tuân thủ một cách nghiêm ngặt các quy định về thủ tục lấy mẫu như sau:

.Đối tượng để lấy mẫu:

- Với hệ thống tự kiểm tra: là các nguyên liệu dùng làm thuốc, bao bì đóng gói, sản phẩm trung gian, sản phẩm chưa đóng gói, thành phẩm.

- Với hệ thống quản lý nhà nước: thuốc và các nguyên liệu làm thuốc đang trong quá trình lưu thông hoặc tồn trữ trong kho.

. Các trường hợp lấy mẫu:

- Trường hợp tự kiểm tra chất lượng: Phải lấy mẫu kiểm tra toàn bộ các lô thuốc tại các cơ sở sản xuất, lưu trữ, phân phối. Với các cơ sở sản xuất thuốc, yêu cầu 100% số lô phải được kiểm tra. Việc lấy mẫu do cán bộ chuyên môn của phòng kiểm tra chất lượng sản phẩm (KCS) tiến hành, có sự chứng kiến của cán bộ ở đơn vị lấy mẫu. Thủ trưởng đơn vị căn cứ vào quy định chung có thể có những quy định cụ thể hơn cho phù hợp với tình hình của cơ sở.

- Trường hợp kiểm tra giám sát chất lượng hoặc thanh tra: Ưu tiên lấy mẫu kiểm tra và giám sát là các thuốc chữa bệnh, có giá trị kinh tế cao, có chất lượng không ổn định và đặc biệt là có nghi ngờ về hàm lượng hoặc hiệu lực tác dụng.

Lấy mẫu để kiểm tra chất lượng của các cơ sở sản xuất (lấy 10% số lô sản xuất trong năm) hoặc lấy theo quy định của Bộ Y tế, Sở Y tế.

Lấy mẫu để thanh tra đột xuất trong những trường hợp có thông tin về chất lượng thuốc xấu, thuốc không an toàn, ít hiệu lực và đặc biệt là thuốc giả hay thuốc kém phẩm chất.

Việc lấy mẫu được thực hiện bởi các thanh tra viên hoặc các cán bộ có giấy ủy nhiệm của cơ quan kiểm tra, thanh tra và có sự chứng kiến của cán bộ cơ sở.

. Các điều kiện cần lưu ý khi lấy mẫu:

- Nơi lấy mẫu: Tại nơi chứa sản phẩm, môi trường xung quanh không được gây nhiễu bẩn hoặc tác động làm thay đổi tính chất của mẫu và ngược lại không để mẫu tác động xấu đến môi trường.

- Người lấy mẫu: Phải là người có chuyên môn nhất định và đáp ứng được yêu cầu của quá trình lấy mẫu.

- Phải quan sát kiểm tra sơ bộ lô hàng (phân loại nếu cần), nhận xét và phải ghi vào biên bản lấy mẫu.

- Dụng cụ lấy mẫu: Sạch, khô, đáp ứng yêu cầu cần lấy mẫu.

- Đồ đựng mẫu: Đáp ứng yêu cầu lấy mẫu (sạch, không làm hỏng mẫu, khô, có nhãn ghi chép đầy đủ...).

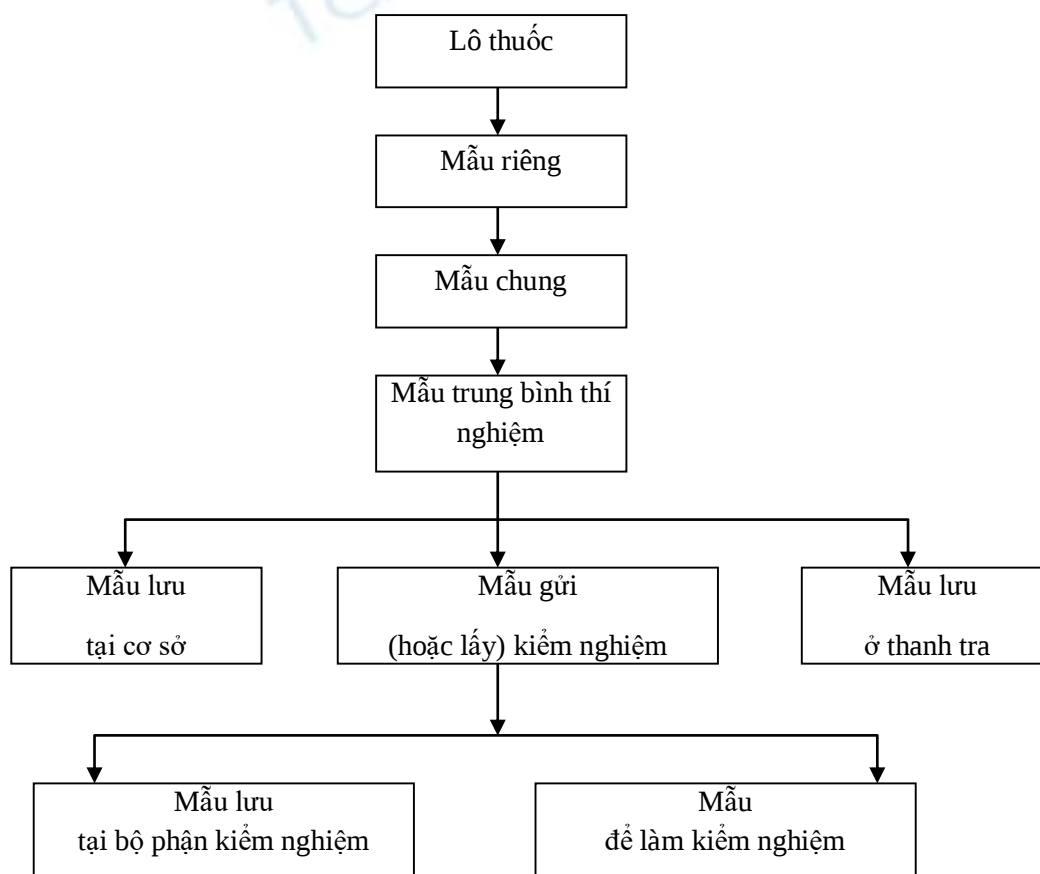
- Thao tác lấy mẫu: Phải thận trọng, tỷ mỉ, quan sát cẩn thận...

- Phương thức lấy mẫu: Người lấy mẫu phải tự lấy mẫu, ghi nhãn, làm biên bản, đóng gói niêm phong bảo đảm và bảo quản mẫu. Đặc biệt lưu ý phải lấy chữ ký xác nhận của đơn vị được lấy mẫu.

3.1.3. Tiến hành lấy mẫu

Sơ đồ lấy mẫu:

Việc lấy mẫu phải bảo đảm cho được tính khách quan, đại diện cho được chất lượng của thuốc cần lấy kiểm tra. Vì vậy, phải lấy theo hướng dẫn của quy trình (hình 1.1).



Hình 1.1. Sơ đồ quy trình lấy mẫu, lưu mẫu

- Từ lô sản xuất lấy ra các đơn vị bao gói một cách ngẫu nhiên, cỡ mẫu ban đầu lấy theo chỉ dẫn ở phần sau.

- Trộn đều các mẫu ban đầu và gộp thành những mẫu riêng của từng đơn vị bao gói.
- Trộn đều các mẫu riêng thành các mẫu chung.
- Từ mẫu chung lấy ra một lượng mẫu trung bình thí nghiệm
- Từ mẫu trung bình thí nghiệm lấy ra thành các mẫu lưu và mẫu thử để kiểm nghiệm.

Sau khi lấy mẫu xong, người lấy mẫu tự tay dán nhãn niêm phong, bao gói (phải có chữ ký xác nhận của người lấy mẫu và cơ sở được lấy mẫu) và biên bản lấy mẫu (cũng phải có đủ chữ ký xác nhận).

Lấy mẫu cụ thể:

Căn cứ vào lô thuốc phải lấy mẫu, xem xét phân loại tiến hành lấy như sau:

. *Lấy mẫu thuốc có phân liều* (lô sản phẩm thuốc dạng thuốc có phân liều)

Từ lô sản phẩm lấy ra các đơn vị bao gói một cách ngẫu nhiên bất kỳ: Các gói được lấy ra phải độc lập với dự kiến của người lấy mẫu (không nên lựa chọn theo cảm quan lấy mẫu xấu hay mẫu tốt). Lô thuốc phải đồng nhất, hợp lý về số lượng hay khối lượng (Thí dụ không quá 500.000 viên với thuốc viên, không quá 50.000 ống với dạng ống...).

Số bao gói trong lô lấy ra để tạo mẫu ban đầu tính theo công thức:

$$n = 0,4x\sqrt{N}$$

Trong đó:

n: số bao gói lấy ra

N: số đơn vị bao gói cuối cùng trong lô (thí dụ với thuốc tiêm: các ống đóng trong hộp giấy, các hộp giấy đóng trong hòm thì đơn vị bao gói cuối cùng là hòm).

Chú ý:

- + Khi tính theo công thức trên, nếu phần thập phân nhỏ hơn 0,5 bỏ qua, nếu lớn hơn 0,5 thì tăng thêm một đơn vị.
- + Khi $N > 100$ lưu ý $n_{\max} \leq 30$
- + Khi $N < 100$ có thể dùng bảng:

N	n
1-10	1
11-40	2
41-80	3
81-100	4

. *Lấy mẫu sản phẩm là chất rắn* (hạt, bột, viên):

1. Trường hợp một bao gói:

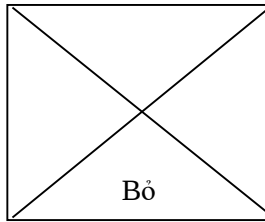
- Trước khi lấy, xem xét sản phẩm có đồng nhất không, nếu không đồng nhất phải chọn riêng ra từng loại và lấy theo các loại đó.

- Trường hợp sản phẩm là hạt, cục, trừ trường hợp phải xác định cỡ hạt, còn tất cả phải được nghiền nhỏ thành bột (không được làm ảnh hưởng tới tính chất của sản phẩm).

- Lấy mẫu ban đầu ở 3 vị trí khác nhau: trên, giữa, dưới sau đó trộn thành mẫu chung.

- Dàn đều lượng mẫu chung thành lớp phẳng hình vuông dày không quá 2cm, chia mẫu thành 2 đường chéo, bỏ 2 phần đối diện, trộn đều 2 phần còn lại và chia tiếp cho đến khi lượng mẫu còn lại tương đương với 2-4 lần mẫu thử cần lấy, đó là mẫu trung bình thí nghiệm.

- Chia mẫu trung bình thí nghiệm thành các mẫu lưu và mẫu kiểm nghiệm.



2. Đối với thuốc viên chỉ đóng trong một bao gói: cũng lấy mẫu ở ba vị trí khác nhau trong bao gói, chai, lọ sau đó trộn thành mẫu chung, mẫu trung bình thí nghiệm... như trên.

3. Trường hợp sản phẩm đóng thành nhiều bao gói: lấy mẫu ban đầu theo công thức: $n = 0,4 \times \sqrt{N}$.

. *Lấy mẫu là sản phẩm lỏng:*

1. Trường hợp một bao gói: Nếu sản phẩm là đồng nhất thì lấy mẫu ở bất kỳ vị trí nào cũng được. Nếu không đồng nhất, trước khi lấy mẫu phải khuấy đều, sau đó mới lấy mẫu.

2. Trường hợp nhiều bao gói: lấy theo công thức: $n = 0,4 \times \sqrt{N}$

Nếu là những chai lọ nhỏ thì có thể lấy hết thể tích.

. *Lấy mẫu là các sản phẩm thuốc mỡ, bột nhão:*

Tiến hành lấy mẫu như các sản phẩm lỏng, rắn nhưng chú ý khuấy kỹ, trộn đều để được hỗn hợp đồng nhất, sau đó mới lấy mẫu.

. *Lấy mẫu thành phẩm chưa đóng gói lẻ:*

Thường các thành phẩm này chứa trong các bao gói lớn để chuyên chở đến cơ sở đóng gói lẻ. Nếu lô sản phẩm chỉ có 1 - 2 bao gói thì mở cả 2 bao gói; nếu lô sản phẩm có từ 3 bao gói trở lên thì mở 3 bao gói. Lấy ít nhất 3 mẫu ban đầu ở 3 vị trí khác nhau của mỗi bao gói. Sau đó trộn các mẫu ban đầu lại với nhau để tạo mẫu thí nghiệm.

Bao gói và dán nhãn:

Sau khi lấy mẫu và cho vào đồ đựng, người lấy mẫu bao gói, dán nhãn và niêm phong mẫu, làm biên bản lấy mẫu. Lưu ý phải có chữ ký xác nhận của cơ sở được lấy mẫu ở nhãn niêm phong và biên bản lấy mẫu.

3.2. Tiến hành kiểm nghiệm

3.2.1. Nhận mẫu

Bộ phận nhận mẫu của cơ quan kiểm nghiệm phải kiểm tra xem mẫu có đáp ứng đủ các yêu cầu sau không:

- Mẫu phải được lấy theo đúng các thủ tục đã quy định trên.
- Mẫu phải được đóng gói niêm phong và có nhãn ghi đủ các thông tin cần thiết (nhãn thuốc, tên thuốc, số lô sản xuất, tên tiêu chuẩn yêu cầu kiểm tra...).
- Các mẫu do thanh tra lấy về phải có kèm biên bản lấy mẫu.
- Các mẫu gửi phải kèm công văn hoặc giấy giới thiệu
- Nếu mẫu xin phép sản xuất phải kèm theo các tài liệu theo quy định thuốc xin đăng ký sản xuất.

- Nếu mẫu nhận qua đường bưu điện, phải kiểm tra kỹ niêm phong sau đó báo lại cho nơi gửi mẫu, chỉ sau khi nhận được ý kiến trả lời của nơi gửi mẫu mới tiến hành kiểm nghiệm.

3.2.2. Kiểm nghiệm, xử lý kết quả

Công việc này do bộ phận kỹ thuật thực hiện. Thông thường gồm các nội dung sau:

- Chuẩn bị tài liệu: Theo TCVN hoặc TC...

- Chuẩn bị dụng cụ, hóa chất, máy... đáp ứng đủ yêu cầu mà tiêu chuẩn quy định. Bố trí thí nghiệm một cách hợp lý để có đủ mẫu làm và không làm nhiễm bẩn hoặc biến chất mẫu cần thử.

- Tiến hành các thí nghiệm phân tích theo tiêu chuẩn

- Người làm kiểm nghiệm phải có cuốn sổ ghi chép đầy đủ các số liệu khi tiến hành thí nghiệm, sổ này gọi là Sổ tay kiểm nghiệm viên. Sổ tay kiểm nghiệm viên được coi là chứng từ gốc của các số liệu sau này công bố trên phiếu trả lời kết quả kiểm nghiệm (gọi là phiếu kiểm nghiệm).

- Xử lý các số liệu thực nghiệm để quyết định xem các chỉ tiêu đã thử theo tiêu chuẩn đạt hay không đạt yêu cầu.

3.2.3. *Viết phiếu trả lời kết quả*

Bằng phiếu kiểm nghiệm hay phiếu phân tích

Phiếu kiểm nghiệm là văn bản pháp lý của các tổ chức kiểm tra chất lượng thuốc, xác nhận kết quả kiểm nghiệm theo tài liệu kỹ thuật hợp pháp của một mẫu thuốc.

Phiếu phân tích là văn bản pháp lý xác nhận kết quả phân tích của một hay nhiều tiêu chí trong tiêu chuẩn kỹ thuật của một mẫu thuốc.

Do vậy, sau khi hoàn thành các thí nghiệm và xử lý số liệu đánh giá kết quả, kiểm nghiệm viên phải viết vào phiếu trả lời nội bộ (chưa phải phiếu chính thức), ký tên chịu trách nhiệm và đưa cho cán bộ phụ trách phòng duyệt lại, trước khi đưa phòng chức năng trình lãnh đạo duyệt lần cuối, sau đó trả lời chính thức bằng phiếu của cơ quan kiểm nghiệm (gọi là phiếu kiểm nghiệm hay phiếu phân tích). Phiếu kiểm nghiệm chỉ cần có chữ ký và con dấu của giám đốc cơ quan kiểm nghiệm hoặc đơn vị.

Câu chữ viết trong phiếu kiểm nghiệm phải rõ ràng, chính xác, gọn gàng, đầy đủ và thống nhất. Nội dung chính của một phiếu kiểm nghiệm phải có: Phần tiêu đề (Bao gồm tên cơ quan kiểm nghiệm, số phiếu kiểm nghiệm, tên mẫu kiểm nghiệm, lý lịch mẫu kiểm nghiệm...), các chỉ tiêu thử và kết quả, kết luận cuối cùng về mẫu thuốc kiểm nghiệm... Dưới đây là mẫu thông dụng của một phiếu kiểm nghiệm (xem ở trang sau).

3.2.4. *Lưu mẫu kiểm nghiệm tại cơ quan kiểm nghiệm*

Mẫu lưu phải được đánh số cùng với số đăng ký mẫu thử cùng loại nhưng có nhãn riêng với chữ mẫu lưu và bảo quản trong điều kiện theo quy định chung, mẫu này được sử dụng đến trong trường hợp có tranh chấp về kết quả đã công bố (ở phiếu kiểm nghiệm). Thông thường mẫu lưu lấy từ một phần mẫu đã lấy để thử, do vậy số lượng lấy phải giống như mẫu lấy để thử.

Địa chỉ cơ quan

Phiếu kiểm nghiệm

Mẫu kiểm nghiệm: Viên nang Cephalexin 500mg
Nơi sản xuất: Công ty Dược phẩm X
Số lô, hạn dùng:..... Số đăng ký:
Người và nơi gửi mẫu:
Yêu cầu kiểm nghiệm (*ghi rõ nội dung, số, ngày, tháng, năm của công văn hay giấy tờ kèm theo*):
Ngày, tháng, năm nhận mẫu:..... Số đăng ký KN:.....
Người nhận mẫu:.....
Thử theo; Dược điển Việt Nam III
Tình trạng mẫu khi nhận và mở niêm phong để kiểm nghiệm:
.....

Yêu cầu	Kết quả
1. Tính chất: Nang nhẵn bóng, không méo mó, bột thuốc bên trong đồng nhất.	Đạt
2. Định tính: Chế phẩm phải có phản ứng đặc trưng của cephalixin	Đúng
3. Nước: không được quá 10%	Đạt (6,75%)
4. Độ đồng đều khối lượng: Khối lượng trung bình viên $\pm 7,5\%$	Đạt
5. Độ hòa tan: không ít hơn 80% cephalixin ($C_{16}H_{17}O_4S$) ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 phút.	Đạt (86,5%)
6. Định lượng: Hàm lượng cephalixin khan ($C_{16}H_{17}O_4S$) từ 92,5 - 110% so với lượng ghi trên nhãn.	Đạt (98,6%)

Kết luận: Mẫu thử này đạt yêu cầu kiểm tra chất lượng theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam III.

Hà Nội, ngày tháng năm

Thủ trưởng cơ quan

(Ký và đóng dấu)

Các mẫu lưu phải được giữ lại theo đúng thời gian quy định. Các mẫu có hạn dùng phải lưu tiếp 3 tháng kể từ khi hết hạn dùng. Khi hết thời gian lưu, cơ quan lập biên bản xử lý theo quy chế.

Sổ sách, phiếu kiểm nghiệm phải lưu giữ ít nhất là 3 năm. Khi hết hạn lưu, muốn hủy phải được giám đốc cơ quan duyệt.

3.3. Nội dung chính của thực hành tốt phòng kiểm nghiệm (GLP)

Mục đích cơ bản của GLP là nhằm xây dựng được một đơn vị làm công tác kiểm nghiệm đáp ứng đầy đủ mọi yêu cầu của công tác kiểm tra chất lượng thuốc đề ra, để đảm bảo rằng kết quả các phép phân tích thu được là có tính chọn lọc cao,