

**ỦY BAN NHÂN DÂN TỈNH BẮC NINH  
TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ**



**GIÁO TRÌNH  
KIỂM NGHIỆM**

**NGÀNH/ NGHỀ: DƯỢC  
TRÌNH ĐỘ: CAO ĐẲNG**

*Ban hành kèm theo Quyết định số: 256 /QĐ-CDYT ngày 21 tháng 9 năm 2021  
của Hiệu trưởng trường Cao đẳng Y tế Bắc Ninh*

*Bắc Ninh, năm 2021*

## **TUYÊN BỐ BẢN QUYỀN**

Tài liệu này thuộc loại sách giáo trình nên các nguồn thông tin có thể được phép dùng nguyên bản hoặc trích dùng cho các mục đích về đào tạo và tham khảo.

Mọi mục đích khác mang tính lệch lạc hoặc sử dụng với mục đích kinh doanh thiếu lành mạnh sẽ bị nghiêm cấm.

TaiLieu.vn

## **LỜI NÓI ĐẦU**

Để thực hiện chủ trương của Bộ Y tế về việc đổi mới công tác đào tạo nhằm nâng cao chất lượng giáo dục, Trường cao đẳng Y tế Bắc Ninh tổ chức biên soạn cuốn giáo trình Kiểm nghiệm dùng làm tài liệu giảng dạy của giảng viên và sinh viên theo phương pháp dạy và học tích cực.

Giáo trình cung cấp các kiến thức cơ bản về hệ thống đảm bảo chất lượng thuốc, vị trí của công tác kiểm nghiệm thuốc trong hệ thống; một số phương pháp hóa học, hóa lý, sinh học dùng trong kiểm nghiệm; các yêu cầu kỹ thuật kiểm nghiệm các dạng thuốc: Thuốc bột, thuốc viên nén, viên nang, thuốc mỡ, thuốc tiêm truyền, thuốc nhỏ mắt, thuốc uống dạng lỏng. Qua đó rèn luyện được tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong hoạt động nghề nghiệp khi ra trường.

Do lần đầu biên soạn theo phương pháp mới nên chắc chắn nội dung cuốn sách còn nhiều thiếu sót. Chúng tôi mong nhận được nhiều ý kiến đóng góp của bạn đồng nghiệp.

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn sự cộng tác tích cực của các tác giả và các bạn đồng nghiệp.

**NHÓM BIÊN SOẠN**

**Tham gia biên soạn:**

1. Nguyễn Thị Nga
2. Nguyễn Thị Hoàn
3. Nguyễn Thị Ngọc Hà

Tailieu.vn

## MỤC LỤC

|                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHƯƠNG I. ĐẠI CƯƠNG VỀ KIỂM NGHIỆM THUỐC .....                                             | 7   |
| BÀI 1. CHẤT LƯỢNG THUỐC VÀ ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG .....                                        | 7   |
| BÀI 2. CÔNG TÁC TIÊU CHUẨN HÓA .....                                                       | 13  |
| BÀI 3: KIỂM NGHIỆM THUỐC THEO TIÊU CHUẨN.....                                              | 23  |
| BÀI 4. THỰC HÀNH TỐT KIỂM NGHIỆM THUỐC .....                                               | 32  |
| CHƯƠNG II. KIỂM NGHIỆM THUỐC BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP HOÁ HỌC.....                             | 37  |
| BÀI 1. CÁC PHẢN ỨNG ĐỊNH TÍNH - GIỚI THIỆU DỤNG CỤ, PHA DUNG DỊCH CHUẨN VÀ THUỐC THỬ ..... | 37  |
| BÀI 2. THỬ GIỚI HẠN CÁC TẠP CHẤT TRONG THUỐC.....                                          | 49  |
| BÀI 3. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH LƯỢNG THƯỜNG GẶP .....                                      | 55  |
| CHƯƠNG III. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH HÓA LÍ DÙNG TRONG KIỂM NGHIỆM.....                | 63  |
| BÀI 1. PHƯƠNG PHÁP QUANG PHỔ HẤP THỤ PHÂN TỬ .....                                         | 63  |
| BÀI 2. CÁC PHƯƠNG PHÁP TÁCH.....                                                           | 71  |
| BÀI 3. PHÉP THỬ ĐỘ RÃ CỦA VIÊN NÉN VÀ VIÊN NANG .....                                      | 74  |
| BÀI 4. PHÉP THỬ ĐỘ HÒA TAN CỦA VIÊN NÉN VÀ VIÊN NANG.....                                  | 78  |
| BÀI 5. XÁC ĐỊNH MỘT SỐ CHỈ SỐ VẬT LÝ CỦA THUỐC .....                                       | 83  |
| CHƯƠNG IV. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP SINH HỌC TRONG KIỂM NGHIỆM THUỐC .....                       | 90  |
| CHƯƠNG V: KIỂM NGHIỆM CÁC DẠNG BẢO CHẾ.....                                                | 101 |
| BÀI 1. KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT .....                                                         | 101 |
| BÀI 2. KIỂM NGHIỆM THUỐC VIÊN NÉN, VIÊN NANG.....                                          | 108 |
| BÀI 3. KIỂM NGHIỆM THUỐC MỠ .....                                                          | 118 |
| BÀI 4. KIỂM NGHIỆM CÁC DẠNG THUỐC LỎNG.....                                                | 123 |
| PHỤ LỤC 1. HƯỚNG DẪN SINH VIÊN TỰ HỌC .....                                                | 129 |

# GIÁO TRÌNH MÔN HỌC KIỂM NGHIỆM

**Tên môn học: KIỂM NGHIỆM**

**Mã môn học:**

**Thời gian thực hiện môn học:** 80 giờ; (Lý thuyết: 30 giờ; Thực hành: 48 giờ; Kiểm tra: 2 giờ)

## **I. Vị trí, tính chất của môn học:**

**1. Vị trí:** Là môn học chuyên môn trong chương trình giáo dục chuyên ngành Dược sỹ Cao đẳng hệ 3 năm.

**2. Tính chất:** là môn học tích hợp cung cấp cho sinh viên:

- Những kiến thức cơ bản về kiểm nghiệm thuốc như: Công tác đảm bảo đảm chất lượng thuốc, các phương pháp hóa học, hóa lý và sinh học trong kiểm nghiệm thuốc.

- Những nguyên tắc và ứng dụng của một số phương pháp định lượng dùng trong kiểm nghiệm.

- Kỹ năng làm các thí nghiệm định tính, định lượng kiểm tra chất lượng một số dạng thuốc cụ thể.

## **II. Mục tiêu môn học**

### **Về kiến thức**

1. Phân tích các quy định lấy mẫu, lưu mẫu kiểm nghiệm; hủy mẫu kiểm nghiệm và các quy định về môi trường kiểm nghiệm;

2. Phân tích hệ thống quản lý chất lượng thuốc tại Việt Nam và các quy định đảm bảo chất lượng, vị trí và nhiệm vụ của công tác kiểm nghiệm.

3. Phân tích được các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng thuốc, hóa chất, dược liệu, thực phẩm chức năng, mỹ phẩm và vật tư y tế.

4. Giải thích được nguyên lý của một số phương pháp hóa học, hóa lý, và vi sinh thường dùng trong kiểm nghiệm.

5. Phân tích được các yêu cầu chất lượng và phương pháp thử của một số dạng thuốc cụ thể như: Thuốc bột, thuốc viên nén, thuốc viên nang, thuốc mỡ, thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt, thuốc uống dạng lỏng.

### **Về kỹ năng**

6. Sử dụng được các dụng cụ, thiết bị cơ bản trong phòng thí nghiệm phục vụ cho công tác kiểm nghiệm thuốc, hóa chất, nguyên liệu thuốc, thực phẩm chức năng, mỹ phẩm.

7. Pha chế được một số dung dịch chuẩn, dung dịch gốc, thuốc thử đúng quy định.

8. Kiểm nghiệm được một số dạng thuốc, dược liệu cơ bản theo tiêu chuẩn Dược Điển.

9. Kiểm soát điều kiện môi trường thử nghiệm theo đúng quy định.

### **Về năng lực tự chủ và trách nhiệm**

10. Tận tụy với sự nghiệp chăm sóc, bảo vệ và nâng cao sức khỏe nhân dân.

11. Tuân thủ đạo đức nghề nghiệp, hành nghề theo quy định của pháp luật, trung thực, khách quan; giữ gìn và phát huy truyền thống tốt đẹp của ngành.

12. Phát huy năng lực cá nhân và phối hợp làm việc nhóm trong quá trình học tập.

### III. Nội dung môn học

#### 1. Nội dung tổng quát và phân bổ thời gian:

| Buổi                                                       | Tên bài                                                                                | Thời gian (giờ) |           |           |          |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|-----------|----------|
|                                                            |                                                                                        | Tổng số         | Lý thuyết | Thực hành | Kiểm tra |
| Chương I: Đại cương về kiểm nghiệm thuốc                   |                                                                                        | 8               | 8         |           |          |
| 1                                                          | Bài 1. Chất lượng thuốc và đảm bảo chất lượng thuốc                                    | 2               | 2         |           |          |
|                                                            | Bài 2. Công tác tiêu chuẩn hóa                                                         | 2               | 2         |           |          |
| 2                                                          | Bài 3. Kiểm nghiệm thuốc theo tiêu chuẩn                                               | 2               | 2         |           |          |
|                                                            | Bài 4. Thực hành tốt kiểm nghiệm thuốc (Good Laboratory Practice - GLP)                | 2               | 2         |           |          |
| Chương II: Kiểm nghiệm thuốc bằng các phương pháp hoá học  |                                                                                        | 20              | 6         | 14        |          |
| 3,4                                                        | Bài 1. Các phản ứng định tính<br>Giới thiệu dụng cụ, pha dung dịch chuẩn và thuốc thử  | 8               | 3         | 5         |          |
| 5,6                                                        | Bài 2. Thử giới hạn các tạp chất trong thuốc                                           | 8               | 1         | 7         |          |
| 7                                                          | Bài 3. Một số phương pháp định lượng thường gặp                                        | 4               | 1         | 3         |          |
| Chương III: Các phương pháp hoá lý trong kiểm nghiệm thuốc |                                                                                        | 24              | 7         | 16        |          |
| 8, 9                                                       | Bài 1. Phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử                                           | 7               | 2         | 5         |          |
|                                                            | Kiểm tra định kỳ                                                                       | 1               |           |           | 1        |
| 10                                                         | Bài 2. Các phương pháp tách                                                            | 4               | 1         | 3         |          |
| 11                                                         | Bài 3. Phép thử độ rã của viên nén và viên nang                                        | 4               | 1         | 3         |          |
| 12                                                         | Bài 4. Phép thử độ hòa tan của viên nén và viên nang                                   | 4               | 1         | 3         |          |
| 13                                                         | Bài 5. Xác định một số chỉ số vật lý của thuốc (nóng chảy, tỷ trọng, khối lượng riêng) | 4               | 1         | 3         |          |
| 14                                                         | Chương IV: Một số phương pháp sinh học trong kiểm nghiệm thuốc                         | 4               | 4         |           |          |
| Chương V: Kiểm nghiệm các dạng bào chế                     |                                                                                        | 24              | 7         | 16        |          |

|        |                                        |    |    |    |   |
|--------|----------------------------------------|----|----|----|---|
| 15, 16 | Bài 1. Kiểm nghiệm Thuốc bột           | 8  | 2  | 6  |   |
| 17, 18 | Bài 2. Thuốc viên nén, nang            | 8  | 2  | 6  |   |
| 19     | Bài 3. Kiểm nghiệm thuốc mỡ            | 4  | 2  | 2  |   |
| 20     | Bài 4. Kiểm nghiệm các dạng thuốc lỏng | 3  | 1  | 2  |   |
|        | <b>Kiểm tra định kỳ</b>                | 1  |    |    | 1 |
|        | <b>Tổng cộng</b>                       | 80 | 30 | 48 | 2 |

## 2. Nội dung chi tiết:

# **CHƯƠNG I. ĐẠI CƯƠNG VỀ KIỂM NGHIỆM THUỐC**

## **BÀI 1. CHẤT LƯỢNG THUỐC VÀ ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG MỤC TIÊU**

- 1. Phân tích được các yêu cầu cơ bản để đảm bảo chất lượng thuốc .*
- 2. Phân tích được nhiệm vụ của hệ thống tổ chức quản lý, kiểm tra chất lượng thuốc của Việt Nam .*
- 3. Nhận biết và phân biệt được thuốc đạt tiêu chuẩn, thuốc không đạt tiêu chuẩn, thuốc giả mạo, thuốc kém phẩm chất.*
- 4. Phát huy năng lực cá nhân và phối hợp làm việc nhóm trong quá trình học tập và kiểm tra chất lượng thuốc.*

### **NỘI DUNG**

#### **1. Chất lượng thuốc và đảm bảo chất lượng**

##### **1.1. Thuốc và yêu cầu chất lượng**

###### **1.1.1. Khái niệm về thuốc**

Theo Tổ chức Y tế thế giới, thuốc là một chất hay một hỗn hợp các chất được sản xuất đem bán, cung cấp để bán hay giới thiệu sử dụng nhằm mục đích: điều trị, làm giảm, phòng hay chẩn đoán bệnh tật, tình trạng cơ thể bất thường hoặc triệu chứng bệnh; khôi phục, hiệu chỉnh, thay đổi chức năng hữu cơ của cơ thể người (hay động vật - thuốc thú y).

Vận dụng vào Việt Nam, trong “Điều lệ thuốc phòng bệnh, chữa bệnh” ban hành ngày 24/1/1991 qui định: 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.

Thuốc lưu hành trên thị trường đa phần là các thuốc tân dược và thuốc y học dân tộc, 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).

###### **1.1.2. Chất lượng thuốc và yêu cầu chất lượng**

- Chất lượng của một thuốc là tổng hợp các tính chất đặc trưng của thuốc đó (ví 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 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 phụ có hại.
- + Ổn định về chất lượng trong thời gian đã định.
- + Tiện dùng và dễ bảo quản.

- Thuốc là sản phẩm hàng hoá đặc biệt, có quan hệ trực tiếp đến sức khoẻ cộng đồng, đến chất lượng và hiệu quả của việc phòng bệnh, chữa bệnh. Vì vậy, thuốc phải được đảm bảo chất lượng trong toàn bộ quá trình sản xuất, 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 những yêu cầu cơ bản sau:

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

+ Thuốc được phép sản xuất và sản xuất theo đúng 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 về 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)

## **1.2. Kiểm tra chất lượng thuốc**

### **1.2.1. Khái niệm**

- Kiểm tra chất lượng thuốc là quá trình đo, xem xét, thử nghiệm một hay nhiều đặc tính của thuốc và so sánh kết quả với yêu cầu đã đặt ra nhằm xác định sự phù hợp của mỗi đặc tính đó.

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

- + Đây có phải là thuốc cần kiểm tra hay không?
- + Có đảm bảo hoạt lực hay hàm lượng đã đăng ký và được duyệt?
- + Có đạt độ tinh khiết theo yêu cầu không?
- + Có bị phân huỷ hay biến chất 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 được dùng 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 quy định: Tất cả các thuốc và nguyên liệu làm thuốc đều 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 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*

Có nhiều yếu tố, trong đó 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 qui 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 đảm bảo 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 (thuốc kém chất lượng)*: Là thuốc không đáp ứng ít nhất một chỉ tiêu chất lượng bất kỳ trong tiêu chuẩn đã đăng ký. Thuốc không đạt tiêu chuẩn là loại thuốc kém chất lượng.

- *Thuốc giả*: Theo qui 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 dược chất, hoặc được đóng gói trong các bao bì giả mạo. Như vậy, có thể nói thuốc giả là những sản phẩm 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 được. 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, nên thuốc tự biến chất.
- + Do đồ bao gói không đạt tiêu chuẩn nên đã đưa tạp chất vào thuốc.
- + Do hạn dùng (tuổi thọ) đã hết.
- + Do nguyên phụ liệu không đạt tiêu chuẩn.
- + Do tác động của môi trường: Nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng...

## **2. 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 ba phần: Hệ thống quản lý chất lượng thuốc, hệ thống kiểm tra chất lượng thuốc, hệ thống thanh tra Dược.

### **2.1. Hệ thống quản lý chất lượng thuốc**

#### **2.1.1. 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 thực hiện theo 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.
- Chỉ đạo, giám sát hệ thống KTCL thuốc trên toàn quốc.
- Kiểm tra và cấp giấy chứng nhận cơ sở đạt GMP, GLP.
- Cấp số đăng ký thuốc.
- Tổ chức và hướng dẫn nghiệp vụ cho cán bộ quản lý chất lượng thuốc của ngành Y tế.

- Phối hợp với thanh tra Bộ y tế thực hiện chức năng thanh kiểm tra nhà nước về chất lượng thuốc và xử lý vi phạm về chất lượng thuốc theo thẩm quyền.

### *2.1.2. 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 thuốc ở địa phương (thường ủy 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 ở địa phương.

- Thực hiện chức năng thanh tra, kiểm tra nhà nước về chất lượng thuốc và xử lý vi phạm về chất lượng thuốc trong phạm vi địa phương

## **2.2. Hệ thống kiểm tra chất lượng thuốc**

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

Ở Trung ương là Viện kiểm nghiệm trung ương (ở Hà Nội) và Phân viện kiểm nghiệm thành phố 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 VN 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 VN.

- Phát hành chất chuẩn chất đối chiếu dùng trong kiểm nghiệm thuốc.  
- 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 KN.  
- Tư vấn về chính sách chất lượng thuốc quốc gia.  
- Xây dựng các tiêu chuẩn cho phòng kiểm nghiệm thuốc và kiểm tra công nhận các phòng KN thuốc trong cả nước.  
- Kiểm tra việc KN thuốc trên toàn quốc

Ở tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương là Trung tâm kiểm nghiệm dược phẩm, mỹ phẩm - trực thuộc Sở y tế có nhiệm vụ như Viện Kiểm nghiệm trong phạm vi tỉnh thành phố.

### *2.2.2. 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, kinh doanh, bệnh viện mà lập phòng kiểm nghiệm, phòng KCS hay tổ kiểm nghiệm để tự kiểm tra chất lượng thuốc tại cơ sở mình.

- Với cơ sở sản xuất: bắt buộc phải có bộ phận tự kiểm tra chất lượng.  
- Với cơ sở bảo quản, phân phối 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.

- Với bệnh viện tùy quy mô lớn nhỏ mà 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.

### **2.3. Hệ thống thanh tra được**

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 tới địa phương.

TaiLieu.vn

## **BÀI 2. CÔNG TÁC TIÊU CHUẨN HÓA**

### **MỤC TIÊU**

- 1. Giải thích được các khái niệm tiêu chuẩn, tiêu chuẩn hóa, chất lượng sản phẩm, tiêu chuẩn của một thuốc.*
- 2. Phân tích được nội dung chính của một tiêu chuẩn về thuốc, phương pháp xây dựng tiêu chuẩn về yêu cầu kỹ thuật và phương pháp thử.*
- 3. Phân tích được công tác áp dụng tiêu chuẩn trong thực tế.*
- 4. Sử dụng được Dược điển Việt Nam trong quá trình học tập và hoạt động nghề nghiệp.*
- 5. Phát huy năng lực cá nhân và phối hợp làm việc nhóm trong quá trình học tập và kiểm tra chất lượng thuốc.*

### **NỘI DUNG**

#### **1. Khái niệm**

##### **1.1. Một số định nghĩa**

- *Tiêu chuẩn hóa* là một lĩnh vực hoạt động bao gồm 2 nội dung: Xây dựng 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 xã hội.

- *Tiêu chuẩn* là những quy định thống nhất và hợp lý được trình bày dưới dạng 1 văn bản hoặc 1 thể thức nhất định do một cơ quan có thẩm quyền ban hành để 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 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.

##### **1.2. Đối tượng của công tác tiêu chuẩn hóa**

Bao gồm rất rộng, hầu hết 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 sản 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.

### ***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 một 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) phải thể hiện mức chất lượng của thuốc, bao gồm các phần:

- Tiêu đề: Nêu rõ tên nguyên liệu hoặc tên 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.

### ***1.4. Các cấp tiêu chuẩn về thuốc***

Trước đây có 3 cấp:

- 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 (TC hoặc TCZ): 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 hai cấp tiêu chuẩn là: tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam và tiêu chuẩn cơ sở (theo quyết định số 2412/1998/QĐ-BYT ngày 15/09/1998).*

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. 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 tiêu chuẩn do các cơ sở sản xuất biên soạn và được cấp có thẩm quyền phê duyệt.

### **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 (ví dụ sửa đổi hoặc đề xuất các qui định kỹ thuật, qui chế thủ tục trong tiến hành sản xuất theo GMP...). Thông qua dự thảo cơ sở.

- Hoàn thành dự thảo tiêu chuẩn sau khi tiến hành các việc: Lấy ý kiến góp ý (cần thì 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. 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 hết 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 mức độ tinh khiết và hàm lượng). Chỉ tiêu phản ánh về mức độ tin cậy và an toàn (độ độc, độ bền, hạn dùng...). Tiêu chuẩn về tâm sinh lý (dạng thuốc-quá 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:**

- 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: Phải ghi rõ về tính chất cảm quan, hình thức, mức độ tinh khiết như (hình dạng, thể chất, màu sắc, mùi vị, các đặc điểm nổi bật, 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 phù hợp, không quá nhiều hoặc quá ít nhưng nói lên đủ đặc trưng chất lượng của 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 (ví dụ: nếu là thuốc viên, khối lượng trung bình viên qui 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 qui 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.

## **2.3. Phương pháp xây dựng tiêu chuẩn về phương pháp thử**

### **2.3.1. 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 chất cần phân tích có mặt trong 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 về định lượng: Là các 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...

### **2.3.2. 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 chính xác, độ đúng, 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;  $\mu$ : giá trị thực).

Muốn có giá trị thực  $\mu$  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 đúng của phương pháp còn được biểu thị bằng tỷ lệ thu hồi  $\frac{\bar{x}}{\mu} \times 100\%$  ( $\mu$ : là hàm lượng chất chuẩn cho vào;  $\bar{x}$ : là hàm lượng xác định được). Tỷ lệ thu hồi càng cao (nhưng không được vượt quá 100%), độ đúng càng tốt.

+ 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:

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

(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 có 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. Tính chất tuyến tính được biểu thị bằng cách tính hệ số hồi qui theo phương pháp bình phương tối thiểu. Nếu hệ số này càng gần 1 thì hàm y càng tuyến tính.

- 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 được 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...).

### 2.3.3. 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.

## 3. Công tác áp dụng tiêu chuẩn trong thực tế

### 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: