

## **KỸ SƯ HẠNG III (CÔNG NGHỆ SINH HỌC)**

### **1. NGHỊ ĐỊNH SỐ 103/2016/NĐ-CP NGÀY 01/7/2016 QUY ĐỊNH VỀ BẢO ĐẢM AN TOÀN SINH HỌC TẠI PHÒNG XÉT NGHIỆM**

#### **Chương I**

#### **QUY ĐỊNH CHUNG**

##### **Điều 1. Phạm vi Điều chỉnh**

Nghị định này quy định về Điều kiện bảo đảm an toàn sinh học tại cơ sở có phòng xét nghiệm làm việc với vi sinh vật có nguy cơ gây bệnh truyền nhiễm cho người và các mẫu bệnh phẩm có khả năng chứa vi sinh vật có nguy cơ gây bệnh truyền nhiễm cho người của tổ chức, cá nhân (sau đây gọi tắt là cơ sở xét nghiệm), gồm: Phân loại vi sinh vật gây bệnh truyền nhiễm và cơ sở xét nghiệm theo cấp độ an toàn sinh học; Điều kiện bảo đảm an toàn sinh học tại cơ sở xét nghiệm; thẩm quyền, hồ sơ, thủ tục cấp mới, cấp lại, thu hồi Giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học và công bố cơ sở xét nghiệm đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học; kiểm tra an toàn sinh học; phòng ngừa, xử lý và khắc phục sự cố an toàn sinh học.

##### **Điều 2. Điều kiện hoạt động của cơ sở kinh doanh dịch vụ xét nghiệm vi sinh vật gây bệnh truyền nhiễm**

Cơ sở kinh doanh dịch vụ xét nghiệm vi sinh vật gây bệnh truyền nhiễm phải đáp ứng Điều kiện sau đây:

1. Được thành lập hợp pháp theo quy định của pháp luật.
2. Có phòng xét nghiệm đáp ứng các Điều kiện theo quy định của Nghị định này. Trường hợp cơ sở kinh doanh dịch vụ xét nghiệm vi sinh vật gây bệnh truyền nhiễm là cơ sở khám bệnh, chữa bệnh thì ngoài việc đáp ứng các Điều kiện theo quy định tại Nghị định này phải đáp ứng các quy định của Luật khám bệnh, chữa bệnh.

#### **Chương II**

#### **PHÂN LOẠI VI SINH VẬT VÀ CƠ SỞ XÉT NGHIỆM THEO CẤP ĐỘ AN TOÀN SINH HỌC**

##### **Điều 3. Phân loại các vi sinh vật theo nhóm nguy cơ**

1. Vi sinh vật là sinh vật có kích thước nhỏ không thể nhìn thấy bằng mắt thường mà chỉ nhìn thấy bằng kính hiển vi, bao gồm prion, vi rút, vi khuẩn, ký sinh trùng và vi nấm. Vi sinh vật có nguy cơ gây bệnh truyền nhiễm cho người được chia thành 04 nhóm:

a) Nhóm 1 là nhóm chưa hoặc ít có nguy cơ lây nhiễm cho cá thể và cộng đồng bao gồm các loại vi sinh vật chưa phát hiện thấy khả năng gây bệnh cho người;

b) Nhóm 2 là nhóm có nguy cơ lây nhiễm cho cá thể ở mức độ trung bình nhưng nguy cơ cho cộng đồng ở mức độ thấp bao gồm các loại vi sinh vật có khả năng gây bệnh nhưng ít gây bệnh nặng cho người, có khả năng lây truyền sang người và có biện pháp phòng, chống lây nhiễm, điều trị hiệu quả trong trường hợp mắc bệnh;

c) Nhóm 3 là nhóm có nguy cơ lây nhiễm cho cá thể cao nhưng nguy cơ cho cộng đồng ở mức độ trung bình bao gồm các loại vi sinh vật có khả năng gây bệnh nặng cho người, có khả năng lây truyền sang người và có biện pháp phòng, chống lây nhiễm, Điều trị hiệu quả trong trường hợp mắc bệnh;

d) Nhóm 4 là nhóm có nguy cơ lây nhiễm cho cá thể và cộng đồng ở mức độ cao bao gồm các loại vi sinh vật có khả năng gây bệnh nặng cho người, có khả năng lây truyền sang người và chưa có biện pháp phòng, chống lây nhiễm, Điều trị hiệu quả trong trường hợp mắc bệnh.

2. Bộ trưởng Bộ Y tế quy định danh Mục vi sinh vật gây bệnh truyền nhiễm theo nhóm nguy cơ.

#### **Điều 4. Phân loại cơ sở xét nghiệm theo cấp độ an toàn sinh học**

1. Cơ sở xét nghiệm được phân loại theo 04 cấp độ an toàn sinh học như sau:

a) Cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp I được thực hiện xét nghiệm đối với các loại vi sinh vật thuộc nhóm 1 quy định tại Điểm a Khoản 1 Điều 3 Nghị định này và các sản phẩm từ vi sinh vật thuộc nhóm khác nhưng đã được xử lý và không còn khả năng gây bệnh;

b) Cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp II được thực hiện xét nghiệm đối với các loại vi sinh vật thuộc nhóm 1 và nhóm 2 quy định tại Điểm a, Điểm b Khoản 1 Điều 3 Nghị định này và các sản phẩm từ vi sinh vật thuộc nhóm 3, nhóm 4 nhưng đã được xử lý phù hợp với Điều kiện của cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp II;

c) Cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp III được thực hiện xét nghiệm đối với các loại vi sinh vật thuộc nhóm 1, nhóm 2 và nhóm 3 quy định tại Điểm a, Điểm b, Điểm c Khoản 1 Điều 3 Nghị định này và các sản phẩm từ vi sinh vật thuộc nhóm 4 nhưng đã được xử lý phù hợp với Điều kiện của cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp III;

d) Cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp IV được thực hiện xét nghiệm đối với các loại vi sinh vật thuộc 4 nhóm quy định tại Điều 3 Nghị định này.

2. Bộ trưởng Bộ Y tế quy định cấp độ an toàn sinh học phù hợp với kỹ thuật xét nghiệm.

### **Chương III**

#### **ĐIỀU KIỆN BẢO ĐẢM AN TOÀN SINH HỌC TẠI CƠ SỞ XÉT NGHIỆM**

##### **Điều 5. Điều kiện của cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp I**

Khu vực phòng xét nghiệm làm việc với vi sinh vật có nguy cơ gây bệnh truyền nhiễm cho người và các mẫu bệnh phẩm có khả năng chứa vi sinh vật có nguy cơ gây bệnh truyền nhiễm cho người (sau đây gọi tắt là khu vực xét nghiệm) phải đáp ứng các Điều kiện sau:

1. Điều kiện về cơ sở vật chất:

- a) Sàn, tường, bàn xét nghiệm phải bằng phẳng, không thấm nước, chịu được nhiệt và các loại hóa chất ăn mòn và dễ cọ rửa vệ sinh;
- b) Có bồn nước rửa tay, dụng cụ rửa mắt khăn cấp, hộp sơ cứu;
- c) Có điện với hệ thống điện tiếp đất và có nguồn điện dự phòng;
- d) Có nước sạch, đường ống cấp nước trực tiếp cho khu vực xét nghiệm phải có thiết bị chống chảy ngược để bảo vệ hệ thống nước công cộng;
- đ) Có các thiết bị phòng, chống cháy nổ;
- e) Có đủ ánh sáng để thực hiện xét nghiệm.

2. Điều kiện về trang thiết bị:

- a) Các thiết bị xét nghiệm phù hợp với kỹ thuật và mẫu bệnh phẩm hoặc vi sinh vật được xét nghiệm;
- b) Có các bao bì, dụng cụ, thiết bị lưu chứa chất thải y tế theo quy định;
- c) Có thiết bị để khử trùng dụng cụ và bệnh phẩm;
- d) Các trang thiết bị bảo hộ cá nhân phù hợp với loại kỹ thuật xét nghiệm thực hiện tại cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp I.

3. Điều kiện về nhân sự:

- a) Số lượng nhân viên: Có ít nhất 02 nhân viên xét nghiệm. Nhân viên trực tiếp thực hiện xét nghiệm vi sinh vật (sau đây gọi tắt là nhân viên xét nghiệm) phải có văn bằng, chứng chỉ đào tạo phù hợp với loại hình xét nghiệm mà cơ sở đó thực hiện;
- b) Cơ sở có phòng xét nghiệm phải phân công người chịu trách nhiệm về an toàn sinh học;
- c) Nhân viên xét nghiệm, người chịu trách nhiệm về an toàn sinh học phải được tập huấn về an toàn sinh học từ cấp I trở lên;
- d) Những người khác làm việc trong khu vực xét nghiệm phải được hướng dẫn về an toàn sinh học phù hợp với công việc.

4. Điều kiện về quy định thực hành:

- a) Có quy định ra vào khu vực xét nghiệm;
- b) Có quy định chế độ báo cáo;
- c) Có quy trình lưu trữ hồ sơ;

d) Có quy trình xét nghiệm phù hợp với kỹ thuật và mẫu bệnh phẩm hoặc vi sinh vật được xét nghiệm;

đ) Có hướng dẫn sử dụng các trang thiết bị phục vụ hoạt động xét nghiệm;

e) Có quy trình về khử nhiễm và xử lý chất thải;

g) Có quy định giám sát sức khỏe và y tế.

## **Điều 6. Điều kiện của cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp II**

Khu vực xét nghiệm phải đáp ứng các Điều kiện sau:

1. Điều kiện về cơ sở vật chất:

a) Các Điều kiện quy định tại Khoản 1 Điều 5 Nghị định này;

b) Có hệ thống thu gom, xử lý hoặc trang thiết bị xử lý nước thải. Đối với cơ sở xét nghiệm đang hoạt động trước ngày Nghị định này có hiệu lực thi hành phải có kết quả xét nghiệm nước thải đạt quy chuẩn kỹ thuật quốc gia về môi trường trước khi thải vào nơi chứa nước thải chung;

c) Phải riêng biệt với các phòng khác của cơ sở xét nghiệm;

d) Có biển báo nguy hiểm sinh học trên cửa ra vào của khu vực xét nghiệm theo Mẫu số 01 tại Phụ lục ban hành kèm theo Nghị định này.

2. Điều kiện về trang thiết bị:

a) Các Điều kiện về trang thiết bị quy định tại Điểm a, Điểm b Khoản 2 Điều 5 Nghị định này;

b) Có tủ an toàn sinh học;

c) Có thiết bị hấp chất thải y tế lây nhiễm hoặc thiết bị khử khuẩn;

d) Các trang thiết bị bảo hộ cá nhân phù hợp với loại kỹ thuật xét nghiệm thực hiện tại cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp II.

3. Điều kiện về nhân sự:

a) Các Điều kiện quy định tại Điểm a, Điểm b và Điểm d Khoản 3 Điều 5 của Nghị định này;

b) Nhân viên xét nghiệm, người chịu trách nhiệm về an toàn sinh học phải được tập huấn về an toàn sinh học từ cấp II trở lên.

4. Điều kiện về quy định thực hành:

a) Các quy định theo Khoản 4 Điều 5 Nghị định này;

b) Có kế hoạch đào tạo, tập huấn nhân viên làm việc tại khu vực xét nghiệm;

c) Có quy định lưu giữ, bảo quản mẫu bệnh phẩm, tác nhân gây bệnh truyền nhiễm tại cơ sở xét nghiệm;

d) Có kế hoạch đánh giá nguy cơ xảy ra sự cố an toàn sinh học tại cơ sở xét nghiệm và xây dựng kế hoạch phòng ngừa, xử lý sự cố an toàn sinh học.

## **Điều 7. Điều kiện của cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp III**

Khu vực xét nghiệm phải đáp ứng các Điều kiện sau:

1. Điều kiện về cơ sở vật chất:

- a) Có phòng thực hiện xét nghiệm và phòng đệm;
- b) Các Điều kiện quy định tại Điểm a, Điểm b và Điểm d Khoản 1 Điều 6 Nghị định này;
- c) Riêng biệt với các phòng xét nghiệm và khu vực khác của cơ sở xét nghiệm;
- đ) Phòng xét nghiệm phải kín để bảo đảm tiệt trùng;
- đ) Cửa sổ và cửa ra vào phải sử dụng vật liệu chống cháy và chịu lực;
- e) Hệ thống cửa ra vào khu vực xét nghiệm phải bảo đảm trong Điều kiện bình thường chỉ mở được cửa phòng đệm hoặc cửa khu vực xét nghiệm trong một thời Điểm;
- g) Phòng xét nghiệm có ô kính trong suốt hoặc thiết bị quan sát bên trong khu vực xét nghiệm từ bên ngoài;
- h) Hệ thống thông khí phải thiết kế theo nguyên tắc một chiều; không khí ra khỏi khu vực xét nghiệm phải qua bộ lọc không khí hiệu suất lọc cao;
- i) Có hệ thống báo động khi áp suất của khu vực xét nghiệm không đạt chuẩn; áp suất khu vực xét nghiệm luôn thấp hơn so với bên ngoài khi khu vực xét nghiệm hoạt động bình thường;
- k) Tần suất trao đổi không khí của khu vực xét nghiệm ít nhất là 6 lần/giờ;
- l) Hệ thống cấp khí chỉ hoạt động được khi hệ thống thoát khí đã hoạt động và tự động dừng lại khi hệ thống thoát khí ngừng hoạt động;
- m) Có thiết bị tắm, rửa trong trường hợp khẩn cấp tại khu vực xét nghiệm;
- n) Phòng xét nghiệm có hệ thống liên lạc hai chiều và hệ thống cảnh báo.

2. Điều kiện về trang thiết bị:

- a) Các Điều kiện về trang thiết bị quy định tại Điểm a và Điểm b Khoản 2 Điều 5 Nghị định này;
- b) Có tủ an toàn sinh học cấp II trở lên;
- c) Có thiết bị hấp chất thải y tế lây nhiễm hoặc thiết bị khử khuẩn đặt trong khu vực xét nghiệm;
- d) Các trang thiết bị bảo hộ cá nhân phù hợp với loại kỹ thuật xét nghiệm thực hiện tại khu vực xét nghiệm an toàn sinh học cấp III.

3. Điều kiện về nhân sự:

- a) Số lượng nhân viên: ít nhất 02 nhân viên xét nghiệm và 01 nhân viên kỹ thuật vận hành phòng xét nghiệm. Các nhân viên xét nghiệm phải có văn

bằng, chứng chỉ đào tạo phù hợp với loại hình xét nghiệm, nhân viên kỹ thuật vận hành phải có chứng chỉ đào tạo phù hợp với công việc vận hành khu vực xét nghiệm;

b) Điều kiện quy định tại Điểm b Khoản 3 Điều 5 Nghị định này;

c) Nhân viên xét nghiệm, nhân viên kỹ thuật vận hành khu vực xét nghiệm và người chịu trách nhiệm về an toàn sinh học phải được tập huấn về an toàn sinh học từ cấp III trở lên.

4. Điều kiện về quy định thực hành:

a) Có các quy định theo Khoản 4 Điều 6 Nghị định này;

b) Có quy trình khử trùng vật liệu, dụng cụ, thiết bị, chất lây nhiễm trước khi mang ra khỏi khu vực xét nghiệm;

c) Có quy trình tiệt trùng khu vực xét nghiệm;

d) Có quy trình xử lý tình huống khẩn cấp trong khu vực xét nghiệm;

đ) Có kế hoạch phòng ngừa, phương án khắc phục và xử lý sự cố an toàn sinh học.

#### **Điều 8. Điều kiện của cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp IV**

1. Điều kiện về cơ sở vật chất:

a) Các Điều kiện quy định tại các Điểm: a, b, d, đ, e, g và Điểm h Khoản 1 Điều 7 Nghị định này;

b) Có phòng thay đồ giữa phòng đệm và khu vực xét nghiệm;

c) Có hệ thống thông khí không tuần hoàn riêng cho tủ an toàn sinh học cấp III;

d) Có hệ thống cung cấp khí độc lập cho bộ quần áo bảo hộ có khả năng cung cấp thêm 100% lượng khí trong trường hợp xảy ra sự cố về an toàn sinh học;

đ) Phải đảm bảo riêng biệt, được bảo vệ an toàn và an ninh;

e) Phải có hộp vận chuyển để vận chuyển vật liệu lây nhiễm ra, vào khu vực xét nghiệm;

g) Không khí cấp và thải từ khu vực xét nghiệm phải được lọc bằng bộ lọc không khí hiệu suất lọc cao.

2. Điều kiện về trang thiết bị:

a) Các Điều kiện về trang thiết bị quy định tại Điểm a và Điểm b Khoản 2 Điều 5 Nghị định này;

b) Có tủ an toàn sinh học cấp III trở lên;

c) Có thiết bị hấp chất thải y tế lây nhiễm hai cửa;

d) Các trang thiết bị bảo hộ cá nhân phù hợp với loại kỹ thuật xét nghiệm thực hiện tại cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp IV.

3. Điều kiện về nhân sự:

a) Các Điều kiện về nhân sự quy định tại Điểm a và Điểm b Khoản 3 Điều 7 Nghị định này;

b) Nhân viên xét nghiệm, nhân viên kỹ thuật vận hành khu vực xét nghiệm, và người chịu trách nhiệm về an toàn sinh học phải được tập huấn về an toàn sinh học cấp IV.

4. Điều kiện về quy định thực hành:

a) Các quy định theo Khoản 4 Điều 7 của Nghị định này;

b) Có quy trình vận chuyển vật liệu và dụng cụ ra, vào khu vực xét nghiệm qua hộp vận chuyển hoặc thiết bị hấp chất thải y tế lây nhiễm hai cửa;

c) Có quy trình bảo đảm an ninh khu vực xét nghiệm.

### **Điều 9. Quy định về thực hành trong cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học**

1. Cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp I, cấp II, cấp III, cấp IV phải tuân thủ các Điều kiện về cơ sở vật chất, trang thiết bị, nhân sự và thực hành; bảo trì, bảo dưỡng, hiệu chuẩn thiết bị xét nghiệm; giám sát việc thực hành trong xét nghiệm.

2. Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành hướng dẫn về thực hành bảo đảm an toàn sinh học trong phòng xét nghiệm.

## **Chương IV**

### **THẨM QUYỀN, HỒ SƠ, THỦ TỤC CẤP MỚI, CẤP LẠI, TỰ CÔNG BỐ VÀ THU HỒI GIẤY CHỨNG NHẬN CƠ SỞ XÉT NGHIỆM ĐẠT TIÊU CHUẨN AN TOÀN SINH HỌC**

**Điều 10. Thẩm quyền cấp mới, cấp lại, tự công bố và thu hồi Giấy chứng nhận cơ sở xét nghiệm đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học**

1. Bộ trưởng Bộ Y tế thẩm định, cấp mới, cấp lại và thu hồi Giấy chứng nhận cơ sở xét nghiệm đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học đối với các cơ sở xét nghiệm cấp III và cấp IV (sau đây gọi tắt là Giấy chứng nhận an toàn sinh học), trừ các cơ sở xét nghiệm thuộc thẩm quyền quản lý của Bộ Quốc phòng.

2. Bộ trưởng Bộ Quốc phòng căn cứ các quy định của Nghị định này để tổ chức thực hiện việc thẩm định, cấp mới, cấp lại và thu hồi Giấy chứng nhận an toàn sinh học cho các cơ sở xét nghiệm thuộc thẩm quyền quản lý.

3. Cơ sở xét nghiệm tự công bố đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học cấp I và cấp II. Trên cơ sở văn bản tự công bố của cơ sở, Sở Y tế đăng tải trên trang thông tin điện tử danh sách các cơ sở xét nghiệm đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học cấp I và cấp II.

## **Điều 11. Hồ sơ đề nghị cấp mới, cấp lại Giấy chứng nhận an toàn sinh học**

1. Hồ sơ đề nghị cấp mới Giấy chứng nhận an toàn sinh học:

a) Đơn đề nghị cấp Giấy chứng nhận an toàn sinh học theo Mẫu số 02 tại Phụ lục ban hành kèm theo Nghị định này;

b) Bản kê khai nhân sự theo Mẫu số 03 tại Phụ lục ban hành kèm theo Nghị định này và kèm theo hồ sơ cá nhân của từng nhân viên bao gồm bản sao có chứng thực quyết định tuyển dụng hoặc hợp đồng lao động và các văn bằng, chứng chỉ, chứng nhận của các nhân viên cơ sở xét nghiệm;

c) Bản kê khai trang thiết bị theo Mẫu số 04 tại Phụ lục ban hành kèm theo Nghị định này;

d) Sơ đồ mặt bằng của cơ sở xét nghiệm, gồm: Khu vực xét nghiệm; hệ thống cửa sổ, cửa ra vào; hệ thống điện; hệ thống cấp thoát nước; bố trí các thiết bị phòng, chống cháy nổ;

đ) Bản sao có chứng thực các giấy tờ chứng minh việc thành lập và hoạt động của cơ sở xét nghiệm theo quy định của pháp luật;

e) Sơ đồ hệ thống thu gom, xử lý hoặc hồ sơ trang thiết bị xử lý nước thải.

Đối với cơ sở xét nghiệm đang hoạt động trước ngày Nghị định này có hiệu lực thi hành phải có kết quả xét nghiệm nước thải đạt quy chuẩn kỹ thuật quốc gia về môi trường trước khi thải vào nơi chứa nước thải chung;

g) Báo cáo bảo trì, bảo dưỡng đối với các thiết bị xét nghiệm đối với cơ sở xét nghiệm đang hoạt động trước ngày Nghị định này có hiệu lực thi hành;

h) Bản thiết kế kèm theo bản mô tả quy cách chất lượng của vật liệu thiết kế đối với từng loại thiết bị sử dụng trong hệ thống thông khí;

i) Phương án phòng ngừa, xử lý sự cố an toàn sinh học.

2. Hồ sơ đề nghị cấp lại với trường hợp Giấy chứng nhận an toàn sinh học hết thời hạn:

a) Đơn đề nghị cấp lại Giấy chứng nhận an toàn sinh học theo Mẫu số 05 tại Phụ lục ban hành kèm theo Nghị định này;

b) Bản sao Giấy chứng nhận an toàn sinh học đã được cấp;

c) Báo cáo về các thay đổi liên quan đến nhân sự (nếu có) kèm theo các giấy tờ quy định tại Điểm b Khoản 1 Điều này;

d) Báo cáo về các thay đổi liên quan đến trang thiết bị: Ghi rõ tên thiết bị, số lượng, tình trạng thiết bị mới được bổ sung hoặc thay thế theo quy định tại Điểm c Khoản 1 Điều này;

đ) Báo cáo về các thay đổi liên quan đến cơ sở vật chất kèm theo bản mô tả quy cách chất lượng của vật liệu thiết kế đối với từng loại thiết bị thay thế;



e) Báo cáo về các sự cố an toàn sinh học đã xảy ra (nếu có). Nội dung báo cáo phải nêu rõ thời gian xảy ra sự cố, mức độ của sự cố, các biện pháp đã áp dụng để xử lý, khắc phục sự cố an toàn sinh học.

3. Hồ sơ đề nghị cấp lại đối với trường hợp Giấy chứng nhận an toàn sinh học bị hỏng, bị mất: Đơn đề nghị cấp lại Giấy chứng nhận an toàn sinh học theo Mẫu số 05 tại Phụ lục ban hành kèm theo Nghị định này.

4. Hồ sơ đề nghị cấp lại Giấy chứng nhận an toàn sinh học do thay đổi tên của cơ sở xét nghiệm:

a) Đơn đề nghị cấp lại Giấy chứng nhận an toàn sinh học theo Mẫu số 05 tại Phụ lục ban hành kèm theo Nghị định này;

b) Giấy chứng nhận an toàn sinh học đã được cấp;

c) Các giấy tờ chứng minh việc thay đổi tên của cơ sở xét nghiệm: Bản sao có chứng thực quyết định thành lập đối với cơ sở y tế nhà nước hoặc bản sao có chứng thực Giấy chứng nhận đăng ký kinh doanh đối với cơ sở y tế tư nhân hoặc Giấy chứng nhận đầu tư đối với cơ sở y tế có vốn đầu tư nước ngoài.

## **Điều 12. Quy trình, thủ tục cấp mới, cấp lại Giấy chứng nhận an toàn sinh học**

1. Bộ trưởng Bộ Y tế thành lập đoàn thẩm định, cấp mới, cấp lại Giấy chứng nhận an toàn sinh học với thành phần bao gồm đại diện các đơn vị liên quan, các chuyên gia và chỉ định đơn vị thường trực đoàn thẩm định (sau đây gọi tắt là đơn vị thường trực).

2. Quy trình, thủ tục cấp mới Giấy chứng nhận an toàn sinh học:

a) Cơ sở có phòng xét nghiệm gửi hồ sơ về đơn vị thường trực;

b) Khi nhận hồ sơ hợp lệ, đơn vị thường trực gửi cho cơ sở đề nghị cấp Giấy chứng nhận an toàn sinh học phiếu tiếp nhận hồ sơ theo Mẫu số 06 tại Phụ lục ban hành kèm theo Nghị định này;

c) Trong thời hạn 10 ngày, kể từ ngày tiếp nhận hồ sơ, đơn vị thường trực phải tiến hành thẩm định hồ sơ. Thẩm định hồ sơ bao gồm: Kiểm tra các Điều kiện về cơ sở vật chất, trang thiết bị, tổ chức nhân sự, quy định thực hành của cơ sở xét nghiệm đề nghị cấp Giấy chứng nhận an toàn sinh học;

d) Trường hợp hồ sơ chưa đầy đủ thì trong thời hạn 05 ngày làm việc, kể từ ngày hồ sơ được thẩm định, đơn vị thường trực phải thông báo bằng văn bản cho cơ sở đề nghị cấp giấy chứng nhận để hoàn chỉnh hồ sơ. Văn bản thông báo phải nêu cụ thể những nội dung cần bổ sung, nội dung cần sửa đổi;

đ) Trường hợp hồ sơ đầy đủ thì đơn vị thường trực phải tổ chức thẩm định tại cơ sở xét nghiệm trong thời hạn 10 ngày, kể từ ngày hồ sơ được thẩm định;

e) Trường hợp cơ sở xét nghiệm đáp ứng đầy đủ các Điều kiện theo biên bản thẩm định, đơn vị thường trực báo cáo Bộ trưởng Bộ Y tế cấp Giấy chứng

nhận an toàn sinh học trong thời hạn 07 ngày làm việc, kể từ ngày thẩm định tại phòng xét nghiệm;

g) Trường hợp cơ sở xét nghiệm chưa đáp ứng đầy đủ các Điều kiện theo biên bản thẩm định, đơn vị thường trực phải thông báo bằng văn bản cho cơ sở đề nghị cấp giấy chứng nhận trong vòng 07 ngày làm việc, kể từ ngày thẩm định tại phòng xét nghiệm.

### 3. Quy trình, thủ tục cấp lại Giấy chứng nhận an toàn sinh học:

a) Cơ sở xét nghiệm phải gửi hồ sơ về đơn vị thường trực chậm nhất là 60 ngày, trước khi Giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học hết hiệu lực. Trường hợp quá thời hạn trên mà chưa nộp hồ sơ đề nghị cấp lại Giấy chứng nhận an toàn sinh học thì phải thực hiện theo thủ tục cấp mới Giấy chứng nhận an toàn sinh học;

b) Khi nhận hồ sơ hợp lệ, đơn vị thường trực gửi cho cơ sở đề nghị cấp Giấy chứng nhận an toàn sinh học phiếu tiếp nhận hồ sơ theo Mẫu số 06 tại Phụ lục ban hành kèm theo Nghị định này;

c) Trong thời gian 10 ngày, kể từ ngày tiếp nhận hồ sơ, đơn vị thường trực phải tiến hành thẩm định hồ sơ và kiểm tra hồ sơ thẩm định đã cấp Giấy chứng nhận an toàn sinh học trước đó;

d) Trường hợp hồ sơ chưa đầy đủ thì trong thời gian 05 ngày làm việc, kể từ ngày thẩm định hồ sơ, đơn vị thường trực phải thông báo bằng văn bản cho cơ sở đề nghị cấp Giấy chứng nhận an toàn sinh học để hoàn chỉnh hồ sơ. Văn bản thông báo phải nêu cụ thể những nội dung cần bổ sung, nội dung cần sửa đổi;

đ) Trong trường hợp cần thiết thì tiến hành thẩm định tại phòng xét nghiệm trong vòng 10 ngày, kể từ ngày thẩm định hồ sơ. Trường hợp hồ sơ đầy đủ và không thẩm định tại cơ sở xét nghiệm thì phải cấp lại Giấy chứng nhận an toàn sinh học trong vòng 10 ngày, kể từ ngày thẩm định hồ sơ.

4. Mỗi cơ sở xét nghiệm chỉ được cấp 01 Giấy chứng nhận an toàn sinh học theo Mẫu số 07 tại Phụ lục ban hành kèm theo Nghị định này.

5. Sau khi cấp Giấy chứng nhận an toàn sinh học: Bộ Y tế gửi văn bản thông báo cho Ủy ban nhân dân tỉnh và Sở Y tế nơi cơ sở xét nghiệm đã được cấp Giấy chứng nhận an toàn sinh học đặt trụ sở, trong thời hạn không quá 15 ngày, kể từ ngày cấp mới, cấp lại Giấy chứng nhận an toàn sinh học.

6. Giấy chứng nhận an toàn sinh học của phòng xét nghiệm có thời hạn 01 năm kể từ ngày cấp.

7. Cơ quan có thẩm quyền cấp mới, cấp lại Giấy chứng nhận an toàn sinh học theo quy định tại Điều 10 tổ chức thu phí thẩm định cấp Giấy chứng nhận phòng xét nghiệm an toàn sinh học theo quy định của pháp luật về phí, lệ phí.

**Điều 13. Quy trình, thủ tục công bố cơ sở xét nghiệm đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học**

1. Người đại diện theo pháp luật của cơ sở xét nghiệm gửi bản tự công bố đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học theo Mẫu số 08 tại Phụ lục ban hành kèm theo Nghị định này về Sở Y tế để tổng hợp, quản lý.

2. Các cơ sở xét nghiệm được tiến hành xét nghiệm trong phạm vi chuyên môn sau khi tự công bố đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học.

3. Trong thời hạn 03 ngày làm việc, kể từ ngày nhận được bản tự công bố đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học, Sở Y tế phải đăng tải danh sách cơ sở đã tự công bố đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học trên Trang thông tin điện tử của Sở Y tế.

4. Trong quá trình thanh tra, kiểm tra Điều kiện bảo đảm an toàn sinh học các cơ sở có tên trong danh sách quy định tại Khoản 2 Điều này, nếu không tuân thủ các Điều kiện quy định tại Điều 5, Điều 6 Nghị định này thì Sở Y tế rút tên cơ sở khỏi danh sách các cơ sở tự công bố đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học đã đăng trên Trang thông tin điện tử của Sở Y tế.

#### **Điều 14. Thu hồi Giấy chứng nhận an toàn sinh học**

1. Các trường hợp bị thu hồi Giấy chứng nhận an toàn sinh học:

a) Sau 06 tháng, kể từ ngày được cấp Giấy chứng nhận an toàn sinh học mà cơ sở xét nghiệm không hoạt động;

b) Cơ sở xét nghiệm bị phá sản hoặc giải thể hoặc sáp nhập;

c) Thay đổi vị trí của khu vực xét nghiệm.

2. Cơ quan có thẩm quyền cấp Giấy chứng nhận an toàn sinh học quyết định việc thu hồi Giấy chứng nhận an toàn sinh học thuộc một trong các trường hợp quy định tại Khoản 1 Điều này hoặc trên cơ sở kiến nghị của cơ quan thanh tra.

### **Chương V**

#### **KIỂM TRA AN TOÀN SINH HỌC**

##### **Điều 15. Nội dung kiểm tra an toàn sinh học**

1. Kiểm tra các Điều kiện bảo đảm an toàn sinh học theo quy định tại Chương III của Nghị định này.

2. Kiểm tra việc tuân thủ các quy định về thực hành an toàn sinh học trong phòng xét nghiệm.

##### **Điều 16. Trách nhiệm của cơ sở xét nghiệm**

Cơ sở xét nghiệm có trách nhiệm xây dựng và tổ chức thực hiện Quy chế tự kiểm tra an toàn sinh học bao gồm: Các nội dung kiểm tra cụ thể theo quy định tại Điều 15 Nghị định này phù hợp với đặc thù của cơ sở xét nghiệm, trình tự kiểm tra và thời gian kiểm tra.

##### **Điều 17. Trách nhiệm của cơ quan quản lý về y tế**

1. Bộ Y tế kiểm tra định kỳ hoặc đột xuất tiến hành thanh tra cơ sở xét nghiệm đã được cấp Giấy chứng nhận an toàn sinh học cấp III, cấp IV và cơ sở

xét nghiệm đã tự công bố đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học cấp I, cấp II trên phạm vi toàn quốc.

2. Sở Y tế tối thiểu 03 năm một lần kiểm tra, thanh tra cơ sở xét nghiệm đã được cấp Giấy chứng nhận an toàn sinh học và đã tự công bố đạt tiêu chuẩn an toàn sinh học trên địa bàn quản lý.

3. Trong quá trình kiểm tra, thanh tra phát hiện phòng xét nghiệm an toàn sinh học không bảo đảm các Điều kiện theo quy định của Nghị định này phải tiến hành xử lý hoặc kiến nghị cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền xử lý theo quy định của pháp luật.

## **Chương VI**

### **PHÒNG NGỪA, XỬ LÝ VÀ KHẮC PHỤC SỰ CỐ AN TOÀN SINH HỌC**

#### **Điều 18. Mức độ sự cố an toàn sinh học**

1. Sự cố an toàn sinh học là tình trạng có lỗi về thao tác kỹ thuật hoặc tính năng của thiết bị an toàn trong phòng xét nghiệm, gây ra rò rỉ, phát tán vi sinh vật trong phòng xét nghiệm hoặc từ phòng xét nghiệm ra bên ngoài.

2. Các mức độ sự cố an toàn sinh học bao gồm:

a) Sự cố an toàn sinh học mức độ ít nghiêm trọng là sự cố xảy ra trong phạm vi cơ sở xét nghiệm nhưng ít có nguy cơ làm lây nhiễm cho nhân viên xét nghiệm và cơ sở xét nghiệm có đủ khả năng để kiểm soát;

b) Sự cố an toàn sinh học mức độ nghiêm trọng là sự cố xảy ra trong phạm vi cơ sở xét nghiệm nhưng có nguy cơ cao làm lây nhiễm cho nhân viên xét nghiệm và cộng đồng hoặc sự cố mà cơ sở xét nghiệm không có đủ khả năng để kiểm soát.

#### **Điều 19. Phòng ngừa sự cố an toàn sinh học**

1. Cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học có trách nhiệm:

a) Đánh giá nguy cơ xảy ra sự cố an toàn sinh học tại cơ sở xét nghiệm;

b) Xây dựng kế hoạch phòng ngừa, phương án xử lý sự cố an toàn sinh học bao gồm các nội dung cơ bản sau: Xác định, khoanh vùng các Điểm có nguy cơ xảy ra sự cố an toàn sinh học tại cơ sở xét nghiệm; các biện pháp, trang thiết bị, nhân lực để xử lý và khắc phục sự cố; phương án phối hợp với các cơ quan có liên quan để ứng phó sự cố an toàn sinh học;

c) Đào tạo, tập huấn cho nhân viên của cơ sở xét nghiệm về các biện pháp phòng ngừa và khắc phục sự cố an toàn sinh học.

2. Hàng năm, cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp III và cấp IV phải tổ chức diễn tập phòng ngừa và khắc phục sự cố an toàn sinh học.

#### **Điều 20. Xử lý và khắc phục hậu quả sự cố an toàn sinh học**

1. Khi xảy ra sự cố an toàn sinh học, cơ sở xét nghiệm có trách nhiệm:

a) Khẩn trương huy động nhân lực, trang thiết bị để xử lý sự cố theo phương án phòng ngừa, xử lý sự cố an toàn sinh học quy định tại Điểm b Khoản 1 Điều 19 của Nghị định này;

b) Đối với sự cố an toàn sinh học ở mức độ ít nghiêm trọng, cơ sở xét nghiệm phải tiến hành lập biên bản về xử lý, khắc phục sự cố và lưu tại cơ sở;

c) Đối với sự cố an toàn sinh học ở mức độ nghiêm trọng, cơ sở xét nghiệm phải báo cáo sự cố và các biện pháp đã áp dụng để xử lý, khắc phục sự cố an toàn sinh học với Sở Y tế.

2. Sở Y tế có trách nhiệm chỉ đạo cơ quan chuyên môn nơi cơ sở xét nghiệm đặt trụ sở kiểm tra việc xử lý, khắc phục sự cố an toàn sinh học của cơ sở xét nghiệm.

3. Trường hợp vượt quá khả năng, Sở Y tế phải báo cáo Ủy ban nhân dân tỉnh để huy động nguồn lực tại địa phương hoặc đề nghị Bộ Y tế hỗ trợ cho công tác xử lý và khắc phục sự cố an toàn sinh học.

4. Trường hợp sự cố xảy ra tại cơ sở xét nghiệm an toàn sinh học cấp II, cấp III và cấp IV lan truyền rộng, ảnh hưởng lớn đến cộng đồng dân cư hoặc an ninh quốc gia thì việc xử lý, khắc phục sự cố thực hiện theo quy định tại Mục 2 Chương IV của Luật phòng, chống bệnh truyền nhiễm.

5. Sau khi đã xử lý và khắc phục hậu quả sự cố an toàn sinh học, cơ sở xét nghiệm phải tiến hành kiểm điểm, phân tích nguyên nhân xảy ra sự cố và sửa đổi, bổ sung kế hoạch phòng ngừa, xử lý sự cố an toàn sinh học.

## **2. THÔNG TƯ SỐ 37/2017/TT-BYT NGÀY 25/9/2017 QUY ĐỊNH VỀ THỰC HÀNH BẢO ĐẢM AN TOÀN SINH HỌC TRONG PHÒNG XÉT NGHIỆM**

### **Điều 1. Phạm vi điều chỉnh, đối tượng áp dụng**

Thông tư này quy định về thực hành bảo đảm an toàn sinh học trong phòng xét nghiệm làm việc với vi sinh vật có nguy cơ gây bệnh truyền nhiễm cho người và các mẫu bệnh phẩm có khả năng chứa vi sinh vật có nguy cơ gây bệnh truyền nhiễm cho người (sau đây gọi tắt là phòng xét nghiệm).

### **Điều 2. Giải thích từ ngữ**

Các từ ngữ dưới đây được hiểu như sau:

1. Khử nhiễm là quá trình làm sạch, khử trùng hoặc tiệt trùng để loại bỏ, tiêu diệt vi sinh vật; loại bỏ hay trung hòa những hóa chất nguy hiểm và chất phóng xạ.

2. Làm sạch là quá trình loại bỏ bụi, chất hữu cơ trong phòng xét nghiệm bằng cách quét, hút, lau khô bụi, rửa, lau chùi bằng nước, chất tẩy rửa và một số hóa chất làm sạch.

3. Khử trùng là quá trình sử dụng biện pháp vật lý hoặc hoá học để loại trừ hầu hết vi sinh vật nhưng chưa diệt được các loại bào tử.

4. Tiệt trùng là quá trình tiêu diệt tất cả các loại vi sinh vật bao gồm cả bào tử.

### **Điều 3. Quy định về thực hành bảo đảm an toàn sinh học tại phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp I**

1. Quy định vào, ra phòng xét nghiệm:

Người có trách nhiệm được phép vào, ra phòng xét nghiệm, những người khác khi ra, vào phòng xét nghiệm phải được sự đồng ý của người có thẩm quyền và được hướng dẫn, giám sát.

2. Quy định về bảo hộ cá nhân và giám sát sức khỏe:

a) Sử dụng quần, áo bảo hộ dài tay khi làm việc trong phòng xét nghiệm;

b) Quần áo bảo hộ sử dụng trong phòng xét nghiệm phải được để riêng biệt;

c) Không mặc quần áo bảo hộ sử dụng trong phòng xét nghiệm ra ngoài khu vực phòng xét nghiệm;

d) Sử dụng găng tay phù hợp trong quá trình làm việc có khả năng tiếp xúc với vi sinh vật có nguy cơ gây bệnh truyền nhiễm cho người hoặc các mẫu bệnh phẩm có khả năng chứa vi sinh vật có nguy cơ gây bệnh truyền nhiễm cho người; găng tay phải được đeo trùm ra ngoài áo bảo hộ;

đ) Thay găng tay khi bị nhiễm bẩn, bị rách hoặc trong trường hợp cần thiết; tháo bỏ găng tay sau khi thực hiện xét nghiệm và trước khi rời khỏi phòng

xét nghiệm; không dùng lại găng tay đã sử dụng; không sử dụng găng tay đang hoặc đã sử dụng trong phòng xét nghiệm khi đóng, mở cửa;

e) Sử dụng giày, dép kín mũi; không sử dụng giày gót nhọn trong phòng xét nghiệm;

g) Phòng xét nghiệm phải thực hiện giám sát về y tế đối với nhân viên phòng xét nghiệm theo quy định của Luật lao động số 10/2012/QH13 và Nghị định số 45/2013/NĐ-CP ngày 10 tháng 5 năm 2013 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều của Bộ luật Lao động về thời giờ làm việc, thời giờ nghỉ ngơi và an toàn lao động, vệ sinh lao động.

### 3. Quy định về khu vực làm việc và sử dụng trang thiết bị:

a) Ánh sáng tại khu vực xét nghiệm theo quy định tại Thông tư số 22/2016/TT-BYT ngày 30 tháng 6 năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy chuẩn kỹ thuật quốc gia về chiếu sáng - mức cho phép chiếu sáng nơi làm việc;

b) Có nước sạch cung cấp cho khu vực xét nghiệm theo quy định tại Thông tư số 05/2009/TT-BYT ngày 17 tháng 6 năm 2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế về quy chuẩn kỹ thuật quốc gia về chất lượng nước sinh hoạt;

c) Các thiết bị phòng xét nghiệm phải có đủ thông tin và được ghi nhãn, quản lý, sử dụng, kiểm định và hiệu chuẩn theo quy định tại Nghị định số 36/2016/NĐ-CP ngày 15 tháng 5 năm 2016 của Chính phủ về quản lý trang thiết bị y tế;

d) Khi lắp đặt và vận hành, các thiết bị phải bảo đảm các yêu cầu và thông số kỹ thuật của nhà sản xuất;

đ) Không sử dụng thiết bị phòng xét nghiệm vào mục đích khác.

### 4. Quy định về thực hiện các thao tác trong phòng xét nghiệm:

a) Rửa tay theo quy trình thường quy hoặc sát khuẩn nhanh trước và sau khi thực hiện xét nghiệm, sau khi tháo bỏ găng tay, trước khi rời khỏi phòng xét nghiệm;

b) Có và tuân thủ các quy trình xét nghiệm bảo đảm các thao tác được thực hiện theo cách làm giảm tối đa việc tạo các giọt bắn hoặc khí dung;

c) Đóng gói mẫu bệnh phẩm để vận chuyển ra khỏi cơ sở xét nghiệm theo quy định tại Thông tư số 43/2011/TT-BYT ngày 05 tháng 12 năm 2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định chế độ quản lý mẫu bệnh phẩm bệnh truyền nhiễm;

d) Không dùng bơm, kim tiêm để thay thế pipet hoặc vào bất kỳ mục đích khác ngoài mục đích tiêm, truyền hay hút dịch từ động vật thí nghiệm;

đ) Không ăn uống, hút thuốc, cạo râu, trang điểm trong phòng xét nghiệm; không mang đồ dùng cá nhân, thực phẩm vào phòng xét nghiệm; không đeo hay tháo kính áp tròng, sử dụng điện thoại khi đang thực hiện xét nghiệm.

5. Quy định về khử nhiễm, xử lý chất thải, phòng ngừa, xử lý và khắc phục sự cố an toàn sinh học:

- a) Có và tuân thủ quy trình về khử nhiễm và xử lý chất thải y tế;
- b) Phân loại, thu gom, lưu giữ, vận chuyển và xử lý chất thải theo quy định tại Thông tư liên tịch số 58/2015/TTLT-BYTBTNMT ngày 31 tháng 12 năm 2015 của Bộ Y tế và Bộ Tài nguyên và Môi trường quy định về quản lý chất thải y tế;
- c) Khử trùng bề mặt khu vực làm việc sau khi kết thúc thực hiện xét nghiệm hoặc khi tràn đổ mẫu bệnh phẩm chứa tác nhân gây bệnh;
- d) Tất cả thiết bị, dụng cụ phải được vệ sinh sạch sẽ, khử trùng trước khi bảo dưỡng, sửa chữa hoặc vận chuyển ra khỏi phòng xét nghiệm;
- đ) Có và tuân thủ quy trình đánh giá nguy cơ sinh học, xử lý sự cố trong đó quy định việc thực hiện báo cáo tất cả các sự cố xảy ra trong phòng xét nghiệm;
- e) Lưu hồ sơ sự cố và biện pháp xử lý sự cố ít nhất 3 năm.

#### **Điều 4. Quy định về thực hành bảo đảm an toàn sinh học tại phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp II**

##### **1. Quy định vào, ra phòng xét nghiệm:**

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp II phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 1 Điều 3 Thông tư này và có các biện pháp bảo đảm an ninh.

##### **2. Quy định về bảo hộ cá nhân và giám sát sức khỏe:**

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp II phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 2 Điều 3 Thông tư này và các quy định sau:

a) Sử dụng thiết bị bảo vệ mắt và mặt (khẩu trang, kính, mặt nạ) khi thực hiện thao tác có nguy cơ tạo giọt bắn, khí dung trong khi thực hiện xét nghiệm mà không sử dụng tủ an toàn sinh học, các thao tác có nguy cơ văng bắn hóa chất hoặc có nguy cơ tiếp xúc với nguồn tia cực tím;

b) Nhân viên thực hiện xét nghiệm phải được tiêm chủng hoặc sử dụng thuốc phòng bệnh liên quan tác nhân gây bệnh được thực hiện tại phòng xét nghiệm, trừ trường hợp tác nhân đó chưa có vắc xin hoặc thuốc phòng bệnh;

c) Nhân viên phòng xét nghiệm mang thai; mắc bệnh truyền nhiễm hoặc bị suy giảm miễn dịch; tai nạn ảnh hưởng đến khả năng vận động tay, chân, có vết thương hở phải thông báo cho người phụ trách phòng xét nghiệm để được phân công công việc thích hợp.

##### **3. Quy định về khu vực làm việc và sử dụng trang thiết bị:**

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp II phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 3 Điều 3 Thông tư này và các quy định sau:

a) Cửa phòng xét nghiệm phải luôn đóng khi thực hiện xét nghiệm;

b) Sử dụng thiết bị hấp chất thải y tế lây nhiễm và kiểm định định kỳ theo quy định tại Thông tư số 07/2014/TT-BLĐT BXH ngày 06 tháng 3 năm 2014



của Bộ trưởng Bộ Lao động - Thương binh và Xã hội về ban hành 27 quy trình kiểm định kỹ thuật an toàn đối với máy, thiết bị có yêu cầu nghiêm ngặt về an toàn lao động.

4. Quy định về thực hiện các thao tác trong phòng xét nghiệm:

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp II phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 4 Điều 3 Thông tư này và quy định sau:

Các thao tác kỹ thuật xét nghiệm có nguy cơ tạo giọt bắn và khí dung phải được thực hiện trong tủ an toàn sinh học trừ trường hợp thực hiện xét nghiệm bằng các thiết bị xét nghiệm chuyên dụng hoặc sử dụng thêm các biện pháp bảo vệ khác theo quy định tại Thông tư số 41/2016/TT-BYT ngày 14 tháng 11 năm 2016 của Bộ Y tế ban hành danh mục vi sinh vật gây bệnh truyền nhiễm theo nhóm nguy cơ và cấp độ an toàn sinh học phù hợp kỹ thuật xét nghiệm.

5. Quy định về khử nhiễm, xử lý chất thải, phòng ngừa, xử lý và khắc phục sự cố về an toàn sinh học:

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp II phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 5 Điều 3 Thông tư này và phải khử trùng hoặc tiệt trùng chất thải sử dụng trong quá trình xét nghiệm trước khi đưa vào hệ thống thu gom chất thải hoặc nơi lưu giữ tạm thời.

**Điều 5. Quy định về thực hành bảo đảm an toàn sinh học tại phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp III**

1. Quy định vào, ra phòng xét nghiệm:

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp III phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 1 Điều 4 Thông tư này và phải theo dõi, ghi chép việc vào, ra phòng xét nghiệm, bao gồm các thông tin sau: tên người và thời gian vào, ra phòng xét nghiệm.

2. Quy định về bảo hộ cá nhân và giám sát sức khỏe:

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp III phải đáp ứng đầy đủ quy định về bảo hộ cá nhân và giám sát sức khỏe theo quy định tại Khoản 2 Điều 4 Thông tư này và các quy định sau:

a) Sử dụng quần áo bảo hộ cá nhân đảm bảo che kín phía trước, mũ trùm đầu và bao giày hoặc sử dụng bộ quần áo bảo hộ che toàn bộ cơ thể;

b) Sử dụng 2 lớp găng tay khi thực hiện xét nghiệm;

c) Trang bị bảo hộ cá nhân sử dụng nhiều lần phải được khử trùng trước khi sử dụng lại, quần áo bảo hộ phải được khử trùng trước khi giặt.

3. Quy định về khu vực làm việc và sử dụng trang thiết bị:

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp III phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 3 Điều 4 Thông tư này và đáp ứng các quy định sau:

a) Có và tuân thủ quy trình theo dõi, ghi chép áp suất khi vào, ra khu vực phòng xét nghiệm;

b) Toàn bộ cơ sở vật chất, trang thiết bị của phòng xét nghiệm phải được kiểm tra, bảo dưỡng tối thiểu một lần một năm.

4. Quy định về thực hiện các thao tác trong phòng xét nghiệm:

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp III phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 4 Điều 4 Thông tư này và các thao tác kỹ thuật xét nghiệm phải được thực hiện trong tủ an toàn sinh học trừ trường hợp thực hiện xét nghiệm bằng các loại thiết bị xét nghiệm chuyên dụng hoặc sử dụng thêm các biện pháp bảo vệ khác theo quy định tại Thông tư số 41/2016/TT-BYT ngày 14 tháng 11 năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành danh mục vi sinh vật gây bệnh truyền nhiễm theo nhóm nguy cơ và cấp độ an toàn sinh học phù hợp kỹ thuật xét nghiệm.

5. Quy định về khử nhiễm, xử lý chất thải, phòng ngừa, xử lý và khắc phục sự cố an toàn sinh học:

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp III phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 5 Điều 4 Thông tư này và các quy định sau:

- a) Chất lây nhiễm phải được tiệt trùng trong phòng xét nghiệm;
- b) Toàn bộ phòng xét nghiệm phải được tiệt trùng ít nhất một lần một năm hoặc khi cần thiết;
- c) Có và thực hiện quy trình xử lý sự cố và tình huống khẩn cấp trong phòng xét nghiệm;
- d) Phải tiến hành diễn tập xử lý các sự cố ít nhất một lần một năm.

**Điều 6. Quy định về thực hành bảo đảm an toàn sinh học tại phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp IV**

1. Quy định vào, ra phòng xét nghiệm:

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp IV phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 1 Điều 5 Thông tư này.

2. Quy định về bảo hộ cá nhân và giám sát sức khỏe:

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp IV phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 2 Điều 5 Thông tư này và các quy định sau:

a) Khi vào phòng xét nghiệm, nhân viên phòng xét nghiệm phải thay toàn bộ quần áo mặc ở bên ngoài bằng trang phục bảo hộ chuyên dụng của phòng xét nghiệm tại phòng thay đồ; trước khi ra khỏi phòng xét nghiệm nhân viên phải tắm và cởi bỏ trang phục bảo hộ chuyên dụng của phòng xét nghiệm tại phòng thay đồ;

b) Không được mang bất cứ đồ cá nhân nào, trừ kính mắt hoặc kính áp tròng, vào phòng xét nghiệm. Kính mắt hoặc kính áp tròng phải được khử nhiễm trước khi đưa ra khỏi phòng xét nghiệm.

3. Quy định về khu vực làm việc và sử dụng trang thiết bị:

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp IV phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 3 Điều 5 Thông tư này.

4. Quy định về thực hiện các thao tác trong phòng xét nghiệm:

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp IV phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 4 Điều 5 Thông tư này và các quy định sau:

a) Khi nhân viên làm việc trong phòng xét nghiệm phải có nhân viên trực bên ngoài để giám sát và hỗ trợ trong tình huống khẩn cấp;

b) Tất cả các thao tác xét nghiệm liên quan tới tác nhân gây bệnh phải thực hiện trong tủ an toàn sinh học cấp III;

c) Có và tuân thủ quy trình liên lạc thường quy và khẩn cấp giữa nhân viên làm việc trong phòng xét nghiệm và nhân viên trực bên ngoài.

5. Quy định về khử nhiễm, xử lý chất thải, phòng ngừa, xử lý và khắc phục sự cố an toàn sinh học:

Phòng xét nghiệm an toàn sinh học cấp IV phải đáp ứng đầy đủ quy định tại Khoản 5 Điều 5 Thông tư này và các quy định sau:

a) Vật tư và dụng cụ vận chuyển ra, vào phòng xét nghiệm bằng hộp vận chuyển có khử trùng bằng hóa chất hoặc được tiệt trùng bằng thiết bị hấp chất thải y tế lây nhiễm hai cửa;

b) Chất lây nhiễm đưa ra khỏi phòng xét nghiệm chỉ sau khi được đóng gói 02 lớp kín bằng vật liệu không vỡ, khử nhiễm thích hợp và được sự phê duyệt của người chịu trách nhiệm về an toàn sinh học;

c) Có và tuân thủ quy trình tiệt trùng áp dụng cho các loại thiết bị và dụng cụ không thể tiệt trùng bằng thiết bị hấp chất thải y tế lây nhiễm hai cửa.

#### **Điều 7. Điều khoản tham chiếu**

Trường hợp các văn bản được dẫn chiếu trong Thông tư này bị thay thế hoặc sửa đổi, bổ sung thì áp dụng theo văn bản đã được thay thế hoặc văn bản đã được sửa đổi, bổ sung.

#### **Điều 8. Hiệu lực thi hành**

1. Thông tư này có hiệu lực từ ngày 15 tháng 12 năm 2017.

2. Thông tư số 25/2012/TT-BYT ngày 29 tháng 11 năm 2012 của Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Quy chuẩn kỹ thuật quốc gia về thực hành và an toàn sinh học tại phòng xét nghiệm hết hiệu lực kể từ ngày Thông tư này có hiệu lực thi hành.

#### **Điều 9. Trách nhiệm thi hành**

1. Cục Y tế dự phòng là đơn vị đầu mối, phối hợp với các Vụ, Cục, đơn vị liên quan thực hiện việc:

a) Chỉ đạo, kiểm tra, thanh tra, đánh giá hoạt động bảo đảm an toàn sinh học trong phòng xét nghiệm trên phạm vi toàn quốc;

b) Xây dựng tài liệu hướng dẫn các quy trình chuẩn trong phòng xét nghiệm.

2. Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương có trách nhiệm chỉ đạo, kiểm tra, thanh tra, đánh giá hoạt động bảo đảm an toàn sinh học trong phòng xét nghiệm trên địa bàn quản lý.

3. Các cơ sở xét nghiệm có trách nhiệm:

a) Xây dựng và phê duyệt các quy trình chuyên môn liên quan đến an toàn sinh học tại phòng xét nghiệm của đơn vị;

b) Thực hiện đào tạo và đào tạo lại cho nhân viên phòng xét nghiệm theo quy định của pháp luật hiện hành;

c) Tuân thủ các quy định tại Thông tư này và tự chịu trách nhiệm trước pháp luật về các hoạt động của đơn vị.

**3. QUY ĐỊNH VỀ CHẤT LƯỢNG THUỐC, NGUYÊN LIỆU  
LÀM THUỐC  
(TRÍCH VĂN BẢN HỢP NHẤT SỐ 06/VBHN-BYT  
NGÀY 03/7/2020 CỦA BỘ Y TẾ)<sup>1</sup>**

**Chương I  
NHỮNG QUY ĐỊNH CHUNG**

**Điều 1. Phạm vi điều chỉnh**

Thông tư này quy định việc áp dụng tiêu chuẩn chất lượng thuốc (thuốc hóa dược, thuốc dược liệu, vắc xin, sinh phẩm), nguyên liệu làm thuốc (bao gồm cả bán thành phẩm, bán thành phẩm dược liệu, trừ dược liệu); việc kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc và thủ tục thu hồi, xử lý thuốc vi phạm.

**Điều 2. Giải thích từ ngữ**

Trong Thông tư này, một số từ ngữ dưới đây được hiểu như sau:

1. *Tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc* là văn bản quy định về đặc tính kỹ thuật, bao gồm chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng, phương pháp kiểm nghiệm và yêu cầu quản lý khác có liên quan đến chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

2. *GLP* là chữ viết tắt của cụm từ tiếng Anh “Good Laboratory Practices”, được dịch sang tiếng Việt là “Thực hành tốt phòng thí nghiệm thuốc”.

3. *WHO* là chữ viết tắt của cụm từ tiếng Anh “World Health Organization”, được dịch sang tiếng Việt là Tổ chức Y tế thế giới.

4. *ICH* là chữ viết tắt của cụm từ tiếng Anh “International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use”, được dịch sang tiếng Việt là Hội nghị quốc tế về hài hòa các thủ tục đăng ký dược phẩm sử dụng cho con người.

**Chương II**

**ÁP DỤNG TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC, NGUYÊN LIỆU  
LÀM THUỐC**

**Điều 3. Quy định chung**

1. Cơ sở kinh doanh dược, cơ sở pha chế thuốc áp dụng tiêu chuẩn chất lượng của thuốc, nguyên liệu làm thuốc theo dược điển hoặc theo tiêu chuẩn cơ sở đối với thuốc, nguyên liệu làm thuốc do cơ sở sản xuất, pha chế.

2. Cơ sở kinh doanh dược, cơ sở pha chế thuốc phải tiến hành thẩm định, đánh giá phương pháp kiểm nghiệm ghi trong tiêu chuẩn chất lượng thuốc,

---

<sup>1</sup> Thông tư số [11/2018/TT-BYT](#) ngày 04 tháng 5 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc, có hiệu lực thi hành từ ngày 20 tháng 6 năm 2018, được sửa đổi, bổ sung bởi: Thông tư số [03/2020/TT-BYT](#) ngày 22 tháng 01 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số [11/2018/TT-BYT](#) ngày 04 tháng 5 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

nguyên liệu làm thuốc do cơ sở sản xuất công bố áp dụng. Việc thẩm định phương pháp kiểm nghiệm thực hiện theo hướng dẫn về thẩm định quy trình phân tích của Hiệp hội các nước Đông Nam Á hoặc ICH được quy định tại Thông tư quy định việc đăng ký thuốc, nguyên liệu làm thuốc do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành.

3. Bộ Y tế tổ chức thẩm định hồ sơ và phê duyệt tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc theo quy định về đăng ký thuốc, nguyên liệu làm thuốc, quy định về cấp phép nhập khẩu thuốc, nguyên liệu thuốc chưa có giấy đăng ký lưu hành.

#### **Điều 4. Áp dụng dược điển**

1. Áp dụng Dược điển Việt Nam, dược điển tham chiếu:

a) Cơ sở kinh doanh dược, cơ sở pha chế thuốc được áp dụng Dược điển Việt Nam hoặc một trong các dược điển tham chiếu sau đây: Dược điển Châu Âu, Anh, Hoa Kỳ, Quốc tế, Nhật Bản;

b) Việc áp dụng tiêu chuẩn trong các dược điển quy định tại điểm a Khoản này phải bao gồm toàn bộ các quy định về chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm quy định tại chuyên luận thuốc, nguyên liệu làm thuốc tương ứng của dược điển áp dụng; bao gồm cả quy định về chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm chung được quy định tại Phụ lục của dược điển;

c) Trường hợp cơ sở sản xuất công bố áp dụng một trong các dược điển quy định tại điểm a Khoản này nhưng sử dụng phương pháp kiểm nghiệm khác với phương pháp kiểm nghiệm được ghi trong chuyên luận riêng của thuốc, nguyên liệu làm thuốc trong dược điển đã chọn thì phải chứng minh sự tương đương giữa phương pháp kiểm nghiệm của nhà sản xuất với phương pháp kiểm nghiệm được ghi trong dược điển. Kết quả kiểm nghiệm sử dụng phương pháp kiểm nghiệm ghi trong dược điển là căn cứ để kết luận chất lượng thuốc;

d) Đối với thuốc dược liệu, cơ sở kinh doanh dược, cơ sở pha chế thuốc được áp dụng dược điển quy định tại điểm a Khoản này hoặc dược điển nước xuất xứ của thuốc.

2. Áp dụng dược điển nước ngoài khác với các trường hợp quy định tại điểm a Khoản 1 Điều này:

Trường hợp cơ sở kinh doanh dược, cơ sở pha chế thuốc áp dụng dược điển nước ngoài khác dược điển tham chiếu quy định tại điểm a Khoản 1 Điều này, tiêu chuẩn chất lượng áp dụng tối thiểu phải đáp ứng các yêu cầu sau:

a) Đáp ứng yêu cầu về chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng được quy định tại chuyên luận tiêu chuẩn chất lượng tương ứng của Dược điển Việt Nam hoặc một trong các dược điển tham chiếu;

b) Phương pháp kiểm nghiệm chung được áp dụng phải phù hợp với phương pháp kiểm nghiệm chung tương ứng được ghi tại Dược điển Việt Nam hoặc một trong các dược điển tham chiếu quy định tại điểm a Khoản 1 Điều này.

## **Điều 5. Áp dụng tiêu chuẩn cơ sở**

1. Tiêu chuẩn cơ sở về thuốc, nguyên liệu làm thuốc phải đáp ứng quy định tại điểm b Khoản 2 Điều 102 của Luật dược, cụ thể như sau:

a) Đáp ứng yêu cầu về chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng được quy định tại chuyên luận tương ứng của Dược điển Việt Nam và chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng, phương pháp kiểm nghiệm chung được quy định tại các Phụ lục của Dược điển Việt Nam;

b) Trường hợp Dược điển Việt Nam, dược điển tham chiếu quy định tại **điểm a Khoản 1 Điều 4 Thông tư này** chưa có chuyên luận thuốc, nguyên liệu làm thuốc tương ứng, cơ sở xây dựng tiêu chuẩn trên cơ sở kết quả nghiên cứu khoa học (bao gồm cả kết quả nghiên cứu phát triển sản phẩm) hoặc theo quy định của dược điển nước ngoài khác.

2. Tiêu chuẩn cơ sở của thuốc pha chế, bào chế tại cơ sở khám bệnh, chữa bệnh do cơ sở xây dựng, đánh giá sự phù hợp và được người đứng đầu cơ sở ban hành.

## **Điều 6. Cập nhật tiêu chuẩn chất lượng và áp dụng dược điển cập nhật**

1. Đối với thuốc, nguyên liệu làm thuốc đăng ký lưu hành, đăng ký gia hạn: Tại thời điểm nộp hồ sơ đăng ký, tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc phải đáp ứng dược điển thuộc một trong hai trường hợp sau đây:

a) Dược điển phiên bản hiện hành;

b) Các dược điển phiên bản trước phiên bản hiện hành, nhưng không quá 02 năm tính đến thời điểm dược điển phiên bản hiện hành có hiệu lực.

2. Đối với thuốc, nguyên liệu làm thuốc đã được cấp phép lưu hành: Trong thời hạn tối đa 02 năm kể từ thời điểm phiên bản dược điển mới nhất được ban hành, cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất có trách nhiệm cập nhật tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc theo quy định tại phiên bản dược điển đó.

3. Trong quá trình lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc, cơ sở sản xuất, cơ sở đăng ký phát hiện yếu tố có ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng, an toàn, hiệu quả của thuốc hoặc theo yêu cầu của Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược), cơ sở sản xuất phải tiến hành cập nhật chỉ tiêu vào tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc để kiểm soát được yếu tố ảnh hưởng trên.

## **Chương III**

### **KIỂM NGHIỆM THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC**

#### **Điều 7. Kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc**

1. Áp dụng tiêu chuẩn chất lượng trong kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc:

a) Việc kiểm nghiệm phải được thực hiện theo tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc đã được phê duyệt và cập nhật.

Trường hợp tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc chưa được cập nhật, cơ sở kiểm nghiệm áp dụng được điển tương ứng quy định tại [Khoản 1 và Khoản 2 Điều 6 Thông tư này](#), tính theo ngày sản xuất lô thuốc, nguyên liệu làm thuốc được kiểm nghiệm.

Việc kiểm nghiệm thuốc pha chế, bào chế tại cơ sở khám bệnh, chữa bệnh thực hiện theo tiêu chuẩn chất lượng thuốc do cơ sở xây dựng, ban hành.

b) Trường hợp phương pháp thử nghiệm ghi trong tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc có sai sót, không đảm bảo độ đúng, độ chính xác hoặc thử nghiệm định tính không đặc hiệu, hoặc thuốc được liệu có nghi ngờ bổ sung thêm dược chất/chất hóa học (thuốc có phản ứng phụ, thuốc có tác dụng bất thường), hoặc thông tin về thuốc, nguyên liệu làm thuốc có chứa tạp chất từ các cơ quan quản lý được nước ngoài, cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc được áp dụng các phương pháp phân tích/kiểm nghiệm đã được quy định trong dược điển hoặc đã được thẩm định theo hướng dẫn về thẩm định phương pháp phân tích được quy định tại Phụ lục I ban hành kèm theo Thông tư số [32/2018/TT-BYT](#) ngày 12 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc để kiểm nghiệm và đưa ra kết quả kiểm nghiệm chất lượng thuốc. Người đứng đầu cơ sở kiểm nghiệm thuốc phải chịu trách nhiệm về kết quả kiểm nghiệm thuốc của cơ sở mình trước pháp luật.

2. Việc lấy mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc để kiểm nghiệm thực hiện theo quy định tại Phụ lục I, biên bản lấy mẫu theo quy định tại Mẫu số 01 Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này.

3. Trả lời kết quả phân tích, kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc:

a) Kết quả phân tích, kiểm nghiệm mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc được thể hiện trên phiếu kiểm nghiệm hoặc phiếu phân tích quy định tại Mẫu số 02 và Mẫu số 03 quy định tại Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này;

b) Trong thời hạn tối đa 15 ngày, kể từ ngày nhận được mẫu thuốc, cơ sở kiểm nghiệm phải trả lời kết quả kiểm nghiệm, phân tích mẫu thuốc được lấy bởi cơ quan kiểm tra chất lượng trong các trường hợp sau:

- Thuốc có thông tin về phản ứng có hại nghiêm trọng;
- Thuốc của cơ sở có vi phạm nghiêm trọng về đáp ứng Thực hành tốt;
- Thuốc được lấy mẫu bổ sung trong các trường hợp quy định tại [điểm b Khoản 1 và điểm b Khoản 2 Điều 14 Thông tư này](#).

c) Trong thời hạn tối đa 20 ngày, kể từ ngày nhận được mẫu thuốc, cơ sở kiểm nghiệm phải trả lời kết quả kiểm nghiệm, phân tích trong các trường hợp sau:



- Thuốc phải kiểm nghiệm trước khi lưu hành theo quy định tại **Khoản 1 Điều 8 Thông tư này**, trừ trường hợp vắc xin, sinh phẩm là huyết thanh có chứa kháng thể, dẫn xuất của máu và huyết tương người theo quy định tại **Khoản 2 Điều 10 Thông tư này**.

- Thuốc không thuộc trường hợp quy định tại điểm b, điểm d Khoản này.

d) Trong thời hạn tối đa 30 ngày, kể từ ngày nhận được mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc, cơ sở kiểm nghiệm phải trả lời kết quả kiểm nghiệm, phân tích mẫu trong các trường hợp sau:

- Thuốc, nguyên liệu làm thuốc có các phép thử có yêu cầu về thời gian thử nghiệm kéo dài;

- Thuốc, nguyên liệu làm thuốc có tiêu chuẩn chất lượng cần thẩm định lại hoặc đánh giá lại kết quả kiểm nghiệm;

- Thuốc, nguyên liệu làm thuốc có nghi ngờ về thành phần, chất lượng, phải áp dụng phương pháp kiểm nghiệm khác với phương pháp ghi trong tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký;

- Thuốc, nguyên liệu làm thuốc có phép thử mà cơ sở kiểm nghiệm không có đủ điều kiện thử nghiệm (ví dụ: thiếu thiết bị máy móc, hóa chất, thuốc thử, chất chuẩn).

đ) Trường hợp không đáp ứng được thời hạn trả lời kết quả phân tích, kiểm nghiệm theo quy định tại các điểm b, c và d Khoản này, cơ sở kiểm nghiệm phải giải trình lý do tại văn bản kèm theo phiếu kiểm nghiệm, phiếu phân tích;

e) Trong thời hạn 24 giờ, kể từ thời điểm ban hành phiếu kiểm nghiệm hoặc phiếu phân tích, cơ sở kiểm nghiệm phải gửi phiếu kiểm nghiệm hoặc phiếu phân tích tới cơ quan kiểm tra chất lượng, cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu có thuốc, nguyên liệu làm thuốc được lấy mẫu và cơ sở được lấy mẫu.

Trường hợp mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng, trong thời hạn 24 giờ, kể từ thời điểm ban hành phiếu phân tích hoặc phiếu kiểm nghiệm, cơ sở kiểm nghiệm phải gửi công văn thông báo về mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng kèm theo phiếu kiểm nghiệm hoặc phiếu phân tích tới Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) theo hình thức văn bản hành chính và văn bản điện tử (bản scan) đến địa chỉ email: [quanlychatluongthuoc.qld@moh.gov.vn](mailto:quanlychatluongthuoc.qld@moh.gov.vn) hoặc tin nhắn đến số điện thoại của Cục Quản lý Dược từ địa chỉ, số điện thoại giao dịch chính thức của cơ sở kiểm nghiệm và Sở Y tế nơi có thuốc, nguyên liệu làm thuốc được lấy mẫu.

g) Đối với mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc do cơ sở kinh doanh dược, cơ sở sử dụng, tổ chức, cá nhân gửi tới để phân tích, kiểm nghiệm hoặc thẩm định tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc, thời gian trả lời kết quả phân tích, kiểm nghiệm theo thỏa thuận của các bên.

4. Khiếu nại và giải quyết khiếu nại kết quả kiểm nghiệm:

a) Trường hợp không nhất trí với kết quả kiểm nghiệm mẫu, trong thời hạn 05 ngày kể từ ngày nhận được thông báo kết quả kiểm nghiệm mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc, cơ sở kinh doanh dược có quyền đề nghị cơ quan kiểm tra chất lượng nhà nước chỉ định cơ sở kiểm nghiệm khác tiến hành phân tích, kiểm nghiệm xác định kết quả kiểm nghiệm chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

b) Việc kiểm nghiệm lại chỉ tiêu chất lượng bị khiếu nại kết quả được thực hiện tại cơ sở kiểm nghiệm do Bộ Y tế chỉ định theo quy định tại Khoản 2 Điều 105 của Luật dược.

#### 5. Lưu mẫu:

a) Thuốc, nguyên liệu làm thuốc sau khi được kiểm nghiệm và kết luận xác định chất lượng phải được lưu mẫu. Mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc lưu phải được niêm phong và bảo quản theo điều kiện ghi trên nhãn.

#### b) Thời gian lưu mẫu:

- Đối với các cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu thuốc, nguyên liệu làm thuốc: mẫu thuốc thành phẩm phải được lưu ít nhất 12 tháng sau khi hết hạn dùng của thuốc; mẫu nguyên liệu là hoạt chất dùng cho sản xuất thuốc phải được lưu ít nhất 12 tháng sau khi hết hạn dùng của thành phẩm sản xuất từ nguyên liệu đó;

- Đối với cơ sở kiểm nghiệm thuốc: thời gian lưu mẫu ít nhất 12 tháng sau khi hết hạn dùng của thuốc; hoặc 24 tháng kể từ ngày lấy mẫu đối với mẫu thuốc được lấy để kiểm tra chất lượng, hoặc kể từ ngày tiếp nhận đối với mẫu gửi trong các trường hợp lấy mẫu bổ sung quy định tại [điểm b Khoản 1 và điểm b Khoản 2 Điều 14 Thông tư này](#).

#### 6. Lưu hồ sơ, tài liệu:

a) Hồ sơ, tài liệu liên quan đến công tác kiểm tra chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc phải lưu giữ theo quy định tại Luật lưu trữ, Nghị định hướng dẫn Luật lưu trữ và Thông tư số [53/2017/TT-BYT](#) ngày 29 tháng 12 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về thời hạn bảo quản hồ sơ tài liệu chuyên môn, nghiệp vụ trong ngành y tế.

b) Hồ sơ, tài liệu khi hết thời gian lưu trữ được xử lý theo quy định của pháp luật về lưu trữ.

### **Điều 8. Kiểm nghiệm trước khi lưu hành đối với thuốc được quy định tại Khoản 4 Điều 103 của Luật dược**

1. Thuốc thuộc một trong các trường hợp sau đây phải được kiểm nghiệm bởi cơ sở kiểm nghiệm do Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) chỉ định trước khi lưu hành:

a) Thuốc quy định tại điểm a và điểm b Khoản 4 Điều 103 của Luật dược;

b) Sinh phẩm là dẫn xuất của máu và huyết tương người;

c) Thuốc nhập khẩu theo quy định tại Điều 70 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08 tháng 5 năm 2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật dược (sau đây viết tắt là Nghị định số 54/2017/NĐ-CP);

d) Thuốc được sản xuất bởi cơ sở sản xuất thuốc nước ngoài thuộc Danh sách cơ sở sản xuất có thuốc vi phạm chất lượng do Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) công bố.

## 2. Quy định việc kiểm nghiệm xác định chất lượng thuốc:

### a) Lấy mẫu thuốc:

- Đối với thuốc quy định tại các điểm a, b và c Khoản 1 Điều này, việc lấy mẫu do cơ sở sản xuất (đối với thuốc sản xuất trong nước) hoặc cơ sở nhập khẩu (đối với thuốc nhập khẩu) thực hiện;

- Đối với thuốc quy định tại điểm d Khoản 1 Điều này, cơ sở nhập khẩu đề nghị cơ quan kiểm tra chất lượng hoặc cơ quan kiểm nghiệm nhà nước lấy mẫu.

b) Cơ sở nhập khẩu thực hiện việc gửi mẫu thuốc đã lấy kèm theo bản photocopy phiếu kiểm nghiệm gốc của nhà sản xuất tới cơ sở kiểm nghiệm thuốc theo quy định tại Khoản 3 Điều này để kiểm nghiệm xác định chất lượng thuốc theo tiêu chuẩn chất lượng thuốc đã được phê duyệt;

c) Cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu vắc xin, sinh phẩm là huyết thanh chứa kháng thể, dẫn xuất của máu và huyết tương người thuộc trường hợp quy định tại các điểm a và điểm b Khoản 1 Điều này tiến hành gửi mẫu theo quy định tại Điều 10 và Điều 11 Thông tư này;

d) Trong thời hạn quy định tại điểm c Khoản 3 Điều 7 Thông tư này, cơ sở kiểm nghiệm phải trả lời kết quả kiểm nghiệm đối với mẫu thuốc nhận được.

3. Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) chỉ định cơ sở kiểm nghiệm đáp ứng Thực hành tốt phòng thí nghiệm (GLP) thực hiện việc kiểm nghiệm thuốc quy định tại Khoản 1 Điều này, bao gồm:

a) Cơ sở kiểm nghiệm quy định tại Khoản 1 Điều 35 của Luật Dược đáp ứng GLP, bao gồm cả cơ sở kiểm nghiệm nhà nước đáp ứng GLP;

b) Cơ sở dịch vụ kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc có Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược với phạm vi kiểm nghiệm thuốc;

c) Cơ sở kiểm nghiệm đáp ứng GLP thuộc Cơ quan quản lý dược chặt chẽ (SRA - Stringent Regulatory Authorities) hoặc được cơ quan này chỉ định thực hiện việc kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc phục vụ cho công tác quản lý chất lượng thuốc;

d) Cơ sở kiểm nghiệm công lập cấp quốc gia được Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đánh giá và công bố theo chương trình Tiên đánh giá Phòng kiểm nghiệm thuốc (Prequalification).

Trường hợp cơ sở kiểm nghiệm được chỉ định không đủ điều kiện để thử một hoặc một số phép thử, cơ sở kiểm nghiệm phải thông báo, niêm phong mẫu và phối hợp với cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu gửi mẫu để thử nghiệm các phép thử này tại cơ sở kiểm nghiệm khác đáp ứng GLP hoặc Phòng thử nghiệm đáp ứng tiêu chuẩn ISO/IEC 17025 và có đủ điều kiện thực hiện phép thử.

4. Định kỳ hàng tháng, cơ sở kiểm nghiệm được chỉ định báo cáo việc kiểm nghiệm thuốc về Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) theo quy định tại Mẫu số 07 Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này.

5. Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) công bố và cập nhật danh sách cơ sở kiểm nghiệm được chỉ định theo quy định tại Khoản 3 Điều này trên Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược.

6. Cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu thuốc chịu trách nhiệm:

a) Chi trả kinh phí kiểm nghiệm xác định chất lượng thuốc của cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu theo quy định;

b) Cung cấp chất chuẩn, chất đối chiếu, tạp chuẩn cho cơ sở kiểm nghiệm trong trường hợp Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Viện Kiểm nghiệm thuốc thành phố Hồ Chí Minh, Viện Kiểm định Quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế hoặc cơ sở kiểm nghiệm khác chưa nghiên cứu thiết lập được;

c) Chỉ được đưa ra lưu thông, phân phối các lô thuốc đã có kết quả kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn chất lượng.

d) Lựa chọn cơ sở kiểm nghiệm đáp ứng quy định tại điểm a Khoản 3 Điều này để gửi mẫu kiểm nghiệm xác định chất lượng thuốc. Trường hợp cơ sở kiểm nghiệm không đủ điều kiện thử nghiệm một hoặc một số chỉ tiêu chất lượng, phối hợp với cơ sở kiểm nghiệm để gửi mẫu đã được cơ sở kiểm nghiệm niêm phong tới cơ sở kiểm nghiệm có đủ điều kiện thử để thử nghiệm đối với các chỉ tiêu này.

7. Việc kiểm nghiệm vắc xin, sinh phẩm là huyết thanh chứa kháng thể, dẫn xuất của máu và huyết tương người được thực hiện theo quy định tại [Điều 10 và Điều 11 Thông tư này](#).

**Điều 9. Thời hạn kiểm nghiệm thuốc của cơ sở có tên trong Danh sách cơ sở sản xuất có thuốc vi phạm chất lượng và việc rút tên khỏi Danh sách này**

1. Thời hạn kiểm nghiệm tính từ thời điểm lô thuốc đầu tiên được nhập khẩu sau thời điểm Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) công bố Danh sách cơ sở sản xuất có thuốc vi phạm chất lượng như sau:

a) 06 tháng đối với cơ sở sản xuất có 01 lô thuốc vi phạm mức độ 3;

b) 12 tháng đối với cơ sở sản xuất có 01 lô thuốc vi phạm mức độ 2 hoặc có từ 02 lô thuốc vi phạm mức độ 3 trở lên;

c) 24 tháng đối với cơ sở sản xuất có 01 lô thuốc vi phạm mức độ 1 hoặc có từ 02 lô thuốc vi phạm mức độ 2 trở lên;

d) Trường hợp cơ sở sản xuất tiếp tục có thuốc vi phạm chất lượng, thời gian phải thực hiện kiểm nghiệm kéo dài theo phương pháp cộng dồn.

2. Cơ sở sản xuất được rút tên khỏi Danh sách cơ sở sản xuất có thuốc vi phạm chất lượng khi đáp ứng đầy đủ các quy định sau đây:

a) Cơ sở nhập khẩu thực hiện đầy đủ việc kiểm nghiệm thuốc trước khi đưa ra lưu hành theo thời hạn quy định tại Khoản 1 Điều này;

b) Cơ sở sản xuất hoặc cơ sở đăng ký thuốc có báo cáo theo quy định tại Mẫu số 07 Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này, kèm theo bằng chứng thực hiện việc kiểm nghiệm toàn bộ các lô thuốc nhập khẩu vào Việt Nam trong thời hạn thực hiện quy định tại Khoản 1 Điều này;

c) Cơ sở sản xuất không có vi phạm chất lượng thuốc (kể cả thu hồi thuốc theo hình thức tự nguyện vì lý do chất lượng) trong thời hạn thực hiện quy định tại Khoản 1 Điều này.

3. Định kỳ hàng tháng, căn cứ báo cáo của cơ sở kiểm nghiệm tham gia vào hoạt động kiểm nghiệm, báo cáo của cơ sở sản xuất, cơ sở đăng ký thuốc, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) công bố cập nhật Danh sách cơ sở sản xuất có thuốc vi phạm chất lượng, rút tên cơ sở sản xuất đáp ứng quy định tại Khoản 2 Điều này khỏi Danh sách cơ sở sản xuất có thuốc vi phạm chất lượng.

#### **Điều 10. Kiểm nghiệm vắc xin, sinh phẩm là huyết thanh chứa kháng thể, dẫn xuất của máu và huyết tương người**

1. Cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu phải gửi mẫu và hồ sơ sản xuất vắc xin, sinh phẩm là huyết thanh chứa kháng thể, dẫn xuất của máu và huyết tương người đến Viện Kiểm định Quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế để kiểm nghiệm, đánh giá trước khi đưa ra lưu hành. Hồ sơ gửi mẫu kiểm nghiệm được quy định tại [Điều 11 Thông tư này](#).

Cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu chỉ được phép đưa ra lưu hành, sử dụng lô vắc xin, sinh phẩm là huyết thanh chứa kháng thể, dẫn xuất của máu và huyết tương người sau khi có giấy chứng nhận chất lượng do Viện Kiểm định Quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế cấp, xác nhận lô vắc xin, sinh phẩm đạt tiêu chuẩn chất lượng, bảo đảm an toàn, hiệu quả.

2. Trong thời hạn tối đa là 60 ngày, kể từ ngày nhận đủ mẫu và hồ sơ theo quy định tại [Điều 11 Thông tư này](#), Viện Kiểm định Quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế tiến hành:

a) Rà soát hồ sơ, tiến hành kiểm nghiệm mẫu vắc xin, sinh phẩm gửi tới.

b) Cấp giấy chứng nhận chất lượng theo quy định tại Mẫu số 08 Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này, trong đó chỉ rõ các nội dung đáp ứng hoặc không đáp ứng yêu cầu và kết luận về chất lượng, an toàn, hiệu quả của lô vắc xin, sinh phẩm;

c) Thông báo kết quả kiểm nghiệm về Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược).

**Điều 11. Hồ sơ và mẫu kiểm nghiệm đánh giá chất lượng, an toàn, hiệu lực đối với vắc xin, sinh phẩm là huyết thanh chứa kháng thể, dẫn xuất của máu và huyết tương người**

1. Đối với vắc xin, sinh phẩm là huyết thanh chứa kháng thể, dẫn xuất của máu và huyết tương người được sản xuất trong nước: Cơ sở sản xuất gửi hồ sơ sản xuất và mẫu của lô sản phẩm (thành phẩm, bán thành phẩm) tới Viện Kiểm định Quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế bao gồm:

a) Phiếu gửi mẫu kiểm nghiệm;

b) Mẫu vắc xin, sinh phẩm để kiểm nghiệm (số lượng mẫu đối với từng loại vắc xin, sinh phẩm theo quy định tại Hướng dẫn của Bộ Y tế về kiểm nghiệm xuất xưởng vắc xin, sinh phẩm là huyết thanh chứa kháng thể, dẫn xuất của máu và huyết tương người);

c) Hồ sơ tóm tắt sản xuất và kiểm tra chất lượng của lô vắc xin, sinh phẩm (bản sao có đóng dấu xác nhận của cơ sở sản xuất);

d) Phiếu kiểm nghiệm lô của cơ sở sản xuất.

2. Đối với vắc xin, sinh phẩm là huyết thanh chứa kháng thể, dẫn xuất của máu và huyết tương người nhập khẩu: Cơ sở nhập khẩu phải gửi hồ sơ sản xuất và mẫu của lô sản phẩm tới Viện Kiểm định Quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế bao gồm:

a) Phiếu gửi mẫu kiểm nghiệm;

b) Mẫu vắc xin, sinh phẩm kiểm nghiệm (số lượng mẫu đối với từng loại vắc xin, sinh phẩm theo quy định tại Hướng dẫn của Bộ Y tế về kiểm nghiệm xuất xưởng vắc xin, sinh phẩm là huyết thanh chứa kháng thể, dẫn xuất của máu và huyết tương người);

c) Hồ sơ tóm tắt sản xuất và kiểm tra chất lượng của lô vắc xin, sinh phẩm nhập khẩu (bản sao có đóng dấu xác nhận của cơ sở sản xuất hoặc của cơ sở nhập khẩu);

d) Giấy chứng nhận chất lượng của cơ quan có thẩm quyền nước xuất khẩu kèm theo đối với từng lô vắc xin, sinh phẩm nhập khẩu (bản sao có đóng dấu xác nhận của cơ sở nhập khẩu);

đ) Bảng dữ liệu theo dõi điều kiện bảo quản (dây chuyên lạnh) trong quá trình vận chuyển lô hàng nhập khẩu (có đóng dấu xác nhận của cơ sở nhập khẩu) từ các thiết bị tự ghi nhiệt độ, kết quả chỉ thị đông băng (nếu có).

3. Cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu phải chịu trách nhiệm về tính pháp lý của các tài liệu do cơ sở cung cấp.

4. Hồ sơ tóm tắt sản xuất và kiểm tra chất lượng của lô vắc xin, sinh phẩm được thực hiện theo hướng dẫn của WHO tại Mẫu số 09 Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này.

## **Chương IV**

## **QUY ĐỊNH VỀ THU HỒI THUỐC VÀ XỬ LÝ THUỐC VI PHẠM**

### **Điều 12. Thủ tục thu hồi thuốc theo hình thức bắt buộc**

#### 1. Tiếp nhận thông tin về thuốc vi phạm:

Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) tiếp nhận thông tin về thuốc vi phạm từ:

- a) Thông tin đánh giá thuốc không bảo đảm hiệu quả điều trị, tính an toàn của Hội đồng tư vấn đăng ký thuốc hoặc Hội đồng tư vấn về xử lý tai biến sau tiêm chủng vắc xin;
- b) Thông tin về chất lượng thuốc không đạt từ cơ sở kiểm nghiệm thuốc;
- c) Thông tin về thuốc vi phạm do Cục Quản lý Dược, Cơ quan thanh tra y tế/ dược phát hiện;
- d) Thông báo về thuốc vi phạm của cơ sở sản xuất, cơ quan quản lý, cơ quan kiểm tra chất lượng nhà nước về thuốc của nước ngoài;
- đ) Thông tin về thuốc vi phạm do cơ quan công an, hải quan, quản lý thị trường phát hiện;
- e) Thông tin về thuốc do cơ sở kinh doanh dược đề nghị thu hồi tự nguyện cung cấp.

#### 2. Xác định mức độ vi phạm:

a) Trong thời hạn 24 giờ, kể từ thời điểm tiếp nhận thông tin về thuốc vi phạm quy định tại các điểm a, c, d, đ và e Khoản 1 Điều này, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) tiến hành xác định mức độ vi phạm của thuốc và kết luận về việc thu hồi thuốc vi phạm trên cơ sở đánh giá nguy cơ đối với sức khỏe của người sử dụng.

Trường hợp cần xin ý kiến của Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc để xác định mức độ vi phạm theo quy định tại mục IV Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này, thời hạn xác định mức độ vi phạm của thuốc phải thực hiện tối đa 7 ngày.

b) Mức độ vi phạm của thuốc được quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này;

c) Đối với thông tin về thuốc vi phạm quy định tại điểm b Khoản 1 Điều này, việc xử lý được tiến hành theo quy định tại [Điều 14 Thông tư này](#).

#### 3. Ban hành quyết định thu hồi thuốc:

a) Trong thời hạn không quá 24 giờ, kể từ thời điểm kết luận về việc thu hồi thuốc, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) ban hành quyết định thu hồi thuốc theo quy định tại Khoản 1 Điều 65 của Luật dược;

b) Quyết định thu hồi phải bao gồm các thông tin sau: tên thuốc, số giấy đăng ký lưu hành hoặc số giấy phép nhập khẩu, tên hoạt chất, nồng độ, hàm lượng, dạng bào chế, số lô, hạn dùng, cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu, mức độ thu hồi, cơ sở chịu trách nhiệm thu hồi thuốc.

#### 4. Thông báo quyết định thu hồi thuốc:

a) Quyết định thu hồi thuốc của Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) thông báo dưới các hình thức thư tín, fax, email, điện thoại hoặc các phương tiện thông tin đại chúng. Phạm vi thông báo quyết định thu hồi theo quy định tại Khoản 3 Điều 63 của Luật dược;

b) Ngay sau khi có quyết định thu hồi, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) công bố quyết định thu hồi thuốc trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược và trên cơ sở dữ liệu quốc gia về dược của Bộ Y tế;

Sở Y tế công bố thông tin về quyết định thu hồi thuốc trên Trang thông tin điện tử của Sở ngay sau khi nhận được quyết định thu hồi.

Cơ sở sản xuất thuốc trong nước, cơ sở nhập khẩu phải thông báo thông tin về thuốc bị thu hồi đến các cơ sở kinh doanh, sử dụng đã mua thuốc.

c) Trường hợp thu hồi thuốc vi phạm ở mức độ 1, ngoài việc thực hiện theo quy định tại điểm b Khoản này, quyết định thu hồi thuốc phải được Bộ Y tế thông báo trên Đài truyền hình Việt Nam và Đài tiếng nói Việt Nam.

#### 5. Triển khai thu hồi thuốc:

a) Cơ sở kinh doanh, sử dụng thuốc phải dừng việc cung cấp, sử dụng; biệt trữ thuốc còn tồn tại cơ sở; lập danh sách các cơ sở kinh doanh, sử dụng, cá nhân (nếu có) đã mua thuốc, liên hệ và tiếp nhận thuốc được trả về; trả về cơ sở cung cấp thuốc;

b) Cơ sở sản xuất (đối với thuốc sản xuất trong nước), cơ sở nhập khẩu phối hợp với cơ sở ủy thác nhập khẩu hoặc cơ sở đầu mối phân phối thuốc (đối với thuốc nhập khẩu) chịu trách nhiệm thực hiện thu hồi thuốc vi phạm. Biên bản thu hồi thuốc thực hiện theo quy định tại Mẫu số 04 Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này.

Trường hợp cơ sở kinh doanh, cung cấp thuốc không thực hiện thu hồi thuốc hoặc không tiếp nhận thuốc trả về, cơ sở, cá nhân mua, sử dụng thuốc báo cáo Sở Y tế trên địa bàn để xử lý theo quy định.

c) Việc thu hồi thuốc phải được hoàn thành trong thời hạn quy định tại Khoản 3 Điều 63 của Luật dược.

#### 6. Báo cáo kết quả thu hồi, đánh giá hiệu quả thu hồi và xử lý bổ sung:

a) Trong thời hạn 01 ngày đối với trường hợp thu hồi mức độ 1, 03 ngày đối với trường hợp thu hồi mức độ 2, mức độ 3 kể từ ngày hoàn thành việc thu hồi, cơ sở chịu trách nhiệm thực hiện thu hồi phải báo cáo bằng văn bản kết quả thu hồi về Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) và Sở Y tế trên địa bàn cơ sở kinh doanh dược chịu trách nhiệm thu hồi thuốc. Báo cáo gồm các tài liệu sau đây:

- Báo cáo tóm tắt về thuốc bị thu hồi theo quy định tại Mẫu số 05 Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này;



- Danh sách các cơ sở kinh doanh, sử dụng thuốc (bao gồm cơ sở được cung cấp trực tiếp từ cơ sở chịu trách nhiệm thực hiện thu hồi thuốc vi phạm và các cơ sở được cung cấp từ các cơ sở phân phối) kèm theo thông tin về địa chỉ, số điện thoại, email (nếu có), số lượng cung cấp, số lượng thuốc đã thu hồi;

- Biên bản giao nhận, hóa đơn xuất trả lại hàng hoặc các bằng chứng khác thể hiện việc thu hồi thuốc;

- Báo cáo tự đánh giá về hiệu quả thu hồi thuốc;

- Kết quả điều tra, đánh giá nguyên nhân, đánh giá nguy cơ đối với các lô khác của thuốc vi phạm và/hoặc các thuốc khác được sản xuất trên cùng dây chuyền sản xuất.

b) Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) xem xét báo cáo kết quả thu hồi quy định tại điểm a Khoản này, đánh giá hoặc giao Sở Y tế đánh giá hiệu quả thu hồi. Trường hợp hiệu quả thu hồi được đánh giá chưa triệt để, sản phẩm có khả năng vẫn tiếp tục được lưu hành, sử dụng và có nguy cơ ảnh hưởng xấu đến sức khỏe người sử dụng, Cục Quản lý Dược phối hợp với Sở Y tế và cơ quan chức năng có liên quan tổ chức thực hiện cưỡng chế thu hồi.

### **Điều 13. Thủ tục thu hồi thuốc theo hình thức tự nguyện**

1. Cơ sở kinh doanh dược thu hồi thuốc theo hình thức tự nguyện tự đánh giá, xác định mức độ vi phạm của thuốc và báo cáo bằng văn bản về Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược), trong đó nêu rõ thông tin về thuốc vi phạm, mức độ vi phạm, lý do thu hồi, đề xuất biện pháp xử lý thuốc bị thu hồi theo quy định tại [Khoản 3, Khoản 4 Điều 15 Thông tư này](#).

2. Trong thời hạn 03 ngày, kể từ ngày nhận được báo cáo của cơ sở kinh doanh dược, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) xem xét báo cáo của cơ sở kinh doanh dược, xác định mức độ vi phạm của thuốc theo quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này.

a) Trường hợp đồng ý với đề xuất của cơ sở kinh doanh dược về vi phạm mức độ 3 của thuốc, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) có văn bản đồng ý để cơ sở thu hồi tự nguyện;

b) Trường hợp xác định thuốc vi phạm mức độ 1 hoặc 2, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) thực hiện các thủ tục thu hồi thuốc quy định tại các [Khoản 3, 4, 5 và 6 Điều 12 Thông tư này](#);

c) Trường hợp cần bổ sung hoặc làm rõ thông tin trong báo cáo của cơ sở kinh doanh dược, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) có văn bản yêu cầu cơ sở cung cấp bổ sung, giải trình. Trong thời hạn 05 ngày, kể từ ngày nhận được văn bản của Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược), cơ sở phải có văn bản bổ sung, giải trình.

3. Trong thời hạn 24 giờ, kể từ thời điểm Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) có văn bản đồng ý để cơ sở thu hồi tự nguyện, cơ sở kinh doanh dược ban hành quyết định thu hồi thuốc, thông báo tới các cơ sở kinh doanh, sử dụng và thực hiện việc thu hồi thuốc quy định tại các [Khoản 5 và Khoản 6 Điều 12 Thông tư này](#).

## **Điều 14. Xử lý thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng theo nơi lấy mẫu**

1. Trường hợp mẫu thuốc vi phạm do cơ quan kiểm tra chất lượng lấy tại cơ sở bán lẻ thuốc, cơ sở khám bệnh, chữa bệnh tuyến 3, tuyến 4 (sau đây gọi chung là cơ sở bán lẻ):

a) Trong thời hạn 24 giờ, kể từ thời điểm nhận được phiếu kiểm nghiệm hoặc phiếu phân tích do cơ sở kiểm nghiệm gửi tới, Sở Y tế tiến hành niêm phong thuốc không đạt chất lượng tại cơ sở đã lấy mẫu;

b) Trong thời hạn 48 giờ, kể từ thời điểm nhận được phiếu kiểm nghiệm hoặc phiếu phân tích do cơ sở kiểm nghiệm gửi tới, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) có văn bản yêu cầu cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất hoặc cơ sở nhập khẩu có trách nhiệm phối hợp với cơ sở phân phối bán buôn:

- Báo cáo tình hình phân phối thuốc tới cơ sở bán buôn, cơ sở khám bệnh, chữa bệnh tuyến 2 trở lên (số lượng sản xuất, nhập khẩu; tên, địa chỉ cơ sở đã mua thuốc, số lượng mua và số lượng còn tồn tại từng cơ sở) gửi về Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) và Sở Y tế sở tại trong thời hạn tối đa là 07 ngày kể từ ngày Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) ban hành văn bản yêu cầu;

- Đề nghị và phối hợp với cơ quan kiểm tra chất lượng lấy mẫu bổ sung tại cơ sở sản xuất đối với thuốc trong nước hoặc cơ sở nhập khẩu đối với thuốc nước ngoài và tại ít nhất 02 cơ sở kinh doanh sử dụng thuốc theo quy định tại Khoản 4 Điều này; gửi báo cáo kết quả thực hiện về Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) trong thời hạn tối đa là 15 ngày kể từ ngày Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) ban hành văn bản yêu cầu;

- Gửi mẫu đã lấy tới cơ sở kiểm nghiệm tuyến Trung ương để kiểm tra chất lượng đối với chỉ tiêu không đạt.

c) Căn cứ kết quả kiểm nghiệm các mẫu thuốc được lấy bổ sung, Cục Quản lý Dược xử lý theo quy định tại Khoản 5 Điều này.

2. Trường hợp mẫu thuốc vi phạm do cơ quan kiểm tra chất lượng lấy tại cơ sở bán buôn, cơ sở khám bệnh, chữa bệnh tuyến 2 trở lên (sau đây gọi là cơ sở bán buôn):

a) Trong thời hạn 24 giờ, kể từ thời điểm nhận được phiếu kiểm nghiệm hoặc phiếu phân tích do cơ sở kiểm nghiệm gửi tới, Sở Y tế tiến hành niêm phong thuốc không đạt chất lượng tại cơ sở đã lấy mẫu;

b) Trong thời hạn 48 giờ, kể từ thời điểm nhận được phiếu kiểm nghiệm hoặc phiếu phân tích do cơ sở kiểm nghiệm gửi tới, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) xác định mức độ vi phạm và kết luận về việc thu hồi thuốc vi phạm theo quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này, ban hành văn bản:

- Thông báo thu hồi thuốc trên địa bàn tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương nơi lấy mẫu và các cơ sở kinh doanh, sử dụng đã được cơ sở bán buôn nơi lấy mẫu thuốc cung cấp theo quy định tại [Khoản 3 và Khoản 4 Điều 12 Thông tư này](#);

- Yêu cầu cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất hoặc cơ sở nhập khẩu có trách nhiệm phối hợp với cơ sở phân phối bán buôn:

+ Báo cáo tình hình phân phối thuốc tới cơ sở bán buôn (số lượng sản xuất, nhập khẩu; tên, địa chỉ cơ sở đã mua thuốc, số lượng mua và số lượng còn tồn tại từng cơ sở) gửi về Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) và Sở Y tế sở tại trong thời hạn tối đa là 07 ngày kể từ ngày Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) ban hành văn bản;

+ Đề nghị và phối hợp với cơ quan kiểm tra chất lượng lấy mẫu bổ sung ít nhất 02 mẫu thuốc tại cơ sở kinh doanh sử dụng thuốc theo quy định tại Khoản 4 Điều này; gửi báo cáo kết quả thực hiện về Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) trong thời hạn tối đa là 15 ngày kể từ ngày Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) ban hành văn bản;

+ Gửi mẫu đã lấy tới cơ sở kiểm nghiệm tuyến Trung ương để kiểm tra chất lượng đối với chỉ tiêu không đạt.

c) Căn cứ kết quả kiểm nghiệm các mẫu thuốc được lấy bổ sung, Cục Quản lý Dược xử lý theo quy định tại Khoản 5 Điều này.

3. Trường hợp mẫu thuốc do cơ quan kiểm tra chất lượng lấy tại cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu, cơ sở kinh doanh dịch vụ bảo quản thuốc hoặc mẫu thuốc được xác định vi phạm chất lượng do nguyên nhân trong quá trình sản xuất, hoặc trường hợp lô thuốc đã được lấy mẫu đồng thời tại 02 cơ sở bán buôn, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) xác định mức độ vi phạm và kết luận về việc thu hồi thuốc vi phạm theo quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này, ban hành quyết định thu hồi thuốc theo quy định tại [Khoản 3 Điều 12 Thông tư này](#). Phạm vi và thời gian thu hồi thực hiện theo quy định tại Khoản 3 Điều 63 Luật Dược.

4. Yêu cầu đối với việc lấy mẫu bổ sung để kiểm tra chất lượng theo quy định tại Khoản 1 và Khoản 2 Điều này:

Cơ quan kiểm tra chất lượng thuốc xác định phương án lấy mẫu trên cơ sở báo cáo về tình hình phân phối của cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu; ưu tiên lấy mẫu theo thứ tự a, b, c, d, đ được quy định sau đây:

a) Các mẫu thuốc được lấy tại các cơ sở bán buôn tại các địa bàn tỉnh, thành phố khác nhau; trong đó có cơ sở bán buôn đã cung cấp thuốc cho cơ sở đã được lấy mẫu;

b) Các mẫu thuốc được lấy tại các cơ sở bán buôn tại các địa bàn tỉnh, thành phố khác nhau;

c) Các mẫu thuốc được lấy tại các cơ sở bán buôn tại cùng một địa bàn tỉnh, thành phố;

d) Các mẫu thuốc được lấy tại cơ sở bán buôn và tại cơ sở bán lẻ.

đ) Các mẫu thuốc được lấy tại cơ sở bán lẻ.

e) Chỉ áp dụng lấy mẫu theo phương án đ khi cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu chứng minh thuốc không còn được bảo quản, tồn trữ tại cơ sở bán buôn. Không lấy mẫu bổ sung đối với số thuốc đã thu hồi.

5. Xử lý kết quả kiểm nghiệm mẫu thuốc được lấy bổ sung.

a) Trường hợp các mẫu thuốc được lấy bổ sung đạt tiêu chuẩn chất lượng, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) có văn bản xác định mức độ vi phạm, cơ sở chịu trách nhiệm về vi phạm và chỉ đạo Sở Y tế xử lý đối với thuốc của cơ sở bán lẻ đã lấy mẫu ban đầu đối với trường hợp quy định tại Khoản 1 Điều này hoặc cơ sở bán buôn và thuốc đã thu hồi trên địa bàn tỉnh, thành phố đối với trường hợp quy định tại Khoản 2 Điều này.

Phạm vi và thời gian thu hồi thực hiện theo quy định tại Khoản 3 Điều 63 Luật dược;

b) Trường hợp ít nhất 01 mẫu thuốc được lấy bổ sung tại cơ sở bán lẻ không đạt tiêu chuẩn chất lượng, trừ trường hợp quy định tại điểm a Khoản này, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) đánh giá nguy cơ, có văn bản xác định mức độ vi phạm, cơ sở chịu trách nhiệm về vi phạm, chỉ đạo Sở Y tế xử lý đối với thuốc tại các cơ sở bán lẻ đã lấy mẫu và cảnh báo về điều kiện bảo quản và chất lượng của thuốc.

c) Trường hợp ít nhất 01 (một) mẫu thuốc được lấy bổ sung tại cơ sở bán buôn hoặc tất cả các mẫu thuốc được lấy bổ sung tại cơ sở bán lẻ theo quy định tại điểm đ Khoản 4 Điều này không đạt tiêu chuẩn chất lượng, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) xác định mức độ vi phạm và kết luận về việc thu hồi thuốc vi phạm theo quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này, ban hành quyết định thu hồi thuốc theo quy định tại [Khoản 3 Điều 12 Thông tư này](#).

### **Điều 15. Xử lý thuốc bị thu hồi**

1. Thuốc bị thu hồi được phép khắc phục hoặc tái xuất trong trường hợp vi phạm mức độ 3 và không thuộc trường hợp quy định tại điểm b Khoản 2 Điều này.

2. Thuốc bị thu hồi phải tiêu hủy khi thuộc một trong các trường hợp sau đây:

a) Thuốc bị thu hồi do vi phạm mức độ 1 hoặc mức độ 2;

b) Thuốc bị thu hồi do vi phạm mức độ 3, được Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) xem xét theo quy định tại Khoản 3, Khoản 4 Điều này và kết luận không thể khắc phục, tái xuất được;

c) Thuốc bị thu hồi do vi phạm mức độ 3 được Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) cho phép khắc phục hoặc tái xuất nhưng cơ sở không thực hiện được việc khắc phục, tái xuất;

d) Thuốc giả, thuốc nhập lậu, thuốc không rõ nguồn gốc, xuất xứ, thuốc hết hạn dùng, thuốc có chứa các chất bị cấm sử dụng, thuốc sản xuất từ nguyên liệu không đạt tiêu chuẩn chất lượng, thuốc thuộc trường hợp phải bị tiêu hủy

theo quy định tại Nghị định về xử phạt hành chính trong lĩnh vực y tế, mẫu thuốc lưu đã hết thời gian lưu theo quy định.

3. Thủ tục đề nghị khắc phục thuốc bị thu hồi:

a) Cơ sở có thuốc bị thu hồi có văn bản gửi Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) kèm theo quy trình khắc phục, đánh giá nguy cơ đối với chất lượng, độ ổn định của thuốc, chương trình theo dõi, giám sát chất lượng, an toàn, hiệu quả của thuốc trong quá trình lưu hành;

b) Trong thời hạn tối đa 60 ngày, kể từ ngày nhận được văn bản đề nghị khắc phục của cơ sở, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) phải xem xét, có ý kiến trả lời bằng văn bản đồng ý hoặc không đồng ý việc khắc phục. Trường hợp không đồng ý phải nêu rõ lý do;

c) Trường hợp cần bổ sung hoặc làm rõ thông tin liên quan đến việc khắc phục, trong thời hạn tối đa 60 ngày, kể từ ngày nhận được văn bản của Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược), cơ sở phải nộp tài liệu bổ sung, giải trình. Sau thời hạn trên, cơ sở không nộp tài liệu bổ sung, giải trình thì đề nghị khắc phục không còn giá trị.

4. Thủ tục đề nghị tái xuất thuốc bị thu hồi:

a) Cơ sở có thuốc bị thu hồi có văn bản gửi Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) kèm theo phương án tái xuất nêu rõ thời gian và nước tái xuất;

b) Trong thời hạn tối đa 15 ngày, kể từ ngày nhận được văn bản đề nghị của cơ sở, Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) có ý kiến trả lời bằng văn bản đồng ý hoặc không đồng ý tái xuất; trường hợp không đồng ý phải nêu rõ lý do.

5. Việc khắc phục, tái xuất thuốc bị thu hồi chỉ được thực hiện sau khi có ý kiến đồng ý bằng văn bản của Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược).

6. Hủy thuốc:

a) Người đứng đầu cơ sở có thuốc bị tiêu hủy ra quyết định thành lập Hội đồng hủy thuốc để tổ chức việc hủy thuốc, quyết định phương pháp hủy, giám sát việc hủy thuốc. Hội đồng có ít nhất 03 người, trong đó phải có 01 đại diện là người phụ trách chuyên môn của cơ sở;

b) Việc hủy thuốc phải đảm bảo an toàn cho người, súc vật và tránh ô nhiễm môi trường theo các quy định của pháp luật về bảo vệ môi trường.

Cơ sở có thuốc bị tiêu hủy phải chịu toàn bộ trách nhiệm liên quan đến việc hủy thuốc và phải báo cáo kèm theo biên bản hủy thuốc tới Sở Y tế sở tại theo quy định tại mẫu số 06 Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này.

c) Quy định về việc hủy vắc xin:

- Tối thiểu 07 ngày trước khi thực hiện việc tiêu hủy vắc xin, cơ sở hủy vắc xin phải có văn bản thông báo kế hoạch hủy đến Sở Y tế sở tại, trong đó phải có các thông tin về tên, số lượng, nồng độ hoặc hàm lượng của từng vắc xin

cần hủy, lý do xin hủy, thời gian hủy, địa điểm hủy và phương pháp hủy. Sở Y tế có trách nhiệm giám sát việc hủy vắc xin.

- Quy trình hủy vắc xin và việc hủy vắc xin phải được thực hiện theo đúng các quy định hiện hành tại Thông tư liên tịch số [58/2015/TTLT-BYT-BTNMT](#) ngày 31/12/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế và Bộ trưởng Bộ Tài nguyên và Môi trường quy định về quản lý chất thải y tế và Thông tư số [36/2015/TT-BTNMT](#) ngày 30/6/2015 của Bộ trưởng Bộ Tài nguyên và Môi trường về quản lý chất thải nguy hại.

- Trong thời hạn 07 ngày kể từ ngày kết thúc việc hủy vắc xin, cơ sở phải có văn bản báo cáo việc hủy vắc xin kèm theo biên bản hủy tới Sở Y tế sở tại và Cục Quản lý Dược. Biên bản hủy theo quy định tại mẫu số 06 Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này.

d) Việc hủy thuốc phải kiểm soát đặc biệt phải thực hiện theo quy định tại Điều 48 của Nghị định số [54/2017/NĐ-CP](#).

7. Thời hạn xử lý thuốc bị thu hồi không quá 12 tháng kể từ thời điểm hoàn thành việc thu hồi theo quy định tại các điểm a, b và c Khoản 3 Điều 63 của Luật dược.

### **Điều 16. Trách nhiệm thu hồi thuốc**

1. Trách nhiệm của cơ sở kinh doanh dược, cơ sở khám bệnh, chữa bệnh và người sử dụng:

a) Thực hiện quy định tại các Khoản 1, 2 và 3 Điều 64 của Luật dược;

b) Thường xuyên kiểm tra, cập nhật thông tin về thu hồi thuốc trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế, Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược và Sở Y tế.

2. Trách nhiệm của Cục Quản lý Dược:

a) Tiếp nhận thông tin, xác định mức độ vi phạm của thuốc và ban hành quyết định thu hồi thuốc;

b) Thông báo quyết định thu hồi thuốc theo quy định tại [điểm a Khoản 4 Điều 12 Thông tư này](#), công bố thông tin về thuốc bị thu hồi trên Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược sau khi có quyết định thu hồi thuốc. Phối hợp với Đài truyền hình Việt Nam, Đài tiếng nói Việt Nam công bố thông tin về thu hồi thuốc vi phạm ở mức độ 1;

c) Xem xét báo cáo đánh giá và trả lời về đề xuất tự nguyện thu hồi, đề xuất xử lý khắc phục, tái xuất thuốc bị thu hồi của cơ sở kinh doanh dược;

d) Phối hợp với các đơn vị liên quan (Thanh tra Bộ, Sở Y tế, Y tế các ngành) thanh tra, kiểm tra việc tổ chức và thực hiện thu hồi thuốc; xử lý cơ sở vi phạm theo quy định của pháp luật;

đ) Có văn bản hướng dẫn chi tiết về quy trình xử lý, thu hồi thuốc, đánh giá hiệu quả thực hiện thông báo thu hồi thuốc của các cơ sở sản xuất, kinh doanh dược.

### 3. Trách nhiệm của Sở Y tế:

a) Công bố thông tin quyết định thu hồi thuốc trên Trang thông tin điện tử của Sở Y tế;

b) Tổ chức thông báo, phổ biến cho các cơ sở sản xuất, kinh doanh dược, cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trên địa bàn về các thông tin thu hồi thuốc;

c) Thực hiện hoặc chỉ đạo trung tâm kiểm nghiệm phối hợp với cơ sở có thuốc vi phạm chất lượng lấy mẫu thuốc bổ sung theo quy định tại [điểm b Khoản 1 hoặc điểm b Khoản 2 Điều 14 Thông tư này](#);

d) Tổ chức giám sát việc thu hồi thuốc trên địa bàn; xử lý, xử phạt cơ sở vi phạm các quy định về thu hồi thuốc theo thẩm quyền;

đ) Tham gia hoặc thực hiện đánh giá hiệu quả thu hồi thuốc của các cơ sở kinh doanh dược trên địa bàn theo chỉ đạo của Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược). Báo cáo Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) về các trường hợp cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu, cơ sở bán buôn là đầu mối phân phối thuốc không thực hiện hoặc thực hiện không đầy đủ việc thu hồi thuốc;

e) Tổ chức, tham gia việc cưỡng chế thu hồi thuốc.

## **4. QUY ĐỊNH VỀ THỰC HÀNH TỐT PHÒNG THÍ NGHIỆM (TRÍCH THÔNG TƯ 04/2018/TT-BYT NGÀY 09/02/2018 CỦA BỘ Y TẾ)**

### **Chương I**

## QUY ĐỊNH CHUNG

### **Điều 1. Phạm vi Điều chỉnh**

Thông tư này quy định việc công bố áp dụng và đánh giá việc đáp ứng Thực hành tốt phòng thí nghiệm.

### **Điều 2. Giải thích từ ngữ**

Trong Thông tư này, các từ ngữ dưới đây được hiểu như sau:

1. *Thực hành tốt phòng thí nghiệm* là bộ nguyên tắc, tiêu chuẩn về hệ thống quản lý chất lượng liên quan đến quá trình tổ chức và Điều kiện tiến hành nghiên cứu phi lâm sàng trong hoạt động về dược đối với sức khỏe con người và an toàn môi trường được lập kế hoạch, thực hiện, giám sát, ghi lại, lưu trữ và báo cáo.

2. *Tồn tại* là sai lệch so với nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt phòng thí nghiệm hoặc với quy định khác của pháp luật về dược.

3. *Cơ sở thử nghiệm* là cơ sở có hoạt động phân tích, kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc trên lãnh thổ Việt Nam, bao gồm đơn vị sự nghiệp công lập có chức năng kiểm nghiệm, cơ sở kinh doanh dịch vụ kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc, cơ sở kinh doanh dịch vụ thử tương đương sinh học của thuốc.

4. *GLP* là chữ viết tắt của cụm từ tiếng Anh “Good Laboratory Practices” được dịch sang tiếng Việt là “Thực hành tốt phòng thí nghiệm”.

5. *WHO* là chữ viết tắt của cụm từ tiếng Anh "World Health Organisation" được dịch sang tiếng Việt là "Tổ chức Y tế thế giới".

6. *OECD* là chữ viết tắt của cụm từ tiếng Anh “Organisation for Economic Co-operation and Development” được dịch sang tiếng Việt là "Tổ chức hợp tác và phát triển kinh tế".

## Chương II

### **CÔNG BỐ ÁP DỤNG THỰC HÀNH TỐT PHÒNG THÍ NGHIỆM**

#### **Điều 3. Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt phòng thí nghiệm**

1. Công bố áp dụng các nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt phòng thí nghiệm sau đây:

a) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt phòng thí nghiệm của Tổ chức Y tế thế giới tại Phụ lục I kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật quy định tại Khoản 2 Điều này;

b) Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt phòng thí nghiệm của Tổ chức hợp tác và phát triển kinh tế tại Phụ lục II kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật quy định tại Khoản 2 Điều này.

2. Trường hợp nguyên tắc, tiêu chuẩn GLP quy định tại Khoản 1 Điều này được WHO hoặc OECD sửa đổi, bổ sung, Cục Quản lý dược tổ chức dịch và



công bố nội dung sửa đổi, bổ sung trên Cổng Thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang Thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược để các đối tượng có liên quan tra cứu, cập nhật và áp dụng.

#### **Điều 4. Đối tượng áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt phòng thí nghiệm**

1. Cơ sở thử nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc tự lựa chọn triển khai áp dụng và đáp ứng GLP được quy định tại một trong các Phụ lục I hoặc II kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật.

2. Cơ sở thử nghiệm vắc xin, sinh phẩm y tế, sản phẩm từ máu, cơ sở kinh doanh dịch vụ thử tương đương sinh học của thuốc triển khai áp dụng và đáp ứng GLP được quy định tại Phụ lục II kèm theo Thông tư này và tài liệu cập nhật.

3. Cơ sở thử nghiệm áp dụng tài liệu cập nhật GLP theo quy định tại **Khoản 2 Điều 3 Thông tư này** trong thời hạn 12 tháng đối với trường hợp có yêu cầu thay đổi về thiết bị phân tích, cơ sở vật chất hoặc 06 tháng đối với cập nhật khác, tính từ thời điểm tài liệu cập nhật được công bố trên Cổng Thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang Thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược.

### **Chương III**

## **ĐÁNH GIÁ VIỆC ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT PHÒNG THÍ NGHIỆM**

#### **Điều 5. Hồ sơ làm căn cứ để đánh giá đáp ứng Thực hành tốt phòng thí nghiệm**

1. Hồ sơ làm căn cứ để đánh giá đáp ứng GLP đối với cơ sở thử nghiệm là hồ sơ đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược (được nộp khi đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược, cơ sở thử nghiệm không phải nộp thêm hồ sơ để đánh giá đáp ứng GLP) thực hiện theo quy định tại Điều 38 của Luật dược và Điều 32 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08 tháng 05 năm 2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật dược (sau đây được gọi tắt là Nghị định số 54/2017/NĐ-CP). Đối với cơ sở thử nghiệm thuốc phải kiểm soát đặc biệt, thực hiện theo quy định tại Điều 38 của Luật dược, Điều 49 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP và khoản 31 Điều 5 Nghị định số 155/2018/NĐ-CP ngày 12 tháng 11 năm 2018 của Chính phủ sửa đổi, bổ sung một số quy định liên quan đến điều kiện đầu tư kinh doanh thuộc phạm vi quản lý nhà nước của Bộ Y tế (sau đây được gọi tắt là Nghị định số 155/2018/NĐ-CP).

Tài liệu kỹ thuật về cơ sở thử nghiệm được trình bày theo hướng dẫn về hồ sơ tổng thể của cơ sở thử nghiệm quy định tại Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này hoặc hồ sơ tổng thể được cập nhật trong trường hợp bổ sung phạm vi hoạt động.<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Nội dung được sửa đổi bởi Thông tư 08/2020/TT-BYT, ngày 27/5/2020 của Bộ Y tế

2. Hồ sơ làm căn cứ để đánh giá đáp ứng GLP đối với cơ sở thử nghiệm không vì Mục đích thương mại bao gồm:

a) Đơn đề nghị đánh giá đáp ứng GLP thực hiện theo Mẫu số 01 quy định tại Phụ lục V kèm theo Thông tư này;

b) Tài liệu kỹ thuật về cơ sở thử nghiệm được trình bày theo hướng dẫn về hồ sơ tổng thể quy định tại Phụ lục III kèm theo Thông tư này.

3. Trường hợp cơ sở thử nghiệm đề nghị cấp Giấy chứng nhận GLP cùng với Giấy chứng nhận đủ Điều kiện kinh doanh dược, cơ sở thử nghiệm phải ghi rõ nội dung này trong Đơn đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ Điều kiện kinh doanh dược.

## **Điều 6. Trình tự đánh giá việc đáp ứng Thực hành tốt phòng thí nghiệm**

1. Tiếp nhận hồ sơ:

Cơ sở thử nghiệm nộp 01 bộ hồ sơ theo quy định tại [Điều 5 Thông tư này](#) kèm phí thẩm định theo quy định của Bộ trưởng Bộ Tài chính về phí thẩm định tiêu chuẩn và Điều kiện kiểm nghiệm thuốc đến Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế.

Trường hợp cơ sở chỉ kinh doanh dịch vụ thử tương đương sinh học của thuốc đề nghị cấp Giấy chứng nhận đủ Điều kiện kinh doanh dược thì nộp hồ sơ theo quy định của Bộ trưởng Bộ Y tế về Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng.

2. Trình tự tiếp nhận và thẩm định hồ sơ thực hiện theo quy định tại:

a) Khoản 2 và khoản 5 Điều 33 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP và khoản 12 Điều 5 Nghị định số 155/2018/NĐ-CP;<sup>3</sup>

b) Các quy định về Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng đối với cơ sở kinh doanh dịch vụ thử tương đương sinh học của thuốc;<sup>4</sup>

c) Các Khoản 2, 4 và 5 Điều 33 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP đối với cơ sở kinh doanh dược không thuộc trường hợp quy định tại điểm a và b Khoản này;

d) Các quy định về Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng đối với cơ sở kinh doanh dịch vụ thử tương đương sinh học của thuốc.

3. Trong thời hạn 05 ngày, kể từ ngày nhận được hồ sơ hợp lệ, Cục Quản lý Dược thành lập Đoàn đánh giá, thông báo cho cơ sở thử nghiệm về Đoàn đánh giá và dự kiến thời gian đánh giá thực tế tại cơ sở thử nghiệm.

Trong thời hạn 15 ngày, kể từ ngày có văn bản thông báo, Đoàn đánh giá tiến hành đánh giá thực tế tại cơ sở thử nghiệm.

## **Điều 7. Quy trình đánh giá việc đáp ứng và phân loại đáp ứng Thực hành tốt phòng thí nghiệm**

<sup>3</sup>Nội dung được sửa đổi bởi Thông tư 08/2020/TT-BYT, ngày 27/5/2020 của Bộ Y tế

<sup>4</sup>Nội dung được sửa đổi bởi Thông tư 08/2020/TT-BYT, ngày 27/5/2020 của Bộ Y tế

### 1. Quy trình đánh giá:

a) Bước 1. Đoàn đánh giá công bố Quyết định thành lập Đoàn đánh giá, Mục đích, nội dung và kế hoạch đánh giá dự kiến tại cơ sở thử nghiệm;

b) Bước 2. Cơ sở thử nghiệm trình bày tóm tắt về tổ chức, nhân sự và hoạt động triển khai, áp dụng GLP hoặc nội dung cụ thể khác của đợt đánh giá;

c) Bước 3. Đoàn đánh giá thực tế việc triển khai áp dụng GLP tại cơ sở thử nghiệm theo từng nội dung cụ thể.

Trong quá trình đánh giá, cơ sở thử nghiệm phải tiến hành hoạt động kiểm nghiệm thực tế.

d) Bước 4. Đoàn đánh giá họp với cơ sở thử nghiệm để thông báo về tồn tại phát hiện trong quá trình đánh giá (nếu có); đánh giá mức độ của từng tồn tại; thảo luận với cơ sở thử nghiệm trong trường hợp cơ sở thử nghiệm không thống nhất với đánh giá của Đoàn đánh giá đối với từng tồn tại; đánh giá về mức độ đáp ứng nguyên tắc, tiêu chuẩn GLP của cơ sở thử nghiệm;

đ) Bước 5. Lập và ký biên bản đánh giá:

Biên bản đánh giá được Lãnh đạo cơ sở thử nghiệm cùng Trưởng Đoàn đánh giá ký xác nhận; biên bản đánh giá phải thể hiện được thành Phần Đoàn đánh giá, địa điểm, thời gian, phạm vi đánh giá, vấn đề chưa thống nhất giữa Đoàn đánh giá và cơ sở thử nghiệm liên quan đến việc đánh giá đáp ứng GLP (nếu có). Biên bản được làm thành 03 bản: 01 bản lưu tại cơ sở thử nghiệm, 02 bản lưu tại Cục Quản lý Dược.

e) Bước 6. Hoàn thiện Báo cáo đánh giá

Đoàn đánh giá có trách nhiệm lập Báo cáo đánh giá GLP theo Mẫu số 03 tại Phụ lục V kèm theo Thông tư này, liệt kê và phân tích, phân loại mức độ tồn tại mà cơ sở thử nghiệm cần khắc phục, sửa chữa, đối chiếu Điều Khoản quy định tương ứng của văn bản pháp luật, đánh giá mức độ tuân thủ GLP của cơ sở thử nghiệm. Phân loại mức độ tồn tại và đánh giá mức độ tuân thủ GLP của cơ sở thử nghiệm theo quy định tại Phụ lục IV kèm theo Thông tư này.

Gửi Báo cáo đánh giá GLP cho cơ sở thử nghiệm theo quy định tại điểm b Khoản 6 Điều 33 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP.

### 2. Đánh giá mức độ tuân thủ GLP:

Việc đánh giá mức độ tuân thủ GLP của cơ sở thử nghiệm theo quy định tại Phụ lục IV kèm theo Thông tư này, gồm các mức độ sau đây:

a) Cơ sở thử nghiệm tuân thủ GLP ở mức độ 1;

b) Cơ sở thử nghiệm tuân thủ GLP ở mức độ 2;

c) Cơ sở thử nghiệm tuân thủ GLP ở mức độ 3.

**Điều 8. Xử lý kết quả đánh giá đáp ứng Thực hành tốt phòng thí nghiệm**

1. Trường hợp báo cáo đánh giá GLP kết luận cơ sở thử nghiệm tuân thủ GLP ở mức độ 1 theo quy định tại [điểm a Khoản 2 Điều 7 Thông tư này](#):

Trong thời hạn 10 ngày, kể từ ngày kết thúc việc đánh giá thực tế tại cơ sở thử nghiệm và ký biên bản đánh giá, Cục Quản lý Dược trình Bộ trưởng Bộ Y tế cấp Giấy chứng nhận đủ Điều kiện kinh doanh dược hoặc thực hiện cấp Giấy chứng nhận GLP theo Mẫu số 04 quy định tại Phụ lục V kèm theo Thông tư này.

Trường hợp cơ sở thử nghiệm có thực hiện việc thử nghiệm và kinh doanh thuốc phải kiểm soát đặc biệt, trong thời hạn 20 ngày, kể từ ngày kết thúc việc đánh giá thực tế tại cơ sở thử nghiệm và ký biên bản đánh giá, Cục Quản lý Dược trình Bộ trưởng Bộ Y tế cấp Giấy chứng nhận đủ Điều kiện kinh doanh dược hoặc thực hiện cấp Giấy chứng nhận GLP theo Mẫu số 04 quy định tại Phụ lục V kèm theo Thông tư này.

2. Trường hợp báo cáo đánh giá GLP kết luận cơ sở thử nghiệm tuân thủ GLP ở mức độ 2 theo quy định tại [điểm b Khoản 2 Điều 7 Thông tư này](#):

a) Trong thời hạn 05 ngày, kể từ ngày kết thúc việc đánh giá thực tế tại cơ sở thử nghiệm và ký biên bản đánh giá, Cục Quản lý Dược gửi văn bản yêu cầu cơ sở thử nghiệm tiến hành khắc phục, sửa chữa tồn tại được ghi trong Báo cáo đánh giá.

Trường hợp cơ sở thử nghiệm có thực hiện việc thử nghiệm và kinh doanh thuốc phải kiểm soát đặc biệt, trong thời hạn 15 ngày, kể từ ngày kết thúc việc đánh giá thực tế tại cơ sở thử nghiệm và ký biên bản đánh giá, Cục Quản lý Dược gửi văn bản yêu cầu cơ sở thử nghiệm tiến hành khắc phục, sửa chữa tồn tại được ghi trong Báo cáo đánh giá;

b) Sau khi hoàn thành việc khắc phục, sửa chữa, cơ sở thử nghiệm phải có văn bản báo cáo kèm theo bằng chứng chứng minh (hồ sơ tài liệu, hình ảnh, video, giấy chứng nhận) đã hoàn thành việc khắc phục, sửa chữa tồn tại được ghi trong Báo cáo đánh giá;

c) Trong thời hạn 20 ngày, kể từ ngày nhận được văn bản báo cáo khắc phục, Cục Quản lý Dược đánh giá kết quả khắc phục của cơ sở thử nghiệm và kết luận về tình trạng đáp ứng GLP của cơ sở thử nghiệm:

- Trường hợp việc khắc phục của cơ sở thử nghiệm đã đáp ứng yêu cầu: Cục Quản lý Dược trình Bộ trưởng Bộ Y tế cấp Giấy chứng nhận đủ Điều kiện kinh doanh dược hoặc thực hiện việc cấp Giấy chứng nhận GLP theo Mẫu số 04 quy định tại Phụ lục V kèm theo Thông tư này;

- Trường hợp việc khắc phục của cơ sở thử nghiệm chưa đáp ứng yêu cầu, Cục Quản lý Dược có văn bản trả lời lý do chưa cấp.

d) Trong thời hạn 06 tháng, kể từ ngày Cục Quản lý Dược có văn bản yêu cầu sửa đổi, bổ sung, cơ sở thử nghiệm phải nộp hồ sơ sửa đổi, bổ sung theo yêu cầu. Sau thời hạn trên, cơ sở thử nghiệm không sửa đổi, bổ sung hoặc sau 12 tháng, kể từ ngày nộp hồ sơ đề nghị lần đầu mà hồ sơ bổ sung không đáp ứng yêu cầu thì hồ sơ đã nộp không còn giá trị.

3. Trường hợp báo cáo đánh giá GLP kết luận cơ sở thử nghiệm tuân thủ GLP ở mức độ 3 theo quy định tại [điểm c Khoản 2 Điều 7 Thông tư này](#):

Trong thời hạn 05 ngày, kể từ ngày kết thúc việc đánh giá thực tế tại cơ sở thử nghiệm và ký biên bản đánh giá, Cục Quản lý Dược ban hành văn bản thông báo về việc không đáp ứng GLP kèm theo Báo cáo đánh giá GLP cho cơ sở thử nghiệm và chưa cấp giấy chứng nhận.

4. Cục Quản lý Dược cấp Giấy chứng nhận GLP theo Mẫu số 04 quy định tại Phụ lục V kèm theo Thông tư này cho cơ sở thử nghiệm không vì Mục đích thương mại hoặc theo yêu cầu của cơ sở kinh doanh dược.

5. Trong thời hạn 05 ngày, kể từ ngày cấp Giấy chứng nhận đủ Điều kiện kinh doanh dược hoặc Giấy chứng nhận GLP, Cục Quản lý Dược công bố trên Cổng Thông tin điện tử của Bộ Y tế và Trang Thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược các thông tin sau đây:

- a) Tên và địa chỉ cơ sở thử nghiệm;
- b) Họ tên người chịu trách nhiệm chuyên môn về dược, số Chứng chỉ hành nghề dược;
- c) Số Giấy chứng nhận đủ Điều kiện kinh doanh và số Giấy chứng nhận GLP (nếu có);
- d) Thời gian hết hiệu lực của việc đánh giá đáp ứng GLP;
- đ) Phạm vi hoạt động của cơ sở thử nghiệm.

#### **Chương IV**

### **ĐÁNH GIÁ VIỆC DUY TRÌ ĐÁP ỨNG THỰC HÀNH TỐT PHÒNG THÍ NGHIỆM**

**Điều 9. Đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng Thực hành tốt phòng thí nghiệm**

1. Thời gian định kỳ đánh giá việc duy trì đáp ứng GLP tại cơ sở thử nghiệm (bao gồm cả cơ sở thử nghiệm không vì Mục đích thương mại) là 03 năm, kể từ ngày kết thúc lần đánh giá liền trước (không bao gồm các đợt đánh giá đột xuất, thanh tra, kiểm tra của Bộ Y tế, Sở Y tế).

Trường hợp cơ sở chỉ kinh doanh dịch vụ thử tương đương sinh học của thuốc, việc đánh giá định kỳ thực hiện theo quy định của Bộ trưởng Bộ Y tế về Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng.

2. Tháng 11 hằng năm, Cục Quản lý Dược công bố trên Trang Thông tin điện tử của mình kế hoạch đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GLP của các cơ sở thử nghiệm trong năm kế tiếp.

3. Căn cứ vào kế hoạch đánh giá định kỳ do Cục Quản lý Dược công bố, cơ sở thử nghiệm nộp hồ sơ đề nghị đánh giá định kỳ theo quy định tại Khoản 7 Điều này về Cục Quản lý Dược trong thời gian tối thiểu 30 ngày, trước thời điểm đánh giá theo kế hoạch đã được Cục Quản lý Dược công bố.

Ví dụ: Thời điểm dự kiến đánh giá định kỳ tại cơ sở thử nghiệm A là ngày 18 tháng 8 năm 2018 thì cơ sở thử nghiệm A phải nộp hồ sơ đề nghị đánh giá về Cục Quản lý Dược trước ngày 18 tháng 7 năm 2018.

4. Trường hợp cơ sở thử nghiệm không nộp hồ sơ đề nghị đánh giá định kỳ theo thời hạn quy định tại khoản 3 Điều này, trong thời hạn 15 ngày kể từ ngày đến thời điểm đánh giá định kỳ, Cục Quản lý Dược ban hành văn bản yêu cầu cơ sở thử nghiệm phải nộp hồ sơ đề nghị đánh giá định kỳ."<sup>5</sup>

5. Trong thời hạn 45 ngày, kể từ ngày đến hạn nộp hồ sơ đề nghị đánh giá định kỳ, nếu sau thời hạn này, cơ sở thử nghiệm không nộp hồ sơ đề nghị đánh giá định kỳ, Cục Quản lý Dược tiến hành đánh giá đột xuất, thanh tra, kiểm tra việc duy trì đáp ứng GLP của cơ sở theo quy định tại Điều 12 Thông tư này.<sup>6</sup>

6. Sau khi nộp hồ sơ đề nghị đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GLP theo thời gian quy định, cơ sở thử nghiệm được tiếp tục hoạt động thử nghiệm theo phạm vi quy định tại Giấy chứng nhận đủ Điều kiện kinh doanh dược hoặc Giấy chứng nhận GLP đối với cơ sở thử nghiệm không vì Mục đích thương mại, kể từ ngày nộp hồ sơ cho đến khi có kết quả đánh giá định kỳ.

7. Hồ sơ đề nghị đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GLP, bao gồm:

Cơ sở thử nghiệm nộp 01 bộ hồ sơ đề nghị đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GLP kèm phí thẩm định theo quy định của Bộ trưởng Bộ Tài chính về phí thẩm định tiêu chuẩn và điều kiện kiểm nghiệm thuốc đến Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế.<sup>7</sup>

a) Đơn đề nghị đánh giá định kỳ việc duy trì đáp ứng GLP theo Mẫu số 02 quy định tại Phụ lục V kèm theo Thông tư này;

b) Tài liệu kỹ thuật cập nhật về Điều kiện cơ sở vật chất, kỹ thuật và nhân sự của cơ sở thử nghiệm (nếu có thay đổi);

c) Báo cáo tóm tắt về hoạt động thử nghiệm của cơ sở thử nghiệm trong thời gian 03 năm gần nhất tính từ thời điểm đánh giá liền trước (không bao gồm các đợt đánh giá đột xuất, thanh tra, kiểm tra của Bộ Y tế, Sở Y tế) đến ngày đề nghị đánh giá định kỳ. Bổ sung

8. Trình tự đánh giá, quy trình đánh giá, phân loại kết quả đánh giá đáp ứng GLP thực hiện theo quy định tại Điều 6 và Điều 7 Thông tư này.

## PHỤ LỤC I

### NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT PHÒNG KIỂM NGHIỆM DƯỢC PHẨM CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI

(Ban hành kèm theo Thông tư số 04/2018/TT-BYT ngày 09 tháng 02 năm 2018  
của Bộ Y tế)

#### Các vấn đề chung

<sup>5</sup>Nội dung được sửa đổi bởi Thông tư 08/2020/TT-BYT, ngày 27/5/2020 của Bộ Y tế

<sup>6</sup>Nội dung được sửa đổi bởi Thông tư 08/2020/TT-BYT, ngày 27/5/2020 của Bộ Y tế

<sup>7</sup>Nội dung được sửa đổi bởi Thông tư 08/2020/TT-BYT, ngày 27/5/2020 của Bộ Y tế

Thuật ngữ

### **Phần 1. Quản lý và cơ sở hạ tầng**

1. Tổ chức và quản lý
2. Quản lý Chất lượng
3. Kiểm soát tài liệu
4. Hồ sơ
5. Thiết bị xử lý dữ liệu
6. Nhân sự
7. Nhà xưởng
8. Thiết bị, máy móc và dụng cụ
9. Hợp đồng

### **Phần 2. Vật liệu, máy móc, thiết bị và dụng cụ khác**

10. Thuốc thử
11. Chất đối chiếu và vật liệu đối chiếu
12. Hiệu chuẩn, đánh giá hiệu năng và thẩm định thiết bị, dụng cụ
13. Truy xuất nguồn gốc

### **Phần 3. Quy trình thao tác**

14. Nhận mẫu
15. Hồ sơ kiểm nghiệm
16. Thẩm định quy trình phân tích
17. Thử nghiệm
18. Đánh giá kết quả thử nghiệm
19. Phiếu kiểm nghiệm
20. Mẫu lưu

### **Phần 4. An toàn**

21. Các quy định chung

### **Các vấn đề chung**

Hội đồng Chuyên gia của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) về tiêu chuẩn dược phẩm đã thông qua bản hướng dẫn “Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc” vào năm 1999, được ban hành ở Phụ lục 3 của Báo cáo kỹ thuật của WHO số 902, năm 2002. Các hướng dẫn khác liên quan đến việc đảm bảo chất lượng phòng thí nghiệm đã được cập nhật và sau đó việc kiểm tra sự tuân thủ các hướng dẫn về thực hành tốt đối với các phòng kiểm nghiệm dược phẩm quốc gia chỉ ra rằng một số Phần cần phải cải tiến và làm rõ, nó được coi là cần thiết để chuẩn bị một văn bản sửa đổi.

Các hướng dẫn này đưa ra các cách thức về hệ thống quản lý chất lượng được áp dụng trong việc phân tích các dược chất (API), tá dược và sản phẩm dược phẩm cần được thực hiện để chứng minh rằng các kết quả thu được đáng tin cậy.

Sự phù hợp với các khuyến nghị được cung cấp trong hướng dẫn này sẽ giúp thúc đẩy hài hòa quốc tế về hoạt động thực hành phòng thí nghiệm và sẽ tạo Điều kiện hợp tác giữa các phòng thí nghiệm và công nhận lẫn nhau về kết quả.

Đặc biệt chú ý việc đảm bảo tính đúng đắn và tính đầy đủ của chức năng của phòng thí nghiệm, cần có kế hoạch và nguồn kinh phí trong tương lai để đảm bảo rằng các nguồn lực cần thiết cho việc duy trì các phòng thí nghiệm, cũng như đối với cơ sở hạ tầng và cung cấp năng lượng hợp lý. Các trang thiết bị và quy trình cần có sẵn sàng (trong trường hợp có thể xảy ra các vấn đề về cung cấp) để đảm bảo rằng các phòng thí nghiệm có thể tiến hành liên tục hoạt động của mình.

Những nguyên tắc này được áp dụng cho bất kỳ phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng dược phẩm, có thể là quốc gia, thương mại hoặc phi chính phủ. Tuy nhiên, họ không bao gồm hướng dẫn cho những phòng thí nghiệm liên quan đến việc kiểm tra các sản phẩm sinh học, ví dụ: vắc xin, chế phẩm máu. Hướng dẫn riêng cho các phòng thí nghiệm như vậy có sẵn.

Những hướng dẫn này là phù hợp với các yêu cầu của hướng dẫn của WHO về thực hành sản xuất tốt và với các yêu cầu của tiêu chuẩn quốc tế ISO / IEC 17025: 2005, và cung cấp các hướng dẫn cụ thể cho các phòng thí nghiệm thực hiện kiểm soát chất lượng thuốc. Các hướng dẫn cho các phòng thí nghiệm vi sinh học có thể được tìm thấy trong dự thảo tài liệu làm việc của WHO hướng dẫn về thực hành tốt cho các phòng thí nghiệm vi sinh học dược phẩm (tham khảo QAS / 09.297).

Các thực hành tốt nêu dưới đây sẽ được coi như là một hướng dẫn chung và nó có thể được Điều chỉnh để đáp ứng nhu cầu cá nhân với Điều kiện là mức tương đương với chất lượng đảm bảo là đạt được. Các ghi chú được cung cấp của văn bản hoặc các ví dụ; chúng không chứa các yêu cầu mà phải là tuân thủ các nguyên tắc này.

Kiểm tra kiểm soát chất lượng dược phẩm thường là một vấn đề của thử nghiệm lặp đi lặp lại của các mẫu API hoặc của một số giới hạn các sản phẩm dược phẩm, trong khi các phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng quốc gia phải có khả năng để đối phó với một phạm vi rộng hơn của các dược chất và các sản phẩm và, do đó, có thể áp dụng đa dạng hơn các phương pháp thử. Các khuyến nghị cho các phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng dược phẩm quốc gia được đề cập trong các văn bản sau đây. Xem xét cụ thể được đưa ra để các quốc gia có nguồn lực hạn chế nhu cầu thiết lập một phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng dược phẩm chính phủ, gần đây đã làm như vậy, hoặc đó đang có kế hoạch hiện đại hóa các phòng thí nghiệm hiện có.



Các phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng có thể thực hiện một số hoặc tất cả các hoạt động kiểm soát chất lượng, ví dụ như lấy Mẫu, thử nghiệm các API, tá dược, vật liệu đóng gói và / hoặc các sản phẩm dược phẩm, ổn định kiểm tra, các thử nghiệm theo tiêu chuẩn và Điều tra.

Đối với chất lượng của một mẫu thuốc để đánh giá một cách chính xác được:

- Việc nộp một mẫu của một API, tá dược, dược phẩm hoặc một vật liệu giả nghi ngờ đến phòng thí nghiệm, lựa chọn phù hợp với yêu cầu của quốc gia, phải được kèm theo một bản báo cáo về lý do tại sao các phân tích đã được yêu cầu.

- Phân tích phải được lên kế hoạch một cách chính xác và tỉ mỉ thực hiện.
- Các kết quả cần được thành thạo đánh giá để xác định xem các mẫu phù hợp với các tiêu chuẩn chất lượng hoặc các tiêu chuẩn khác có liên quan.

#### *Các phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng dược phẩm quốc gia*

Các chính phủ, thường là thông qua các loại thuốc quốc gia cơ quan quản lý (NMRA), có thể thành lập và duy trì một phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng dược phẩm để thực hiện các bài kiểm tra và các xét nghiệm cần thiết để xác minh rằng các API, tá dược và dược phẩm đáp ứng các tiêu chuẩn quy định. Các nước lớn có thể yêu cầu một số phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng dược phẩm mà phù hợp với luật pháp quốc gia, và sắp xếp thích hợp nên, do đó, được thực hiện để giám sát sự tuân thủ của họ với một hệ thống quản lý chất lượng. Trong suốt quá trình ủy quyền tiếp thị và giám sát sau khi đưa ra, các phòng thí nghiệm hoặc phòng thí nghiệm làm việc chặt chẽ với các NMRA.

Một phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng dược phẩm quốc gia cung cấp hỗ trợ hiệu quả cho một NMRA diễn xuất cùng với các dịch vụ kiểm tra của mình. Các kết quả phân tích thu được nên mô tả chính xác các tính chất của các mẫu đánh giá, cho phép kết luận chính xác được rút ra về chất lượng của các mẫu thuốc đã phân tích, và cũng phục vụ như là một cơ sở đầy đủ cho bất kỳ quy định hành chính tiếp theo và hành động pháp lý.

Các phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng dược phẩm quốc gia thường bao gồm hai loại cơ bản của hoạt động:

- Thử nghiệm tuân thủ của các API, tá dược và dược phẩm sử dụng phương pháp “chính thống” bao gồm các phương pháp dược điển, quy trình phân tích xác nhận cung cấp bởi các nhà sản xuất và được phê duyệt bởi các cơ quan chính phủ có liên quan cho phép tiếp thị hoặc xác nhận quy trình phân tích được phát triển bởi các phòng thí nghiệm; và

- Kiểm tra của, chất nghi ngờ bất hợp pháp hoặc các sản phẩm giả mạo, nộp cho kiểm tra của Thanh tra y tế, hải quan và cảnh sát.

Để đảm bảo an toàn bệnh nhân, vai trò của các phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng dược phẩm quốc gia nên quy định trong pháp luật dược phẩm

nói chung của đất nước trong một cách mà các kết quả được cung cấp bởi nó có thể, nếu cần thiết, dẫn đến việc thi hành pháp luật và các hành động pháp lý.

### **Thuật ngữ**

Các định nghĩa thuật ngữ dưới đây được áp dụng trong hướng dẫn này. Chúng có thể có nghĩa khác trong ngữ cảnh khác.

#### *Tiêu chuẩn chấp nhận của kết quả phân tích*

Các giá trị được xác định trước và được văn bản hóa mà kết quả phân tích phải nằm trong giới hạn hoặc vượt giới hạn được nêu trong tiêu chuẩn chất lượng.

#### *Độ đúng*

Mức độ đáp ứng của kết quả thử nghiệm so với giá trị thực hoặc mức độ tiệm cận của kết quả thu được của phương pháp đo so với giá trị thực.

*Chú ý:* Độ đúng thường được xác định dựa trên các mẫu đã được chuẩn bị (có chứa thành Phần cần phân tích) để định lượng. Độ đúng được thiết lập trong một Khoảng xác định tùy thuộc vào quy trình phân tích. Việc xác định độ đúng được chấp nhận bằng cách sử dụng mẫu giả (placebo) được thêm chất đối chiếu (chất chuẩn) đã biết trước khối lượng hoặc nồng độ.

#### *Hoạt chất được dụng*

Bất kỳ một chất hoặc hỗn hợp các chất được dự định sử dụng trong sản xuất một dạng bào chế dược phẩm, và khi được sử dụng, nó là thành Phần có tác dụng của sản phẩm đó. Những chất như vậy được dùng với Mục đích đem lại tác dụng dược lý hoặc các tác dụng trực tiếp khác trong chẩn đoán, chữa trị, làm giảm nhẹ, Điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tật, hoặc có tác dụng lên cấu trúc và chức năng của cơ thể.

#### *Báo cáo kết quả phân tích*

Một báo cáo kết quả phân tích thường bao gồm một mô tả của quy trình thử nghiệm đã sử dụng, các kết quả phân tích, thảo luận và kết luận và/ hoặc khuyến nghị gửi thêm một hoặc nhiều mẫu để thử nghiệm (xem Phần 3, Khoản 18.7- 18.11).

#### *Hồ sơ kiểm nghiệm (Hồ sơ phân tích)*

Biểu mẫu in, sổ tay kiểm nghiệm hoặc dưới dạng điện tử (hồ sơ điện tử) để ghi lại các thông tin về mẫu, cũng như các hóa chất và dung môi được sử dụng, quy trình thử nghiệm đã áp dụng, các tính toán đã thực hiện, kết quả và bất kỳ thông tin hoặc ý kiến khác có liên quan (xem Phần 3, Khoản 15).

Một lượng xác định nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói, hoặc sản phẩm được chế biến trong một quy trình đơn lẻ hoặc một loạt các quy trình và được coi là đồng nhất. Đôi khi có thể cần phải chia một lô thành một số mẻ, sau đó tập trung lại để hình thành một lô đồng nhất cuối cùng. Trong trường hợp tiết trùng ở công đoạn cuối, cỡ lô được xác định bởi công suất của nồi hấp. Trong

sản xuất liên tục, một lô phải tương ứng với một Khoảng xác định trong quá trình sản xuất với đặc trưng là sự đồng nhất dự kiến. Cỡ lô có thể được xác định như một lượng sản phẩm cố định hoặc một lượng sản phẩm sản xuất ra trong một Khoảng thời gian nhất định.

### *Số lô*

Là sự kết hợp rõ ràng của các con số và/hoặc chữ cái để nhận dạng duy nhất một lô, được ghi trên nhãn, trong hồ sơ lô, trên phiếu kiểm nghiệm tương ứng.

### *Hiệu chuẩn*

Một loạt các thao tác nhằm thiết lập, trong Điều kiện nhất định, mối quan hệ giữa các giá trị đọc được trên một hay một hệ thống thiết bị đo (đặc biệt là cân), ghi lại, và kiểm soát, hoặc các giá trị được thể hiện bởi một vật liệu đo lường, với các giá trị tương ứng đã biết của một chuẩn đối chiếu, cần xác định giới hạn chấp nhận của các kết quả đo lường này.

### *Phiếu kiểm nghiệm (Chứng chỉ phân tích)*

Danh sách các quy trình thử nghiệm áp dụng cho một mẫu cụ thể cùng với kết quả thu được và các tiêu chuẩn chấp nhận được áp dụng. Phiếu kiểm nghiệm chỉ ra mẫu này có hay không phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng.

### *Vật liệu đối chiếu được chứng nhận*

Vật liệu đối chiếu, có một hoặc nhiều tính chất đặc trưng được xác định bởi một quy trình đo lường hợp lệ, đi kèm với một chứng nhận cung cấp giá trị của tính chất đặc trưng đó, độ không đảm bảo liên quan và công bố về truy xuất nguồn gốc đo lường.

### *Thử nghiệm đáp ứng (compliance testing)*

Việc phân tích các hoạt chất dược dụng (API), tá dược, vật liệu đóng gói hoặc các sản phẩm dược phẩm theo yêu cầu của một chuyên luận dược điển hoặc một tiêu chuẩn chất lượng được ghi trong giấy phép lưu hành.

### *Mẫu kiểm soát (control sample)*

Một mẫu được sử dụng để kiểm tra độ đúng và độ chính xác liên tục của một quy trình. Nó phải được thiết lập tương tự như các mẫu được phân tích. Nó có một giá trị xác định kèm theo độ không đảm bảo liên quan.

### *Thẩm định thiết kế (DQ)*

Tập hợp các hoạt động được ghi thành hồ sơ, xác định các thông số chức năng và hoạt động của thiết bị và tiêu chí lựa chọn nhà cung cấp, dựa trên Mục đích sử dụng dự kiến của thiết bị.

*Chú ý:* Việc lựa chọn và mua thiết bị mới phải thực hiện theo một quy trình quyết định được cân nhắc kỹ lưỡng, dựa trên nhu cầu của công tác quản lý kỹ thuật. Khi thiết kế một phòng thí nghiệm mới, các yêu cầu về thiết kế và dịch

vụ cần được thống nhất giữa đội ngũ quản lý và các nhà cung cấp và được ghi vào hồ sơ.

#### *Thẩm định lắp đặt (IQ)*

Việc thực hiện các thử nghiệm để đảm bảo rằng thiết bị phân tích sử dụng trong phòng thí nghiệm được lắp đặt một cách chính xác và hoạt động theo tiêu chuẩn chất lượng đã thiết lập.

#### *Xem xét của lãnh đạo*

Là việc lãnh đạo cấp cao tiến hành xem xét một cách chính thức và được ghi thành hồ sơ đối với các chỉ số hoạt động quan trọng của một hệ thống quản lý chất lượng.

#### *Nhà sản xuất*

Một công ty thực hiện các hoạt động như sản xuất, đóng gói, kiểm tra chất lượng, đóng gói lại, dán nhãn và/hoặc dán nhãn lại đối với dược phẩm.

#### *Giấy phép lưu hành (chứng nhận sản phẩm, chứng nhận đăng ký)*

Tài liệu pháp lý do cơ quan quản lý dược có thẩm quyền cấp, cho phép việc lưu hành hay phân phối tự do của một sản phẩm dược phẩm trong quốc gia đó sau khi được đánh giá về an toàn, hiệu quả và chất lượng. Xét về chất lượng nó xác định các thành Phần chi tiết và dạng bào chế của sản phẩm dược phẩm và các yêu cầu về chất lượng đối với sản phẩm thuốc và các thành Phần. Nó cũng bao gồm các chi tiết của bao bì, nhãn mác, Điều kiện bảo quản, thời hạn sử dụng và Điều kiện sử dụng được chấp nhận.

#### *Độ không đảm bảo đo*

Tham số không âm đặc trưng cho sự phân tán của các giá trị bằng số của một đối tượng (chất phân tích), dựa trên các thông tin được sử dụng.

#### *Truy xuất nguồn gốc đo lường*

Đặc tính của một kết quả đo theo đó kết quả này có thể dẫn chiếu đến một mẫu đối chiếu (mẫu chuẩn) thông qua một chuỗi không gián đoạn các hoạt động hiệu chuẩn được ghi thành hồ sơ, mỗi hoạt động hiệu chuẩn đóng góp một Phần vào độ không đảm bảo đo.

#### *Thẩm định vận hành (OQ)*

Hoạt động đánh giá được ghi thành hồ sơ về việc thiết bị phân tích vận hành như mong đợi trên tất cả các Khoảng vận hành dự kiến.

#### *Kết quả ngoài giới hạn (OOS)*

Tất cả các kết quả thử nghiệm nằm ngoài các tiêu chuẩn chất lượng hoặc tiêu chuẩn chấp nhận đã được xây dựng trong hồ sơ sản phẩm, hồ sơ tổng thể dược phẩm (drug master file), dược điển hoặc đưa ra bởi nhà sản xuất.

#### *Thẩm định hiệu năng (PQ)*

Hoạt động đánh giá được ghi thành hồ sơ về việc các thiết bị phân tích hoạt động một cách ổn định và cho kết quả lặp lại nằm trong Khoảng tiêu chuẩn và thông số xác định trong Khoảng thời gian dài.

#### *Tá dược*

Một chất, khác với hoạt chất dược dụng, đã được đánh giá một cách thích hợp về sự an toàn và được đưa vào trong một hệ vận chuyển thuốc nhằm:

- Hỗ trợ việc bào chế hệ vận chuyển thuốc trong quá trình sản xuất;
- Bảo vệ, hỗ trợ hoặc tăng cường tính ổn định, sinh khả dụng hoặc khả năng tiếp nhận của bệnh nhân;
- Hỗ trợ trong việc định danh sản phẩm dược phẩm; hoặc
- Tăng cường bất kỳ một tính chất nào khác về độ an toàn và hiệu quả của thuốc trong quá trình lưu trữ hoặc sử dụng.

#### *Sản phẩm dược phẩm*

Bất kỳ vật liệu hoặc sản phẩm nào dùng cho người hay thú y, được trình bày dưới dạng bào chế thành phẩm hoặc là một nguyên liệu ban đầu sử dụng trong dạng bào chế đó, chịu sự kiểm soát của pháp luật về dược phẩm trong tình trạng xuất và / hoặc nhập khẩu.

#### *Độ chính xác*

Mức độ đáp ứng giữa các kết quả riêng biệt của một quy trình được lặp lại nhiều lần cho nhiều lần lấy mẫu từ một mẫu đồng nhất. Độ chính xác, thường được thể hiện bằng độ lệch chuẩn tương đối, có thể được xem xét theo ba cấp độ: độ lặp lại (độ chính xác dưới cùng một Điều kiện tiến hành trong một Khoảng thời gian ngắn), độ chính xác trung gian (theo các thay đổi nội tại trong phòng thí nghiệm - khác ngày thực hiện, khác kiểm nghiệm viên hoặc khác thiết bị) và độ lặp lại liên phòng thí nghiệm (độ chính xác giữa các phòng thí nghiệm khác nhau).

#### *Chuẩn gốc (Chất đối chiếu gốc)*

Một chất được thừa nhận rộng rãi về việc sở hữu những đặc tính phù hợp trong một bối cảnh đặc biệt, và đặc tính đó được chấp nhận mà không cần phải so sánh với một hóa chất nào khác.

*Chú ý:* Các chất đối chiếu hóa học trong dược điển được coi là chất đối chiếu sơ cấp (chuẩn gốc). Trong trường hợp không có chất đối chiếu theo dược điển, nhà sản xuất phải thiết lập một chất đối chiếu sơ cấp (chuẩn gốc).

#### *Thẩm định thiết bị*

Hành động được ghi vào hồ sơ để chứng minh thiết bị phân tích phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng theo yêu cầu và hoạt động phù hợp với Mục đích dự kiến của nó (xem Phần 2, Khoản 12).

#### *Kiểm nghiệm (kiểm soát chất lượng)*

Tất cả các biện pháp được thực hiện, bao gồm cả việc thiết lập các tiêu chuẩn chất lượng, 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 tiêu chuẩn chất lượng đã thiết lập về định tính, hàm lượng/nồng độ, độ tinh khiết và các đặc điểm khác

#### *Hệ thống quản lý chất lượng*

Một cơ cấu hạ tầng thích hợp, bao gồm cơ cấu tổ chức, các quy trình, quá trình và các nguồn lực, và các hoạt động một cách có hệ thống cần thiết để đảm bảo với độ tin cậy nhất định rằng một sản phẩm hoặc dịch vụ sẽ đáp ứng được các yêu cầu về chất lượng (xem Phần 1, Khoản 2).

#### *Phụ trách chất lượng*

Một nhân viên có trách nhiệm và thẩm quyền để đảm bảo hệ thống quản lý liên quan đến chất lượng được thực hiện và tuân thủ tại mọi thời điểm (xem Phần 1, Khoản 1.3 (j)).

#### *Sổ tay chất lượng*

Là tài liệu mô tả các yếu tố khác nhau của hệ thống quản lý chất lượng để đảm bảo chất lượng của các kết quả thử nghiệm được thực hiện bởi phòng thí nghiệm (xem Phần 1, Khoản 2,1-2,2).

#### *Đơn vị chất lượng*

Một đơn vị có tổ chức, độc lập với khối sản xuất, bao gồm cả hai nhiệm vụ đảm bảo chất lượng và kiểm soát chất lượng. Đơn vị này có thể tồn tại dưới hình thức gồm hai khối đảm bảo chất lượng và kiểm soát chất lượng tách riêng hoặc dưới hình thức một cá nhân hoặc một nhóm, tùy thuộc vào qui mô và cấu trúc của tổ chức.

#### *Vật liệu đối chiếu*

Vật liệu đồng nhất và ổn định đối với một số tính chất cụ thể, đã được thiết lập để phù hợp cho Mục đích sử dụng trong quá trình đo lường.

#### *Chất đối chiếu*

Một vật liệu đồng nhất đã được chứng thực, được sử dụng trong các thử nghiệm hóa học và vật lý cụ thể, trong đó tính chất của nó được so sánh với tính chất của sản phẩm cần thử nghiệm, và nó có mức độ tinh khiết phù hợp với Mục đích sử dụng.

#### *Chất đối chiếu thứ cấp (chuẩn thứ cấp)*

Một chất có các đặc tính được gắn và/hoặc được hiệu chuẩn bằng cách so sánh với một chất đối chiếu sơ cấp (chuẩn gốc). Việc xác định các đặc tính và thử nghiệm đối với một chất đối chiếu thứ cấp (chuẩn thứ cấp) có thể ít hơn so với chất đối chiếu gốc (chuẩn gốc).

Chú ý: Thường được gọi là chuẩn làm việc nội bộ (in-house).

#### *Chữ ký (ký)*

Bằng chứng về việc một cá nhân đã thực hiện một hành động hoặc một việc rà soát cụ thể. Bằng chứng này có thể là tên viết tắt (initial), chữ ký viết tay, con dấu của cá nhân hoặc chữ ký điện tử đã được chứng thực.

#### *Tiêu chuẩn chất lượng*

Một danh sách các yêu cầu chi tiết (tiêu chuẩn chấp nhận cho các quy trình thử nghiệm đã được mô tả) mà một chất hoặc một dược phẩm phải đáp ứng để đảm bảo chất lượng phù hợp.

#### *Quy trình thao tác chuẩn (SOP)*

Một quy trình bằng văn bản đã được phê duyệt để hướng dẫn thực hiện cho cả các hoạt động chung và cụ thể.

#### *Độ không đảm bảo đo chuẩn*

Độ không đảm bảo trong kết quả của một phép đo được thể hiện bằng độ lệch chuẩn.

#### *Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống*

Một thử nghiệm được thực hiện để đảm bảo rằng một quy trình phân tích đáp ứng đầy đủ các tiêu chí chấp nhận đã được thiết lập khi thẩm định quy trình phân tích đó. Thử nghiệm này được thực hiện trước khi bắt đầu quy trình phân tích và sẽ được định kỳ lặp lại, khi thích hợp, trong suốt thời gian sử dụng quy trình phân tích đó để đảm bảo rằng tại thời điểm thử nghiệm, hiệu năng của hệ thống là chấp nhận được.

#### *Thẩm định quy trình phân tích*

Quá trình được ghi chép bằng văn bản để chứng minh một quy trình (hay phương pháp) phân tích là phù hợp với Mục đích sử dụng của nó.

#### *Đánh giá (verification) quy trình phân tích*

Quá trình chứng minh một phương pháp trong dược điển hoặc một quy trình phân tích đã được thẩm định là phù hợp cho một thử nghiệm cụ thể cần tiến hành.

#### *Đánh giá (verification) hiệu năng*

Quy trình thử nghiệm được định kỳ áp dụng cho một hệ thống (ví dụ như hệ thống sắc ký lỏng) để chứng minh tính ổn định của kết quả từ hệ thống.

### **Phần 3. Quy trình thao tác**

#### **14. Nhận mẫu**

*Khoản 14.1-14.3 được áp dụng cho các phòng kiểm nghiệm chất lượng dược phẩm cấp quốc gia.*

14.1. Các mẫu được nhận tại phòng thí nghiệm có thể sử dụng cho thử nghiệm tuân thủ hoặc thử nghiệm để Điều tra. Mẫu thử cho thử nghiệm tuân thủ bao gồm các mẫu lấy thường xuyên để kiểm soát, các mẫu nghi ngờ không tuân thủ tiêu chuẩn chất lượng hoặc các mẫu được gửi liên quan đến việc cấp phép

lưu hành. Việc cộng tác chặt chẽ với đơn vị gửi mẫu là rất quan trọng. Đặc biệt là mẫu phải đủ lớn để cho phép thực hiện một số thử nghiệm lặp lại, nếu cần (xem Phần 3, Khoản 14.3) và cho việc lưu mẫu (xem Phần 3, Khoản 20).

14.2. Mẫu Điều tra có thể được gửi bởi các nguồn khác nhau bao gồm hải quan, công an, thanh tra dược. Những mẫu này bao gồm các chất hoặc các sản phẩm khả nghi, bị cấm hoặc giả mạo. Thông thường, Mục tiêu chính của Điều tra là xác định các chất hoặc các thành Phần trong sản phẩm, và nếu có đủ mẫu, để xác định độ tinh khiết hoặc hàm lượng, cần có quy trình sàng lọc hồ sơ cũng như quy trình phân tích để định tính các chất hoặc thành Phần. Nếu cần xác định hàm lượng của một thành Phần đã được định tính thì khi đó sẽ áp dụng một quy trình phân tích định lượng thích hợp. Giá trị thu được phải được báo cáo cùng với giá trị độ không đảm bảo đo nếu cần (xem Phần 3, Khoản 18.10).

14.3. Thông thường một mẫu dược lấy và chia thành ba Phần bằng nhau để gửi tới phòng kiểm nghiệm:

- một Phần thử nghiệm ngay lập tức;
- một Phần cho việc tái thử nghiệm nếu cần thiết; và
- một Phần cho lưu mẫu trong trường hợp có tranh chấp.

14.4. Nếu phòng kiểm nghiệm có trách nhiệm lấy mẫu của các chất, nguyên liệu hoặc sản phẩm để thực hiện thử nghiệm thì phải có kế hoạch lấy mẫu và một quy trình nội bộ về việc lấy mẫu sẵn sàng cho tất cả các kiểm nghiệm viên và kỹ thuật viên làm việc trong phòng kiểm nghiệm. Mẫu phải đại diện cho các lô nguyên liệu, sản phẩm được lấy và việc lấy mẫu phải được thực hiện sao cho tránh tạp nhiễm và các ảnh hưởng xấu về chất lượng, hoặc lẫn lộn bởi đối tượng được lấy mẫu. Tất cả các dữ liệu có liên quan đến việc lấy mẫu phải được ghi lại.

*Chú ý:* Hướng dẫn lấy mẫu dược phẩm và các đối tượng liên quan đã được thông qua bởi Ủy ban Chuyên gia của WHO về Tiêu chuẩn chất lượng cho dược phẩm tại cuộc họp thứ 39.

#### ***Yêu cầu thử nghiệm***

14.5. Cần điền đầy đủ vào biểu mẫu chuẩn về yêu cầu thử nghiệm và đính kèm với mỗi mẫu gửi cho phòng kiểm nghiệm. Trong trường hợp là phòng kiểm nghiệm của nhà sản xuất dược phẩm, các yêu cầu thử nghiệm có thể được đưa ra trong tài liệu Hướng dẫn sản xuất tổng thể.

14.6. Biểu mẫu yêu cầu thử nghiệm cần có chỗ để điền các thông tin sau:

- a) Tên của tổ chức hoặc thanh tra viên đã gửi mẫu;
- b) Nguồn gốc của mẫu;
- c) Mô tả đầy đủ của thuốc, bao gồm cả thành Phần, tên quốc tế (INN) (nếu có) và tên thương mại;



- d) Dạng bào chế và hàm lượng, tên nhà sản xuất, số lô (nếu có) và số đăng ký;
- e) Số lượng, kích cỡ của mẫu;
- f) Lý do yêu cầu thử nghiệm;
- g) Ngày lấy mẫu;
- h) Kích cỡ của lô hàng mà từ đó mẫu đã được lấy, nếu cần;
- i) Hạn sử dụng (với dược phẩm) hoặc ngày thử nghiệm lại (với các dược chất và tá dược);
- j) Tiêu chuẩn chất lượng sử dụng cho thử nghiệm;
- k) Phần ghi chú thêm (ví dụ như các bất thường phát hiện hoặc nguy cơ kèm theo); và
- l) Các Điều kiện bảo quản cần thiết.

14.7. Phòng kiểm nghiệm phải rà soát các yêu cầu thử nghiệm để đảm bảo rằng:

- a) Các yêu cầu đã được mô tả đầy đủ và phòng kiểm nghiệm có đủ khả năng và nguồn lực để đáp ứng; và
- b) Lựa chọn được các thử nghiệm và / hoặc các phương pháp phân tích phù hợp và có khả năng đáp ứng yêu cầu của khách hàng.

Nếu có bất kỳ vấn đề gì, cần giải quyết với người gửi yêu cầu thử nghiệm trước khi bắt đầu thử nghiệm và việc rà soát phải được ghi lại trong hồ sơ.

#### ***Đăng ký và dán nhãn***

14.8. Tất cả các mẫu mới được giao và các tài liệu kèm theo (VD: các yêu cầu thử nghiệm) cần được gắn một mã số đăng ký. Nên gắn mã số đăng ký riêng cho các yêu cầu liên quan đến hai hoặc nhiều loại thuốc, dạng bào chế khác nhau, hoặc lô khác nhau của cùng một loại thuốc hoặc các nguồn khác nhau của cùng một lô. Nếu có thể, mỗi mẫu lưu cũng nên được gắn một mã số đăng ký duy nhất (xem Phần 3, Khoản 20).

14.9. Một nhãn mang mã số đăng ký cần được gắn cố định cho mỗi bao bì chứa mẫu. Cần chú ý để nhãn dán không che khuất bất kỳ dấu hiệu hoặc thông tin nào khác.

14.10. Việc ghi chép theo dõi các mã số đăng ký cần được lưu lại, có thể dưới dạng một cuốn sổ, một the file hoặc một thiết bị xử lý dữ liệu, trong đó có ghi lại các thông tin sau:

- a) Mã số đăng ký của mẫu;
- b) Ngày nhận; và
- c) Phòng, ban, đơn vị mà mẫu được chuyển đến để xử lý.

#### ***Kiểm tra cảm quan mẫu***

14.11. Nhân viên phòng thí nghiệm cần kiểm tra cảm quan bằng mắt đối với các mẫu được nhận để đảm bảo rằng nhãn mẫu phù hợp với các thông tin trong đơn yêu cầu thử nghiệm, cần ghi lại các vấn đề phát hiện được, kèm theo ngày và chữ ký. Nếu thấy có sai sót, hoặc nếu mẫu chắc chắn đã bị hỏng, tình trạng thực tế này cần được ghi ngay vào đơn yêu cầu thử nghiệm. Mọi thắc mắc, nghi vấn cần được thông báo ngay lập tức cho người gửi mẫu.

### ***Bảo quản***

14.12. Các mẫu trước khi thử nghiệm, các mẫu lưu (xem Phần 3, Khoản 20) và bất kỳ Phần nào của mẫu còn lại sau khi tiến hành tất cả các thử nghiệm cần phải được bảo quản một cách an toàn, chú ý đến các Điều kiện bảo quản cụ thể của mẫu.

### ***Chuyển mẫu đi kiểm nghiệm***

14.13. Người có trách nhiệm chỉ định các phòng ban, đơn vị cụ thể sẽ được gửi mẫu đến để kiểm nghiệm.

14.14. Việc kiểm tra một mẫu chỉ được bắt đầu sau khi nhận được phiếu yêu cầu thử nghiệm.

14.15. Các mẫu phải được bảo quản đúng cho đến khi nhận được tất cả các tài liệu có liên quan.

14.16. Việc yêu cầu thử nghiệm bằng miệng chỉ được chấp nhận trong trường hợp khẩn cấp. cần ghi lại tất cả các thông tin chi tiết ngay lập tức trong khi chờ nhận được văn bản xác nhận.

14.17. Trừ khi sử dụng hệ thống máy tính, các bản sao của tất cả các tài liệu cần được đi kèm với từng mẫu đã gắn mã số khi gửi đến các đơn vị thực hiện.

14.18. Thử nghiệm phải được thực hiện như mô tả trong Phần 3, Khoản 17.

## **15. Hồ sơ kiểm nghiệm**

15.1. Hồ sơ kiểm nghiệm là một tài liệu nội bộ được các kiểm nghiệm viên sử dụng để ghi lại thông tin về mẫu, quy trình kiểm nghiệm, tính toán và kết quả kiểm nghiệm. Hồ sơ phải bao gồm cả các dữ liệu thô thu được trong quá trình thử nghiệm.

### ***Mục đích***

15.2. Hồ sơ kiểm nghiệm phải lưu đầy đủ bằng chứng bằng văn bản nhằm:

- Xác nhận mẫu được kiểm tra phù hợp với yêu cầu; hoặc
- Xác nhận một kết quả OOS (xem Phần 3, Khoản 18.1-18.3).

### ***Sử dụng***

15.3. Một hồ sơ kiểm nghiệm riêng biệt thường được sử dụng cho một mã số mẫu hoặc nhóm mẫu.

15.4. Hồ sơ kiểm nghiệm từ các đơn vị khác nhau liên quan đến cùng một mẫu cần được ghép cùng trong hồ sơ kiểm nghiệm.

### ***Nội dung***

15.5. Hồ sơ kiểm nghiệm phải bao gồm các thông tin sau:

- a) Mã số đăng ký của mẫu (xem Phần 3, Khoản 14.9);
- b) Đánh số trang, bao gồm cả tổng số trang (kể cả phụ lục);
- c) Ngày yêu cầu thử nghiệm;
- d) Ngày thử nghiệm bắt đầu và ngày hoàn thành;
- e) Tên và chữ ký của kiểm nghiệm viên;
- f) Mô tả các mẫu nhận được;
- g) Tham chiếu tới tiêu chuẩn chất lượng và bản mô tả chi tiết phương pháp thử nghiệm sử dụng để phân tích mẫu, bao gồm cả giới hạn tiêu chuẩn.
- h) Tên, mã số của thiết bị thử nghiệm được sử dụng (xem Phần 2, Khoản 12.1);
- i) Tên, mã, số lô của tất cả chất chuẩn được sử dụng (xem Phần 2, Khoản 11.5);
- j) Kết quả kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, nếu có;
- k) Tên, mã, số lô của các hóa chất và các dung môi sử dụng;
- l) Các kết quả thử nghiệm thu được;
- m) Đánh giá kết quả thử nghiệm và kết luận cuối cùng (kể cả mẫu đạt hay không đạt tiêu chuẩn chất lượng), được phê duyệt và có chữ ký của người giám sát;
- n) Bất kỳ ý kiến, ví dụ, thông tin nội bộ (xem Phần 3, Khoản 17.1) hoặc ghi chú chi tiết về tiêu chuẩn chất lượng được chọn và phương pháp đánh giá được sử dụng (xem Phần 3, Khoản 15,9) hoặc bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đã lựa chọn phải được báo cáo và phê duyệt hoặc khi một Phần mẫu được chuyển đến cho đơn vị khác để thử nghiệm một số tiêu chuẩn đặc biệt và ngày nhận kết quả.

15.6. Tất cả các giá trị thu được từ mỗi thử nghiệm, bao gồm cả kết quả trống (blank), ngay lập tức phải được ghi vào hồ sơ kiểm nghiệm và tất cả các dữ liệu đồ họa thu được từ các công cụ ghi hoặc vẽ bằng tay cần được đính kèm hoặc tham chiếu đến một bản ghi chép điện tử hay tài liệu nơi lưu dữ liệu này.

15.7. Hồ sơ kiểm nghiệm hoàn thiện phải được ký bởi kiểm nghiệm viên chịu trách nhiệm, được rà soát, phê duyệt và ký bởi người giám sát.

15.8. Khi có sai sót trong hồ sơ kiểm nghiệm hoặc khi dữ liệu hoặc văn bản cần được sửa đổi, các thông tin cũ sẽ được loại bỏ bằng cách kẻ một đường duy nhất ngang qua nó (không được tẩy xóa hoặc làm cho không đọc được) và các thông tin mới được thêm vào bên cạnh. Tất cả những sửa đổi như vậy cần có chữ ký của người sửa và ngày sửa đổi được chèn vào. Lý do cho sự sửa đổi cũng phải được nêu trong hồ sơ (cần có quy trình phù hợp cho việc sửa đổi các hồ sơ điện tử).

### ***Lựa chọn tiêu chuẩn chất lượng để sử dụng***

15.9. Các tiêu chuẩn chất lượng cần thiết để đánh giá mẫu có thể được đưa ra trong yêu cầu thử nghiệm hoặc hướng dẫn sản xuất tổng thể. Nếu không có chỉ dẫn chính xác, tiêu chuẩn chất lượng trong các dược điển quốc gia được công nhận có thể được sử dụng hoặc nếu không có, tiêu chuẩn đã được phê duyệt của nhà sản xuất hoặc các tiêu chuẩn chất lượng khác đã được công nhận chính thức. Nếu không có phương pháp phù hợp:

a) Tiêu chuẩn chất lượng trong hồ sơ đăng ký có thể được yêu cầu đối với chủ sở hữu số đăng ký hoặc nhà sản xuất và xác nhận bởi phòng kiểm nghiệm;

b) Các yêu cầu có thể được thiết lập bởi chính phòng kiểm nghiệm trên cơ sở các thông tin được công bố và bất kỳ quy trình nào định áp dụng cũng phải được thẩm định bởi phòng kiểm nghiệm (xem Phần 3, Khoản 16).

15.10. Đối với các tiêu chuẩn chất lượng chính thống, cần có sẵn phiên bản cập nhật hiện tại của dược điển liên quan.

### ***Lưu hồ sơ***

15.11. Các hồ sơ kiểm nghiệm cần được lưu giữ an toàn cùng với tất cả tài liệu đính kèm, bao gồm cả các tính toán và các bản ghi của thiết bị phân tích.

## **16. Thẩm định quy trình phân tích**

16.1. Tất cả các quy trình phân tích được sử dụng để thử nghiệm phải phù hợp với Mục đích phân tích và phải chứng minh bằng việc thẩm định. Việc thẩm định cũng áp dụng để thiết lập các tiêu chí chấp nhận khi kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, quy trình phân tích dự kiến sử dụng trước khi thực hiện.

16.2. Việc thẩm định phải được thực hiện theo một đề cương thẩm định, trong đó bao gồm các chỉ tiêu hiệu năng phân tích cần được xác nhận đối với các quy trình phân tích khác nhau. Các chỉ tiêu thông thường cần xem xét được liệt kê trong bảng 1 (trong giai đoạn phát triển của quy trình phân tích, độ thô, tức là khả năng của quy trình có thể cung cấp kết quả với độ đúng và độ chính xác chấp nhận được dưới các Điều kiện thay đổi cũng nên được xem xét). Các kết quả được ghi trong báo cáo thẩm định.

16.3. Các phương pháp trong Dược điển được coi là đã được thẩm định với các Mục đích sử dụng theo mô tả tại các chuyên luận. Tuy nhiên, phòng kiểm nghiệm cũng cần xác nhận rằng nếu phương pháp trong Dược điển được sử dụng cho Mục đích khác thì nó phải được thẩm định cho Mục đích sử dụng đó để chứng minh rằng nó là phù hợp. Ví dụ, đối với một dược phẩm được kiểm

tra lần đầu tiên, không thấy có sự khác biệt đáng kể nào phát sinh do sự có mặt của tá dược, hoặc với API là do tạp chất từ phương pháp tổng hợp mới.

**Bảng 1. Các chỉ tiêu can cân nhắc khi thẩm định quy trình phân tích**

Loại quy trình phân tích	Định tính	Thử tạp chất		Định lượng
		Định lượng	Giới hạn	
Các chỉ tiêu				- Độ hòa tan (chỉ đo lường) - Hàm lượng/hoạt lực
Độ đúng	-	+	-	+
Độ chính xác	-	+	-	+
<i>Độ lặp lại</i>				
<i>Độ chính xác trung gian<sup>a</sup></i>		+	-	+
Tính đặc hiệu	+	+	+	+
Giới hạn phát hiện	-	- <sup>b</sup>	+	-
Giới hạn định lượng	-	+	-	-
Tính tuyến tính	-	+	-	+
Khoảng xác định	-	+	-	+

Dấu (-) nhằm chỉ các chỉ tiêu này thường không cần phải đánh giá

Dấu (+) nhằm chỉ các chỉ tiêu này cần phải đánh giá

<sup>a</sup> Trong trường hợp đã tiến hành một nghiên cứu về độ tái lập, thì không cần độ chính xác trung gian.

<sup>b</sup> có thể cần thiết trong một số trường hợp

16.4. Việc kiểm tra tính phù hợp của hệ thống là một Phần không thể thiếu của nhiều quy trình phân tích. Các thử nghiệm dựa trên các thiết bị, điện tử, hoạt động phân tích và các mẫu được phân tích cùng tham gia vào trong một hệ thống. Loại kiểm tra tính phù hợp của hệ thống nào sẽ được áp dụng là tùy thuộc vào loại quy trình được sử dụng. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống được áp dụng để đánh giá lại (verification) các phương pháp trong Dược điển hoặc quy trình phân tích đã được thẩm định và phải được thực hiện trước khi thử nghiệm. Chỉ khi các tiêu chí về tính phù hợp của hệ thống được đáp ứng thì phương pháp hoặc quy trình mới được coi là phù hợp với Mục đích sử dụng.

Lưu ý: Nếu một số lượng lớn các mẫu đang được phân tích liên tục, thì việc kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sẽ được thực hiện trong suốt chuỗi thử nghiệm để chứng minh rằng hiệu năng của quy trình là đạt yêu cầu.

Việc đánh giá lại (verification) là không cần thiết đối với các phương pháp cơ bản trong Dược điển như: pH, mất khối lượng khi làm khô và các phương pháp hóa ướt...

16.5. Một thay đổi lớn đối với quy trình phân tích, hoặc trong thành Phần của sản phẩm được thử nghiệm, hoặc trong quá trình tổng hợp các API, sẽ phải thực hiện tái thẩm định quy trình phân tích.

## **17. Thử nghiệm**

17.1. Các mẫu phải được tiến hành kiểm nghiệm theo kế hoạch của phòng thí nghiệm sau khi đã qua các bước ban đầu. Nếu không tiến hành kiểm nghiệm được theo đúng kế hoạch phải ghi lại lý do, ví dụ ghi lại trong hồ sơ kiểm nghiệm (xem Phần 3, Khoản 15), và mẫu phải được bảo quản ở khu vực có kiểm soát (xem Phần 3, Khoản 14.12).

17.2. Các thử nghiệm đặc biệt có thể được thực hiện bởi một bộ phận khác hoặc bởi một phòng thí nghiệm chuyên biệt (xem Phần 1, Khoản 9). Người chịu trách nhiệm phải chuẩn bị phiếu yêu cầu kiểm nghiệm và chuyển giao lượng mẫu (tính bằng chai, lọ hay viên) theo yêu cầu. Mỗi đơn vị mẫu này đều phải ghi đúng mã số đăng ký kiểm nghiệm. Báo cáo kết quả phân tích nếu có các thử nghiệm được thực hiện bởi nhà thầu phụ, các kết quả thử nghiệm này phải được chỉ rõ.

17.3. Hướng dẫn chi tiết về các quy định của Dược điển thường được ghi trong các chuyên luận chung hoặc chuyên luận riêng. Quy trình thử nghiệm phải được mô tả chi tiết, cụ thể và phải cung cấp đủ thông tin đảm bảo kiểm nghiệm viên khi tiến hành thử nghiệm theo quy trình là đáng tin cậy. Thử nghiệm phải đáp ứng yêu cầu về tính phù hợp của hệ thống nếu yêu cầu đó được quy định trong phương pháp thử nghiệm. Bất kỳ sự sai lệch nào so với quy trình thử nghiệm phải được phê duyệt và lưu lại hồ sơ.

## **18. Đánh giá kết quả thử nghiệm**

18.1. Các kết quả thử nghiệm phải được rà soát, khi cần thiết, được đánh giá bằng phân tích thống kê sau khi kết thúc thử nghiệm để xác định thử nghiệm có ổn định và phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng đã áp dụng. Việc đánh giá cần xem xét kết quả của tất cả các thử nghiệm (tất cả dữ liệu thu được). Bất cứ kết quả nào có nghi ngờ (bất thường) phải được phân tích, tìm hiểu nguyên nhân. Toàn bộ quy trình thử nghiệm phải được kiểm tra tuân theo hệ thống quản lý chất lượng của đơn vị (xem thêm Phần 1, Khoản 2).

18.2. Khi xác định kết quả có nghi ngờ (kết quả nằm ngoài Khoảng giới hạn (OOS) có nghi ngờ), phải tiến hành rà soát lại tất cả các giai đoạn của quy trình thử nghiệm bởi người quản lý cùng với kiểm nghiệm viên hoặc kỹ thuật viên trước khi tiến hành thử nghiệm lại. Cần thực hiện theo các bước sau:

- a) Phải chắc chắn rằng kiểm nghiệm viên hoặc kỹ thuật viên đã áp dụng đúng và tuân thủ nghiêm chỉnh quy trình thử nghiệm;
- b) Kiểm tra các dữ liệu gốc để tìm sai sót có thể xảy ra;
- c) Kiểm tra các bước tính toán số liệu;
- d) Kiểm tra các thiết bị đã sử dụng có được thẩm định và hiệu chuẩn phù hợp; việc kiểm tra tính phù hợp của hệ thống đã được thực hiện và kết quả đáp ứng yêu cầu;
- e) Đảm bảo rằng các hóa chất, dung môi và các chất chuẩn đã sử dụng là phù hợp;
- f) Đảm bảo rằng đã sử dụng đúng các dụng cụ thủy tinh; và
- g) Đảm bảo không được loại bỏ các mẫu đã chuẩn bị cho đến khi việc Điều tra tìm nguyên nhân hoàn tất.

18.3. Khi xác định được sai sót gây ra một kết quả khác thường thì kết quả đó sẽ không còn giá trị và cần tiến hành thử nghiệm lại. Các kết quả nghi ngờ có thể loại bỏ chỉ khi khẳng định chắc chắn kết quả đó là do một sai sót đã được xác định gây nên. Đôi khi kết quả của việc Điều tra không có kết luận cuối cùng - không xác định được chính xác nguyên nhân, trong trường hợp đó cần kiểm chứng bằng cách tiến hành thử nghiệm lại bởi một kiểm nghiệm viên khác có kinh nghiệm hơn và thành thạo hơn so với kiểm nghiệm viên ban đầu đối với thử nghiệm đó. Nếu kết quả thu được tương tự có thể chứng tỏ kết quả của Mẫu thử nằm ngoài Khoảng giới hạn. Tuy nhiên, cần xác nhận thêm bằng một phương pháp khác đã được thẩm định, nếu có.

18.4. Phải có quy trình (SOP) hướng dẫn việc xử lý đối với kết quả thử nghiệm nằm ngoài Khoảng giới hạn. SOP phải hướng dẫn cụ thể về số thử nghiệm lại cho phép (dựa trên nguyên tắc thống kê). Quá trình xử lý và kết luận phải được ghi lại. Trong trường hợp xảy ra sai sót, phải tiến hành các hành động khắc phục, biện pháp phòng ngừa và phải lưu lại hồ sơ.

18.5. Phải báo cáo tất cả các kết quả riêng lẻ (tất cả các dữ liệu thử nghiệm) cùng với tiêu chuẩn chấp nhận.

18.6. Tất cả các kết luận phải ghi vào hồ sơ kiểm nghiệm (xem Phần 3, Khoản 15) bởi kiểm nghiệm viên và được người quản lý ký xác nhận.

### ***Báo cáo kết quả phân tích***

18.7. Báo cáo kết quả phân tích là tổng hợp các kết quả thử nghiệm và kết luận đối với mẫu được kiểm nghiệm. Báo cáo kết quả phân tích được:

- a) Ban hành bởi phòng kiểm nghiệm; và
- b) Căn cứ vào hồ sơ kiểm nghiệm (xem Phần 3, Khoản 15).

18.8. Bất kỳ sửa đổi nào của Báo cáo kết quả phân tích gốc đều phải ban hành lại Báo cáo kết quả phân tích mới đã sửa đổi.

18.9. Giới hạn quy định trong Dược điển có tính đến độ không đảm bảo của phép đo, khả năng tái lập và tiêu chuẩn chấp nhận đối với một kết quả phân tích phải được xác định trước. Theo quy định của các Dược điển hay quy định của cơ quan quản lý dược đều không yêu cầu cung cấp kết quả kèm theo độ không đảm bảo đo mở rộng trong thử nghiệm tuân thủ. Tuy nhiên, khi báo cáo kết quả các thử nghiệm để Điều tra, mặc dù với Mục đích chính là định tính một chất trong mẫu thử, có thể phải xác định nồng độ của chất đó, trong trường hợp đó cần ước tính độ không đảm bảo đo.

18.10. Độ không đảm bảo đo có thể được ước tính bằng nhiều cách, ví dụ:

- a) Tính độ không đảm bảo đo cho từng thành Phần có liên quan đến quy trình phân tích (phương pháp bottom-up);
- b) Ước tính dựa trên số liệu thẩm định và các biểu đồ; và
- c) Ước tính dựa trên số liệu thu được từ các Chương trình thử nghiệm thành thạo và so sánh liên phòng thí nghiệm (phương pháp top-down).

*Lưu ý:* Tính toán độ không đảm bảo đo cụ thể có thể tham khảo các hướng dẫn (9, 10, 30, 31, 32).

#### ***Nội dung Báo cáo kết quả phân tích***

18.11. Báo cáo kết quả phân tích phải có các thông tin sau:

- a) Số đăng ký kiểm nghiệm của mẫu do phòng thí nghiệm mã hóa;
- b) Số phiếu phân tích do phòng thí nghiệm mã hóa;
- c) Tên và địa chỉ của phòng thí nghiệm tiến hành thử nghiệm;
- d) Tên và địa chỉ của người gửi mẫu yêu cầu thử nghiệm;
- e) Tên mẫu, mô tả và số lô của mẫu thử nghiệm, nếu có;
- f) Tình trạng mẫu và Mục đích của thử nghiệm;
- g) Tham chiếu tới tiêu chuẩn chất lượng hoặc quy trình cụ thể áp dụng để thử nghiệm mẫu (mẫu cho thử nghiệm Điều tra), bao gồm cả giới hạn yêu cầu;
- h) Kết quả hoặc kết quả kèm theo độ lệch chuẩn (nếu có) của tất cả các thử nghiệm đã thực hiện;
  - i) Bàn luận về kết quả thu được;
  - j) Kết luận về việc mẫu có đạt giới hạn yêu cầu theo tiêu chuẩn chất lượng đã thử hay không, hoặc đối với mẫu thử nghiệm để Điều tra, các chất hay thành Phần được phát hiện;
  - k) Ngày kết thúc thử nghiệm;
  - l) Chữ ký của người phụ trách phòng thí nghiệm hoặc người có thẩm quyền;
  - m) Tên và địa chỉ của nhà sản xuất, và nếu có thể, của nhà đóng gói lại và/hoặc nhà cung cấp;



- n) Mẫu có đáp ứng yêu cầu hay không;
- o) Ngày nhận mẫu;
- p) Ngày hết hạn hoặc ngày kiểm tra lại, nếu có; và
- q) Tuyên bố về việc không được sao chép lại báo cáo kết quả phân tích hoặc bất cứ Phần nào của báo cáo kết quả phân tích nếu không được sự cho phép của phòng thí nghiệm.

## **19. Phiếu kiểm nghiệm**

19.1. Một phiếu kiểm nghiệm được ban hành cho mỗi lô của một chất hay sản phẩm và thường có các thông tin sau:

- a) Số đăng ký kiểm nghiệm của mẫu;
- b) Ngày nhận mẫu;
- c) Tên và địa chỉ của phòng thí nghiệm tiến hành thử nghiệm;
- d) Tên và địa chỉ của người gửi mẫu yêu cầu thử nghiệm;
- e) Tên mẫu, mô tả và số lô của mẫu thử nghiệm, nếu có;
- f) Tên và địa chỉ của nhà sản xuất, và nếu có thể, của nhà đóng gói lại và/hoặc nhà cung cấp;
- g) Tiêu chuẩn chất lượng áp dụng để thử nghiệm mẫu;
- h) Kết quả của tất cả các thử nghiệm đã thực hiện (kết quả trung bình và độ lệch chuẩn, nếu có) và giới hạn yêu cầu;
- i) Kết luận về việc mẫu có đạt giới hạn yêu cầu theo tiêu chuẩn chất lượng đã thử hay không;
- j) Ngày hết hạn hoặc ngày kiểm tra lại, nếu áp dụng;
- k) Ngày kết thúc thử nghiệm; và
- l) Chữ ký của người phụ trách phòng thí nghiệm hoặc người có thẩm quyền.

*Lưu ý:* Biểu mẫu phiếu kiểm nghiệm đã được thông qua bởi Hội đồng Chuyên gia về Tiêu chuẩn chất lượng dược phẩm của WHO tại cuộc họp thứ 36 (3)

## **20. Mẫu lưu**

20.1. Phải lưu mẫu theo quy định hoặc theo yêu cầu của người gửi mẫu thử nghiệm. Số lượng mẫu lưu phải đảm bảo đủ để tiến hành ít nhất hai lần kiểm nghiệm lại. Mẫu lưu phải được bảo quản trong bao gói cuối cùng của nó.

## **5. TRUNG TÂM KIỂM NGHIỆM THUỐC, MỸ PHẨM, THỰC PHẨM LẠNG SƠN**

### **I. Chức năng nhiệm vụ của Trung tâm:**

## 1. Vị trí, chức năng

Trung tâm Kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm tỉnh Lạng Sơn (*viết tắt là Trung tâm*) là đơn vị sự nghiệp công lập trực thuộc Sở Y tế Lạng Sơn, có chức năng tham mưu giúp Giám đốc Sở Y tế trong việc kiểm tra, giám sát và quản lý chất lượng các loại thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm có ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe con người được sản xuất, tồn trữ, lưu hành và sử dụng trên địa bàn tỉnh; chịu sự quản lý, chỉ đạo trực tiếp của Sở Y tế Lạng Sơn và sự quản lý, chỉ đạo về mặt chuyên môn, nghiệp vụ của Viện kiểm nghiệm thuốc Trung Ương, Viện kiểm nghiệm An toàn vệ sinh thực phẩm Quốc gia.

Trung tâm là đơn vị có tư cách pháp nhân, có con dấu riêng, có trụ sở làm việc riêng và được mở tài khoản tại Kho bạc Nhà nước.

## 2. Nhiệm vụ

a) Kiểm nghiệm và nghiên cứu kiểm nghiệm các loại thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm kể cả nguyên liệu, phụ liệu làm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm qua các khâu thu mua, sản xuất, pha chế, bảo quản, lưu thông, sử dụng do các cơ sở sản xuất, kinh doanh thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm gửi tới hoặc lấy mẫu trên địa bàn tỉnh để kiểm tra, giám sát chất lượng.

b) Xây dựng phương pháp kiểm nghiệm, chỉ đạo và hướng dẫn về mặt kỹ thuật, chuyên môn, nghiệp vụ kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm của các đơn vị hành nghề dược, mỹ phẩm, thực phẩm trên địa bàn tỉnh.

c) Tổ chức nghiên cứu, thẩm định các tiêu chuẩn kỹ thuật cấp cơ sở đối với thuốc, mỹ phẩm và thực phẩm, tham gia xây dựng tiêu chuẩn kỹ thuật cấp Nhà nước về thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm theo sự phân công của Bộ Y tế. Hướng dẫn việc áp dụng những tiêu chuẩn kỹ thuật cho các cơ sở sản xuất, kinh doanh thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm ở địa phương, kiểm tra, đôn đốc việc thực hiện các tiêu chuẩn kỹ thuật đó.

d) Báo cáo định kỳ về tình hình chất lượng thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm trên địa bàn tỉnh với Giám đốc Sở Y tế, tham mưu cho Giám đốc Sở Y tế trong việc giải quyết những tranh chấp về chất lượng thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm tại địa phương, tham gia giải quyết các trường hợp khiếu nại về chất lượng thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm thuộc lĩnh vực chuyên môn kiểm nghiệm; tham gia vào việc kiểm tra thực hiện các quy chế, chế độ chuyên môn về thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm.

đ) Nghiên cứu khoa học nhằm thúc đẩy các mặt hoạt động của công tác kiểm soát, kiểm nghiệm ở địa phương và phục vụ cho yêu cầu nâng cao chất lượng thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm.

e) Đào tạo, bồi dưỡng cán bộ chuyên khoa kiểm nghiệm và tham gia, phối hợp đào tạo học sinh, sinh viên các trường cao đẳng, đại học, cán bộ dược ở địa phương.

g) Quản lý tổ chức, cán bộ, công chức, viên chức và tài sản được giao theo đúng quy định của Nhà nước.

h) Thực hiện các nhiệm vụ khác do Giám đốc Sở Y tế, Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Viện Kiểm nghiệm An toàn vệ sinh thực phẩm Quốc gia giao.

## **II. Một số Thủ tục, quy trình chuyên môn áp dụng tại Trung tâm Kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm Lạng Sơn.**

### **(1) Thủ tục Quản lý và kiểm soát mẫu thử nghiệm**

#### **1. Mục đích:**

Quy định cách thức nhận mẫu, bàn giao mẫu, lưu mẫu và quản lý mẫu trong kiểm nghiệm đối với người nhận mẫu, lưu mẫu và những người có liên quan.

#### **2. Phạm vi áp dụng:**

Áp dụng cho tất cả các phòng thử nghiệm và các phòng chức năng có liên quan của KNLS.

#### **3. Tài liệu tham chiếu:**

- ISO/IEC 17025 mục 7.4 Xử lý đối tượng thử nghiệm hoặc hiệu chuẩn;
- Sổ tay chất lượng, 7.4 Xử lý đối tượng thử nghiệm hoặc hiệu chuẩn;
- Nguyên tắc, tiêu chuẩn Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm dược phẩm của Tổ chức Y tế Thế giới, Phần 3 mục 14. Nhận mẫu (*Được ban hành kèm theo Thông tư số 04/2018/TT-BYT, ngày 09/02/2018 của Bộ Y tế*).

#### **4. Trách nhiệm:**

Tất cả các phòng thử nghiệm của KNLS và những người có liên quan phải thực hiện các qui định của thủ tục này.

#### **5. Thuật ngữ và giải thích:**

- Quản lý mẫu thử nghiệm là quá trình nhận mẫu, bàn giao mẫu và quản lý mẫu lưu trong kiểm nghiệm.
- KNLS: Trung tâm kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Thực phẩm Lạng Sơn;
- PTN: Phòng thí nghiệm;
- PKH-TH: Phòng Kế hoạch-Tổng hợp.

### **6. Nội dung:**

#### **6.1. Nhận mẫu:**

##### **6.1.1 Mẫu đến:**

Mẫu đến có hai loại:

- Mẫu Lấy: Mẫu do KNLS lấy kiểm tra trên thị trường hay cùng phối hợp với Thanh tra được lấy mẫu.
- Mẫu gửi: Mẫu do khách hàng gửi gồm mẫu gửi tới để kiểm nghiệm hoặc phân tích, mẫu gửi tới để thẩm định tiêu chuẩn phục vụ cho cấp số đăng ký.

a) *Đối với mẫu lấy:*

- Cán bộ lấy mẫu phải thực hiện theo đúng những quy định đã được nêu trong thủ tục lấy mẫu **KNLS/TT.73.01** và Thông tư lấy mẫu thuốc để xác định chất lượng của Bộ Y tế. Sau đó, chuyển toàn bộ mẫu lấy và biên bản lấy mẫu cho cán bộ nhận mẫu của PKH-TH.

b) *Đối với mẫu gửi:*

Chỉ có cán bộ của bộ phận nhận mẫu của PKH-TH mới được nhận mẫu gửi và thực hiện các bước theo đúng quy định tại mục 6.1.2 của Thủ tục này.

**6.1.2 Tiếp nhận mẫu:**

- *Tiếp nhận mẫu gửi để kiểm nghiệm hoặc phân tích:* Cán bộ nhận mẫu của PKH-TH phải kiểm tra mẫu (số lô, số lượng có đủ kiểm nghiệm và lưu không). Giấy giới thiệu của cơ quan có mẫu yêu cầu kiểm nghiệm và đối chiếu với danh mục các phép thử của KNLS cũng như trao đổi với các phòng thử nghiệm để quyết định tiếp nhận hay từ chối, hoặc tiếp nhận có điều kiện. Nếu được nhận, cán bộ nhận mẫu phải lập biên bản nhận mẫu gửi theo Biểu mẫu **KNLS/BM.74.01.01**;

- *Tiếp nhận mẫu do KNLS lấy:* Cán bộ đi lấy mẫu chuyển toàn bộ mẫu lấy và biên bản lấy mẫu cho cán bộ nhận mẫu của PKH-TH vào sổ xuất nhập mẫu lấy theo biểu mẫu **KNLS/BM.74.01.03**;

- Trước khi nhận mẫu, cán bộ nhận mẫu kiểm tra mẫu theo các yêu cầu sau:

+ Tình trạng niêm phong của mẫu, tình trạng bao bì và nhãn có ghi đầy đủ các thông tin cần thiết theo yêu cầu trong Phiếu kiểm nghiệm mẫu như: tên sản phẩm, nơi sản xuất, nhà phân phối (nếu có) cỡ mẫu, nồng độ, hàm lượng, số kiểm soát, số đăng ký, hạn dùng, điều kiện bảo quản...

- Trường hợp mẫu kiểm nghiệm được gửi đến nhưng chưa có văn bản yêu cầu kiểm nghiệm hoặc tiêu chuẩn kiểm tra chất lượng, mẫu này sẽ được bảo quản tại PKH-TH ở điều kiện thích hợp với bản chất của mẫu và ghi rõ mẫu chờ bổ sung tài liệu.

- Nếu các tài liệu liên quan đến mẫu gửi đến trước mẫu kiểm nghiệm thì những tài liệu này cũng được ghi vào sổ để theo dõi.

- Trường hợp mẫu được gửi qua đường bưu điện, cán bộ nhận mẫu phải kiểm tra niêm phong và các thủ tục quy định, nếu có vấn đề không bình thường hoặc chưa rõ thì báo cáo lãnh đạo và xin ý kiến giải quyết, sau đó thông báo cho nơi gửi mẫu.

**6.1.3 Mã hoá mẫu:**

- Nếu được tiếp nhận, mẫu sẽ được mã hoá và vào sổ nhận mẫu theo Biểu mẫu sổ xuất nhập mẫu gửi **KNLS/BM.74.01.02** (*đối với mẫu gửi*) và Biểu mẫu sổ xuất nhập mẫu lấy **KNLS/BM.74.01.03** (*đối với mẫu lấy*). Mẫu được mã hoá theo nguyên tắc sau:

+ *Mẫu gửi*: **MG.XX.YYYY**, trong đó: **MG** là viết tắt của mẫu gửi; **XX** là hai số cuối của năm, **YYYY** là số thứ tự mẫu trong năm bắt đầu từ 01.

+ *Mẫu lấy*: **ML.XX.YYYY**, trong đó: **ML** là viết tắt của mẫu lấy; **XX** là hai số cuối của năm, **YYYY** là số thứ tự mẫu trong năm bắt đầu từ 01.

+ *Mẫu gửi nghiên cứu*: **MG.NCXX.YYYY**, trong đó: **MG** là viết tắt của mẫu gửi; **NG** là viết tắt của chữ nghiên cứu, **XX** là hai số cuối của năm, **YYYY** là số thứ tự mẫu trong năm bắt đầu từ 01.

- Mẫu sau khi được mã hoá được chia thành hai phần: Một phần được lưu tại phòng lưu mẫu của KNLS và phần còn lại chuyển cho phòng thử nghiệm. Chú ý mẫu lưu và mẫu kiểm nghiệm mỗi loại phải đủ cho ba lần thử nghiệm.

- Cán bộ nhận mẫu của các phòng thử nghiệm phải ghi đầy đủ các thông tin theo yêu cầu của các biểu mẫu phiếu kiểm nghiệm mẫu lấy, thẩm định tiêu chuẩn chất lượng và phiếu kiểm nghiệm mẫu gửi ...

- Cán bộ nhận mẫu của các phòng thử nghiệm phải ký vào sổ xuất mẫu **KNLS/BM.74.01.06** của PKH-TH là đã nhận mẫu. Sau đó phải ghi vào sổ theo dõi mẫu của phòng mình để quản lý.

- Trong trường hợp mẫu phải thực hiện ở nhiều phòng thử nghiệm khác nhau, thì cán bộ nhận mẫu ở PKH-TH phải chia mẫu, chuyển mẫu kèm theo hồ sơ và phiếu kiểm nghiệm cho các phòng thử nghiệm.

## **6.2. Bàn giao mẫu và trả kết quả:**

### **6.2.1. Bàn giao mẫu cho các PTN:**

Mẫu sau khi mã hoá được chia thành 2 phần bằng nhau, mỗi phần cần có lượng mẫu đủ cho 03 lần thử nghiệm và số mã hoá mẫu giống nhau để theo dõi và ghi vào sổ xuất mẫu theo **KNLS/BM.74.01.06**:

+ Một phần để lưu tại phòng lưu mẫu của KNLS;

+ Một phần kèm theo một trong các loại phiếu:

Hồ sơ kiểm nghiệm: **KNLS/BM.78.01.01**, Phiếu kiểm nghiệm (*Bản thảo*): **KNLS/BM.78.01.02**, hồ sơ kiểm nghiệm thử giới hạn nhiễm khuẩn: **KNLS/BM.78.01.04**, theo mẫu qui định và chuyển cho các phòng thử nghiệm. Trong trường hợp mẫu phải thực hiện ở nhiều phòng thử nghiệm khác nhau thì cán bộ nhận mẫu của PKH-TH sẽ chia mẫu và chuyển mẫu kèm theo hồ sơ kiểm nghiệm như trên cho các phòng thử nghiệm.

- Mẫu giao cho các PTN ghi đầy đủ các thông tin và ngày giao vào sổ xuất, nhập mẫu có chữ ký cán bộ nhận mẫu của phòng thử nghiệm.

- Trường hợp mẫu yêu cầu kiểm nghiệm nhanh, cán bộ nhận mẫu của PKH-TH cần ghi rõ thời điểm nhận và chuyển mẫu đến phòng thử nghiệm, đồng thời yêu cầu phòng thử nghiệm tiến hành kiểm nghiệm trong thời gian sớm nhất có thể.

- Khi kiểm tra thấy lượng mẫu không đủ để thực hiện việc phân tích kiểm nghiệm, cán bộ nhận mẫu của PTN yêu cầu cán bộ giao mẫu của PKH-TH bổ sung thêm mẫu đủ kiểm nghiệm để kết luận chất lượng.

### **6.2.2. Trả kết quả kiểm nghiệm:**

Kết quả kiểm nghiệm sau khi các phòng thử nghiệm kiểm nghiệm xong được trả cho bộ phận tiếp nhận mẫu của PKH-TH, cán bộ nhận kết quả vào sổ xuất, nhập mẫu và ghi ngày tháng nhận kết quả có chữ ký của cán bộ nhận kết quả của PKH-TH;

### **6.3. Lưu mẫu:**

- Phòng lưu mẫu: Là một phòng kín cửa khoá chắc chắn và được lắp đặt các thiết bị đảm bảo ổn định nhiệt độ, độ ẩm và ánh sáng theo qui định.

- Mẫu lưu là mẫu được chia ra từ mẫu kiểm nghiệm ở trên (có cùng nguồn gốc, số lô và cỡ mẫu với mẫu kiểm nghiệm), được niêm phong và bảo quản trong phòng lưu mẫu của KNLS theo đúng điều kiện qui định. Mẫu lưu sẽ được phân tích lại trong trường hợp có tranh chấp về kết quả kiểm nghiệm.

- Người quản lý mẫu lưu phải theo dõi mẫu lưu theo Biểu mẫu **KNLS/BM.74.01.02** và Biểu mẫu **KNLS/BM.74.01.03**, **KNLS/BM.74.01.08** chú ý ghi rõ số lượng mẫu lưu.

- Mẫu lưu được sắp xếp theo thứ tự từng tháng, quý. Mẫu lấy và mẫu gửi để riêng có khoá cẩn thận, tất cả để trong phòng lưu mẫu đúng qui định về nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng ...

- Thời gian lưu mẫu không được dưới 2 năm kể từ ngày lấy mẫu hoặc cơ sở gửi mẫu tới. Khi hết thời gian lưu, cán bộ quản lý mẫu lưu lập phiếu kiến nghị huỷ mẫu lưu theo biểu mẫu **KNLS/BM.74.01.04** trình lãnh đạo KNLS xin thành lập hội đồng huỷ mẫu theo qui chế. Khi tiến hành huỷ mẫu phải lập biên bản huỷ mẫu theo **KNLS/BM.74.01.05**.

## **(2) Hướng dẫn pha chế và kiểm tra môi trường nuôi cấy vi sinh**

### **1. Mục đích:**

Nhằm hướng dẫn cách pha chế, kiểm tra chất lượng các loại môi trường nuôi cấy vi sinh vật, đảm bảo chất lượng môi trường dùng trong các phép thử vi sinh vật.

### **2. Phạm vi áp dụng:**

Áp dụng tại KNLS trong việc pha chế, kiểm tra môi trường nuôi cấy để kiểm tra chất lượng mẫu thử với các chỉ tiêu vi sinh vật.

### **3. Tài liệu tham chiếu:**

- AGL04 (Yêu cầu bổ sung để công nhận các phòng thử nghiệm lĩnh vực sinh - BOA), AGL09; ISO/IEC 17025:2017 (Mục 6.4).

- Dược điển Việt Nam V, phụ lục 13.

- Kiểm nghiệm thuốc (ĐH Dược Hà Nội - 2003).
- Phương pháp phân tích vi sinh vật trong nước, thực phẩm và mỹ phẩm (Trần Linh Thuốc - NXB Giáo dục 2007).

#### **4. Trách nhiệm:**

KNV, KTV phòng kiểm nghiệm Dược lý - Vi sinh và cán bộ được phân công chịu trách nhiệm thực hiện theo hướng dẫn này.

#### **5. Thuật ngữ và giải thích:**

- KNLS: Trung tâm Kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Thực phẩm Lạng Sơn.
- KNV, KTV: Kiểm nghiệm viên, kỹ thuật viên.

#### **6. Nội dung:**

Môi trường nuôi cấy vi sinh cần chứa đầy đủ các thành phần về nguồn carbon, đạm, khoáng đa lượng, vi lượng ... cần thiết cho sự biến dưỡng về vật chất, năng lượng của đối tượng vi sinh vật cần quan tâm. Môi trường có thể được phân thành các loại khác nhau theo bản chất của thành phần môi trường, theo tính chất vật lý hay công dụng của môi trường.

Căn cứ thực tế sử dụng tại đơn vị, đối với môi trường đông khô dạng thương phẩm, trình tự pha chế môi trường như sau:

##### **6.1. Chuẩn bị dụng cụ và hóa chất**

- Thường dùng là bình nón hoặc bình cầu bằng thủy tinh có dung tích gấp đôi thể tích môi trường.
- Các dụng cụ phải được xử lý sạch, khô, không lẫn tạp chất khác.
- Hóa chất dùng pha chế phải tinh khiết, khô, không vón cục, không đổi màu.

##### **6.2. Cân đong**

- Phải cân đúng, chính xác môi trường khô, hóa chất để pha chế theo công thức nhà sản xuất đưa ra, đặc biệt các hóa chất gây ức chế cho vi khuẩn (muối mật, selenit...) thì phải dùng cân có độ chính xác đến miligram.
- Lưu ý: Để tránh nhầm lẫn, bỏ sót, mỗi khi cân xong loại nào thì để riêng loại đó sang một bên.

##### **6.3. Hòa tan**

- Nếu không có chỉ dẫn riêng, phải dùng nước cất hoặc nước khử khoáng để pha chế. Tùy theo tính chất của hóa chất mà có thể hòa tan nóng hoặc lạnh. Môi trường không có thạch chỉ cần hòa tan trong nước lạnh hoặc nóng nhẹ sao cho môi trường được pha chế tan hoàn toàn.

Nếu môi trường có thạch hoặc gelatin thì phải đun nóng để hòa tan hoàn toàn và không còn các tiểu phân thạch dinh dưỡng bám trên thành bình.

*Chú ý:* Mọi môi trường đều dễ hỏng nếu đun nóng quá mức cần thiết.

- Trường hợp môi trường chứa thành phần không tan trong nước, cần đảm bảo các thành phần được phân tán đồng đều trong môi trường và độ đục của môi trường là đồng nhất.

#### **6.4. Điều chỉnh pH của môi trường**

- Mỗi loại vi khuẩn chỉ phát triển ở một độ pH nhất định, vì vậy, khi pha chế môi trường phải điều chỉnh tới pH thích hợp.

- Thông thường, môi trường được pha chế từ môi trường đông khô có giá trị pH thích hợp. Việc kiểm tra, điều chỉnh pH của môi trường khi cần được tiến hành ở nhiệt độ khoảng 45-50°C để pH cuối cùng của môi trường sau khi hấp và khi nguội không bị thay đổi nhiều.

- Điều chỉnh pH của môi trường khi cần bằng dung dịch NaOH 10-12% hoặc HCl 10-12%.

#### **6.5. Làm trong, sáng môi trường**

- Môi trường phải được làm trong, sáng để dễ quan sát sự phát triển của vi khuẩn.

- Các phương pháp làm trong, sáng môi trường:

+ *Đối với môi trường lỏng:* Lọc qua vải mịn hoặc giấy lọc.

+ *Phương pháp làm sáng màu là:* Một số môi trường có màu sẫm có thể dùng than hoạt tính để loại màu. Tùy theo môi trường sẫm màu nhiều hay ít mà có thể dùng từ 5 đến 10g than hoạt tính cho 1 lít môi trường, đun sôi 10 phút rồi lọc qua giấy lọc hoặc vải dày.

#### **6.6. Đóng ống môi trường**

- Khi cần và tùy theo yêu cầu sử dụng mà có thể đóng ống môi trường vào ống tube 12mm, 16mm, 18mm, lọ hoặc bình cầu thích hợp.

- Dụng cụ để đóng môi trường có thể là phễu có vòi cao su. Các dụng cụ đóng môi trường phải sạch và vô trùng. Khi đóng chú ý không để môi trường dính vào miệng ống hoặc lọ.

#### **6.7. Khử trùng môi trường**

- Phải khử trùng ngay sau khi đóng vào ống hoặc bình, vì nếu để lâu gặp nhiệt độ thích hợp các tạp trùng sẽ phát triển làm ảnh hưởng đến chất lượng môi trường.

- Trừ khi có những chỉ dẫn riêng đối với loại môi trường đặc biệt, các môi trường thông thường được khử trùng ở 121°C trong 15 phút hoặc 110°C trong 30 phút. Nếu bình môi trường trên 1 lít thì khử trùng ở 121°C trong 20 phút.

- Các môi trường có ure, hyposulfit dễ bị phân hủy bởi nhiệt độ cao phải khử trùng bằng phương pháp Tanh-dan (Tyndan) 2 ngày ở nhiệt độ 65°C hoặc 85°C. Ngày đầu là 1h, ngày hôm sau 30 phút.



- Các môi trường có trứng hoặc huyết thanh thì khử trùng ở nhiệt độ 70-80°C.

- Sau khi khử trùng và áp suất trong nồi hấp giảm xuống bằng không (0) thì chuyển môi trường ra khỏi nồi hấp, không nên để môi trường hâm nóng lâu, càng không được để môi trường qua đêm trong nồi hấp, để tránh làm môi trường sẽ bị sẫm màu và kém chất lượng.

### **6.8. Đổ đĩa môi trường**

- Các môi trường cần đổ đĩa thì sau khi hấp khử trùng, để nguội tới khoảng 45-50°C rồi đổ đĩa, không đổ đĩa khi môi trường nóng trên 50°C để tránh hơi nước đọng trên mặt nắp hộp lồng.

- Trước khi rót môi trường ra đĩa, phải quay tròn bình môi trường để trộn đều.

- Các bọt khí trên mặt môi trường được phá bằng cách dùng một ngọn đèn ga lia nhẹ trên mặt bọt khí hoặc dùng đầu pipet đã đốt nóng chạm vào bọt khí.

- Nếu bề mặt đĩa môi trường ướt thì phải làm khô trong tủ ấm ở nhiệt độ 30-40°C trong 20-30 phút trước khi cấy.

### **6.9. Kiểm tra đối với các đĩa thạch đổ sẵn**

- Thời gian đã đổ, thời hạn sử dụng khuyến cáo.

- Màu sắc đĩa thạch: Môi trường thạch trên đĩa phải có màu sắc như mô tả ban đầu.

- Không dùng các đĩa thạch có những tiểu phân lạ hoặc bọt khí, có thể làm sai lệch kết quả thử nghiệm.

- Đĩa thạch không được quá lạnh khi sử dụng (khi cần, nên để đĩa thạch ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ trước khi sử dụng).

### **(3) Hướng dẫn kiểm tra giới hạn vi sinh**

#### **1. Mục đích:**

Hướng dẫn chi tiết việc kiểm tra các chỉ tiêu yêu cầu đối với khu vực thử nghiệm phải kiểm soát không khí để đảm bảo điều kiện thực hiện thử nghiệm tại phòng Dược lý-Vi sinh.

#### **2. Phạm vi áp dụng:**

Phòng Dược lý - Vi sinh và các cán bộ liên quan của Trung tâm Kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm Lạng Sơn.

#### **3. Trách nhiệm:**

Các cán bộ có liên quan khi tiến hành kiểm tra giới hạn vi sinh phải thực hiện đúng theo hướng dẫn này và các tài liệu có liên quan.

#### **4. Tài liệu tham chiếu:**

- Yêu cầu chung về năng lực đối với các phòng thử nghiệm và hiệu chuẩn (ISO/IEC 17025).

- Sổ tay chất lượng - mục 6.3. Cơ sở vật chất và điều kiện môi trường.

- ĐĐVN IV, V.

## **5. Nội dung:**

### **5.1. Chuẩn bị**

#### **5.1.1. Áp dụng:**

- Phòng tiền vô trùng, phòng vô trùng.

- Kiểm tra định kỳ 1 tuần/lần nếu có hoạt động thử nghiệm.

#### **5.1.2. Thời điểm lấy mẫu:**

Sau khi vệ sinh phòng pha chế môi trường, phòng vô trùng, tủ cấy..... theo **KNLS/HD.63.01**.

#### **5.1.3. Chuẩn bị:**

- Tất cả dụng cụ đều phải đảm bảo độ vô khuẩn theo **KNLS/HD.63.01**.

- Đĩa petri được tiệt trùng ở 180<sup>0</sup>C/2giờ

- Môi trường thạch thường: ĐĐVN IV Phụ lục 13.6, PL-261

- Môi trường thạch Sabouraud: ĐĐVN IV Phụ lục 13.6, PL-260

Các môi trường được hấp tiệt trùng ở 121<sup>0</sup>C/15phút

\* Chuẩn bị đĩa môi trường: để nhiệt độ môi trường xuống khoảng 45-50<sup>0</sup>C, trong điều kiện vô khuẩn, phân phối môi trường vào các đĩa petri, mỗi đĩa petri đường kính 9,0 cm đổ 15 - 20 ml, mỗi đĩa petri đường kính 5,5 cm đổ 8-10 ml. Để môi trường trong đĩa đông lại ở nhiệt độ phòng. Gói kín. Đem ủ đĩa thạch chứa môi trường vi khuẩn ở 30-35<sup>0</sup>C/48h, chứa môi trường vi nấm ở 20-25<sup>0</sup>C/48-72h. Sau thời gian ủ, loại bỏ những đĩa có vi sinh vật phát triển. Giữ lại các đĩa không có vi sinh vật phát triển để kiểm tra sự nhiễm khuẩn không khí trong phòng pha chế môi trường, phòng vô trùng và tủ cấy.

## **5.2. Quy trình kiểm tra:**

### **5.2.1. Kiểm tra mật độ vi sinh vật không khí**

Kiểm tra mức độ nhiễm vi sinh vật không khí trong phòng và tủ cấy vô trùng.

- *Tần suất kiểm tra:* nên kiểm tra ít nhất 1 tuần/lần nếu có hoạt động thử nghiệm.

- *Cách tiến hành:*

+ Đặt các (3 - 5) đĩa thạch tại các vị trí khác nhau khắp trong phòng thí nghiệm hoặc tủ cấy vô trùng.

+ Mở nắp đĩa cẩn thận, sau 15 phút đậy nắp đĩa đem ủ ở nhiệt độ như sau:

+ Các đĩa phơi ra được đóng lại sau 15 phút.

+ Ủ ở  $35 \pm 2^\circ\text{C}/48 \pm 2\text{h}$  (thạch thường), ủ  $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}/5 - 7$  ngày (thạch Sabouraud).

+ Sau thời gian ủ, đếm các khuẩn lạc trên các đĩa thạch và ghi nhận kết quả.

- *Tiêu chuẩn đánh giá:*

+ Đối với phòng thí nghiệm: nếu các đĩa thạch thu được có mọc nhiều hơn 15 khuẩn lạc (CFU) thì chất lượng vi sinh của không khí là không phù hợp để tiến hành phân tích trong phòng thí nghiệm.

+ Đối với tủ cấy vô trùng: nếu các đĩa thạch thu được có mọc nhiều hơn 1 khuẩn lạc (CFU) thì chất lượng vi sinh của không khí là không phù hợp để tiến hành phân tích.

Trường hợp qui đổi số CFU/m<sup>3</sup> không khí thì mật độ vi sinh không khí được tính theo công thức sau:

$$s = \frac{N \times 100 \times 100}{k \times \phi}$$

Trong đó: N<sub>s</sub>: CFU/m<sup>3</sup> không khí

N: CFU/đĩa đếm được

k: hệ số qui đổi, 5 phút k = 1

φ: đường kính hộp lồng

• *Tiêu chuẩn đánh giá* (Quy định số lượng vi sinh vật trong 1m<sup>3</sup> không khí):

- Phòng vô trùng:  $\leq 100$

- Tủ cấy vô trùng:  $< 1$

- Phòng pha chế môi trường:  $\leq 500$

### 5.2.2. Kiểm tra mật độ vi sinh vật bề mặt

Kiểm tra mức độ nhiễm vi sinh trên bề mặt của các bàn cấy, tủ cấy vô trùng, máy móc, tường, trang thiết bị.

- *Tần suất kiểm tra:* nên kiểm tra ít nhất 1 tuần/lần nếu có hoạt động thử nghiệm.

- *Tiêu chuẩn đánh giá:*  $< 25$  CFU/25 cm<sup>2</sup>.

- *Phương pháp áp thạch trực tiếp*

+ Trong phương pháp này, dùng một đĩa thạch để áp thẳng vào bề mặt cần kiểm tra khoảng 10 giây, với lực đè tương đương với lực của 500g.

+ Đậy đĩa thạch lại, đem ủ ở  $35^\circ\text{C}/48 \pm 2\text{h}$  (thạch thường), ủ  $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}/5 - 7$  ngày (thạch Sabouraud).

+ Sử dụng môi trường thạch nào là tùy thuộc đối tượng vi sinh vật cần kiểm tra (thạch thường cho vi khuẩn/ Sabouraud cho nấm men – nấm mốc).

+ Đếm các khuẩn lạc trên đĩa petri và báo cáo số lượng khuẩn lạc trên 7 – 10cm<sup>2</sup> hoặc 25cm<sup>2</sup> bề mặt kiểm tra.

### **5.3. Báo cáo và đánh giá kết quả**

- Kết quả được báo cáo theo biểu mẫu Phiếu kiểm tra giới hạn vi sinh KNLS/BM.53.02.01

- Nhân viên được phân công giám sát phòng sạch có trách nhiệm ghi chép lại tất cả các kết quả ghi nhận được và có sự xem xét và xác nhận của trưởng phòng thí nghiệm.

- Kết quả lưu tại phòng thử nghiệm ít nhất là 02 năm.

- Nếu kết quả vượt quá giới hạn cho phép, cần phải họp và thảo luận tại phòng thử nghiệm để có hướng giải quyết.

### **(4) Quy trình thử giới hạn nhiễm khuẩn trong thuốc**

#### **1. Mục đích:**

Quy trình này được sử dụng nhằm đánh giá số lượng vi khuẩn hiếu khí, vi nấm (nấm mốc, nấm men) có khả năng sống lại được và phát hiện các vi khuẩn chỉ điểm y tế có trong thuốc.

#### **2. Phạm vi áp dụng:**

Quy trình này được áp dụng để xác định giới hạn nhiễm khuẩn đối với thuốc tại KNLS.

#### **3. Tài liệu tham chiếu:**

- Dược điển Việt Nam IV, V.

- Hướng dẫn pha chế và kiểm tra chất lượng môi trường nuôi cấy vi sinh vật KNLS/HD.64.20; Báo cáo kết quả thử nghiệm KNLS/TT.78.01.

#### **4. Trách nhiệm:**

Các Trưởng PTN, các kiểm nghiệm viên, kỹ thuật viên thực hiện các hoạt động thử nghiệm xác định giới hạn nhiễm khuẩn trong thuốc có trách nhiệm tuân thủ quy trình này.

#### **5. Thuật ngữ và giải thích:**

- PTN: Phòng thí nghiệm.

- KNLS: Trung tâm kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Thực phẩm Lạng Sơn.

- ĐĐVN: Dược điển Việt Nam.

#### **6. Nội dung:**

##### **6.1. Môi trường, dung dịch pha loãng, thuốc thử, chủng vi sinh vật**

Môi trường nuôi cấy được sử dụng tại KNLS là các loại môi trường khô do các hãng sản xuất môi trường vi sinh vật cung cấp.

Các môi trường được pha chế thường phải hấp tiệt khuẩn bằng nồi hấp ở nhiệt độ 121 °C trong 15 phút, trừ khi có những chỉ dẫn riêng đối với loại môi trường đặc biệt. Nước dùng để pha chế môi trường phải tinh khiết.

### 6.1.1. Môi trường, dung dịch pha loãng

Các loại môi trường sử dụng trong thử giới hạn vi sinh vật, cách pha chế tham khảo trong DDVN V, phụ lục 13.6 và tài liệu nội bộ KNLS/HD.64.20.

- Môi trường nuôi cấy vi khuẩn hiếu khí: Casein soybean agar hoặc môi trường tương đương.

- Môi trường nuôi cấy vi nấm: Sabouraud dextrose agar hoặc môi trường tương đương.

- Một số dung dịch pha loãng:

+ *Dung dịch pepton 1%*

Pepton	1,0g
Nước	1000ml

+ *Dung dịch Natri clorid 9%*

Natri clorid	9,0g
Nước	1000ml

+ *Dung dịch đệm phosphat pH 7,2*

Kali dihydrophosphat	34,0g
Nước	1000ml

Hòa tan 34,0 g Kali dihydrophosphat trong 500 ml nước trong bình định mức 100,0ml, điều chỉnh tới pH  $7,2 \pm 0,1$  bằng dung dịch natri hydroxyd 2%. Thêm Nước tới vạch. Trộn đều, phân chia vào các bình dung tích thích hợp. Khi dùng hòa loãng nước theo tỷ lệ 1:800 và hấp tiệt khuẩn.

+ *Dung dịch đệm pH 7,4*

Kali dihydrophosphat	0,6g
Dinatri hydrophosphat	6,4g
Natri clorid	5,85g
Nước	1000ml

pH sau khi tiệt khuẩn:  $7,4 \pm 0,1$ .

Môi trường và dung môi pha loãng phải được hấp ở  $121^{\circ}\text{C}$  trong 15 phút, trừ khi có chỉ dẫn riêng.

### 6.1.2. Thuốc thử

- *Bột thuốc nhuộm gram:*

+ *Dung dịch tím tinh thể*

2,0g tím kết tinh hoà tan trong 20 ml etanol 95%

0,8g amoni oxalat hoà tan trong 80 ml Nước

Trộn hai dịch nói trên lại với nhau, giữ 48 giờ rồi lọc. Bảo quản trong lọ tối, sử dụng trong 3 tháng.

+ Dung dịch iod

Hoà tan 1,0g Iod và 2,0g kali iodid trong 3-5ml Nước, khuấy cho tan hết, thêm Nước vừa đủ 300ml, bảo quản trong lọ tối.

+ Dung dịch Safranin

Safranin	0,25g
Cồn 95 <sup>0</sup>	10ml
Nước	90ml

Hòa tan 0,25g safranin vào 10ml cồn 95<sup>0</sup>, khuấy cho tan hết, thêm Nước vừa đủ 90ml, bảo quản trong lọ tối.

*Có thể sử dụng bộ thuốc nhuộm gram có sẵn thay cho dung dịch tím tinh thể, dung dịch iod, dung dịch safranin ở trên.*

- Cồn 95<sup>0</sup>, Ethanol tuyệt đối.
- Nước oxy già 3-10%.
- Thuốc thử Ehrlich Kovacs:

Para-dimethyl amino benzaldehyd	5 g
Cồn amylic	75 ml
Acid hydroclorid	25 ml

Hoà tan para – dimethyl amino benzaldehyd trong cồn amylic sau đó thêm từng giọt acid hydrocloric Chỉ pha trước khi dùng, bảo quản ở nhiệt độ lạnh.

- Dung dịch N,N-dimethyl-phenylen diamin dihydroclorid 1% pha trong nước, chỉ pha trước khi sử dụng.

- Các thuốc thử dùng trong các kit: NIT1, NIT2, VP1, VP2, JAMES, TDA, ZYM A, ZYM B.

### 6.1.3. **Chủng vi sinh vật**

Các chủng vi sinh vật có thể được sử dụng cho phép thử gồm:

*Staphylococcus aureus,*  
*Pseudomonas aeruginosa,*  
*Salmonella,*  
*Escherichia coli,*  
*Candida albicans*

### 6.2. **Thiết bị**

Các thiết bị phải đáp ứng các yêu cầu kỹ thuật của phép thử, đạt tiêu chuẩn ISO/IEC 17025.

- Nồi hấp tiệt trùng.
- Tủ âm các loại.
- Tủ sấy các loại.
- Tủ an toàn sinh học cấp 2, tủ cấy vi sinh.
- Cân phân tích, cân kỹ thuật.
- Máy lắc Voltex, máy lắc cơ học.
- Kính hiển vi.
- Phễu lọc và bình hứng.
- Màng lọc kích thước 0,45 $\mu$ m.
- Bơm hút chân không.
- Panh, kẹp, kéo, ống nghiệm, đĩa thủy tinh ...

### 6.3. Quy trình

Thử nghiệm được tiến hành trong điều kiện vô khuẩn. Trong khi tiến hành thử nghiệm, chú ý không đưa chất khử khuẩn vào mẫu thử. Mẫu thử nghiệm được loại bỏ bao bì thứ cấp, tiệt trùng bao bì sơ cấp bằng cồn 70<sup>0</sup>, đặt vào hộp chuyên dụng và di chuyển qua pass box vào khu vực thử nghiệm theo sơ đồ đường đi của mẫu.

#### 6.3.1. Chuẩn bị mẫu, tạo dung dịch, huyền phù

- Đối với chế phẩm tan trong nước hoặc có thể phân tán đều trong nước:

Cân 10g mẫu hoặc lấy 10ml chế phẩm, thêm dung dịch đệm phosphat pH 7,2 hoặc dung dịch Natri clorid 9‰ để thu được hỗn dịch có độ pha loãng 10<sup>-1</sup> (hỗn hợp X). Tiếp tục pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,2 hoặc dung dịch Natri clorid 9‰ đến độ pha loãng 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup>...

- Đối với chế phẩm không thể hòa lẫn trong nước như dầu, kem, hoặc sáp, chế phẩm nguyên liệu thô:

Cân 10g chế phẩm, thêm polysorbat 80 vô trùng hoặc các chất hoạt động bề mặt không có khả năng ức chế vi sinh vật khác với một lượng không quá ½ khối lượng chế phẩm đem thử. Dùng phương pháp khuấy trộn cơ học hoặc đồng thời làm ấm bằng nhiệt nhưng không được vượt quá 40<sup>0</sup>C, trong trường hợp đặc biệt có thể làm ấm hơn nhưng không quá 45<sup>0</sup>C, thêm dung dịch đệm phosphat pH 7,2 hoặc dung dịch Natri cloric 9‰, khuấy trộn kỹ để thu được hỗn dịch hay huyền phù có độ pha loãng 10<sup>-1</sup> (hỗn hợp X). Tiếp tục pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,2 hoặc dung dịch Natri clorid 9‰ đến độ pha loãng 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup>. Trong trường hợp cần thiết để tăng cường tính tan của mẫu có thể sử dụng dung dịch pha có bổ sung thêm tween 80 với nồng độ 1-5%.

- Đối với chế phẩm dạng miếng dán, dạng nguyên liệu thô (Khăn ướt, giấy lau):

Dùng kẹp vô trùng loại bỏ bao bì ngoài của 10 đơn vị đóng gói, chuyển 10 đơn vị kiểm tra vào bình nón đã có sẵn 500ml dung dịch đệm phosphat pH 7,2 hoặc dung dịch Natri clorid 9%. Có thêm polysorbat 80 và hoặc lecithin với tỉ lệ từ 0,1-1%.

- Đối với chế phẩm ở dạng khí dung - lỏng:

Làm lạnh bình để các khí hóa lỏng rồi mở nắp để lấy một lượng thích hợp mang thử (khoảng 3-10ml).

### **6.3.2. Đếm số lượng vi khuẩn hiếu khí**

Đối với chế phẩm hòa tan tốt hoặc tạo thành dung dịch hơi đục, dùng phương pháp đĩa thạch. Còn các chế phẩm khác dùng phương pháp hòa loãng trong ống nghiệm hoặc phương pháp phù hợp khác.

Hòa tan hoặc làm nhũ hóa 10 g hoặc 10 ml chế phẩm vừa đủ trong 100 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,2 hoặc trong 100 ml Natri clorid 9%, để được dung dịch chế phẩm có độ pha loãng ở tỷ lệ 1/10. Đối với những chế phẩm dạng nhầy không thể lấy chính xác bằng pipet ở tỷ lệ 1/10, có thể pha loãng tiếp để lấy được chính xác, nghĩa là có thể pha loãng đến tỷ lệ 1/50 hoặc 1/100 v.v...

Thực hiện thử nghiệm phát hiện chất ức chế trước khi xác định tổng số vi khuẩn hiếu khí. Chế phẩm đã pha loãng phải cho ngay vào môi trường nuôi cấy mà không được để quá 1 giờ. Tùy từng dạng bào chế và thành phần chế phẩm mà chọn một trong hai phương pháp: Phương pháp đĩa thạch hoặc phương pháp màng lọc.

#### **6.3.2.1. Phương pháp đĩa thạch**

Áp dụng cho các mẫu thử không chứa kháng sinh và chất ức chế.

Hòa loãng chế phẩm sao cho khi cấy 1 ml dịch chế phẩm vào môi trường trong một hộp Petri, số khuẩn lạc mọc khoảng 30 đến 300 khuẩn lạc. Lấy dung dịch có độ pha loãng cuối cùng cho vào 2 hộp Petri, mỗi hộp 1ml.

Thêm vào mỗi hộp 15 ml đến 20 ml môi trường thạch casein đậu tương hoặc môi trường thạch thường đã đun chảy và để nguội đến 45°C. Đậy hộp, trộn đều bằng cách xoay qua, xoay lại. Sau đó để yên cho thạch đông cứng ở nhiệt độ phòng. Lật ngược hộp, mang ủ ở 30 - 35°C từ 48 giờ đến 72 giờ.

Sau thời gian ủ, kiểm tra vi khuẩn mọc ở đĩa, đếm số lượng khuẩn lạc. Lấy giá trị của đĩa có số lượng khuẩn lạc lớn nhất mà số khuẩn lạc trong đĩa không lớn hơn 300 và tính ra số lượng vi khuẩn trong 1 g hoặc 1 ml chế phẩm. Nếu thấy không có khuẩn lạc mọc ở đĩa có độ pha loãng 1/10 thì kết luận chế phẩm có ít hơn 10 vi khuẩn trong 1 g hoặc 1 ml.

Số lượng vi khuẩn hiếu khí, nấm mốc sống lại được có trong 1g hoặc 1ml sản phẩm được tính theo công thức sau:



**Max (N x d)**

*Trong đó:* N: Số khuẩn lạc trong một đĩa

d: Độ pha loãng

**Số khuẩn lạc trung bình trong 2 đĩa ở 1 nồng độ:**

$$N_{tb} = (N_1 + N_2) / 2 * d$$

*Trong đó:* N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>: Số khuẩn lạc trong đĩa 1 và đĩa 2

d: Độ pha loãng

**6.3.2.2. Phương pháp màng lọc:**

Áp dụng cho các mẫu thử có chứa kháng sinh và chất ức chế vi khuẩn hoặc nấm mốc và nấm men mà kháng sinh hoặc các chất ức chế đó tan được trong nước.

Đối với các chế phẩm có chứa kháng sinh mạnh nhưng kháng sinh đó không tan trong nước thì tiến hành phương pháp cấy trực tiếp.

- Dùng các màng lọc có kích thước lỗ lọc không lớn hơn 0,45 µm, có khả năng giữ lại các vi khuẩn cần kiểm tra. Chọn loại màng lọc làm bằng nguyên liệu giữ lại vi khuẩn nhưng không ảnh hưởng đến mẫu thử. Thí dụ có thể dùng màng cellulose nitrat để lọc các dung dịch nước, dầu và cồn thấp độ. Dùng màng cellulose acetat để lọc dung dịch cồn cao độ. Dùng hệ thống lọc có thiết kế cho phép chuyển được màng lọc vào môi trường nuôi cấy.

- Chuyển một lượng thích hợp dung dịch mẫu thử đó pha theo mục **6.3.1** (Tốt nhất là lấy một lượng dung dịch mẫu tương đương với 1 g hoặc 1 ml mẫu cần thử; nếu lượng vi khuẩn có nhiều trong mẫu thử, có thể lấy lượng dung dịch mẫu ít hơn). Mỗi mẫu thử cần 2 màng lọc, dung dịch mẫu thử sau khi chuẩn bị phải được lọc ngay qua màng lọc. Rửa mỗi màng lọc 3 lần mỗi lần 100ml dung dịch pepton 1% hoặc dung dịch đệm phosphate pH 7,2. Khi cần có thể thêm chất hoạt động bề mặt như polysorbat 80 hoặc các chất khử hoạt tính của các chất kháng khuẩn vào dung dịch dùng để rửa. Cũng có thể rửa màng lọc với số lần ít hơn, nếu thấy đủ loại hết thuốc và tác nhân ảnh hưởng đến kết quả thử nghiệm khỏi màng lọc. Chuyển một màng lọc lên môi trường thạch dùng phát hiện vi khuẩn. Ủ ở 30°C đến 35°C, theo dõi trong 48 đến 72 giờ, đếm số khuẩn lạc mọc trên màng lọc. Chuyển màng lọc còn lại lên mặt môi trường phát hiện nấm. Ủ ở 20°C đến 25°C, theo dõi trong 5 ngày, đếm số khuẩn lạc mọc trên màng lọc. Nếu chắc chắn về thời gian mọc của nấm cần phát hiện thì có thể theo dõi, đếm trong khoảng thời gian ngắn hơn. Chọn đếm các đĩa có số khuẩn lạc cao nhất ít hơn 100 khuẩn lạc trên màng. Tính số vi khuẩn hoặc nấm có trong 1 gam hoặc 1 ml mẫu thử.

Số lượng vi khuẩn hiếu khí hoặc vi nấm trong 1g mẫu thử được tính theo công thức:

$$(N/V) \times d$$

*Trong đó:* N: số lượng khuẩn lạc đếm được trên màng lọc.

V: thể tích hỗn dịch thử lọc qua màng lọc.

d: độ pha loãng.

Mẫu thử là thuốc dạng miếng đắp thấm qua da: Chuyển vô trùng 10 miếng dán vào bình đã có sẵn 500 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,2, Lắc đều trong 30 phút. Lọc qua 2 màng lọc để tìm vi khuẩn và nắm mỗi màng 50 ml dung dịch. Tiếp tục ủ, theo dõi, đếm vi khuẩn và nắm như ở trên.

**\* Chứng âm tính:**

- Thay mẫu thử bằng nước cất đã được hấp ở 121<sup>0</sup>C/15 phút. Tiến hành thử nghiệm song song giống với chế phẩm.

- Nếu có sự phát triển của vi sinh vật trên các đĩa môi trường nuôi cấy chứng tỏ trong quá trình thử nghiệm đã bị nhiễm vi sinh vật. Cần tiến hành thực hiện lại thử nghiệm trên mẫu thử đã tiến hành cùng ngày với chứng âm tính đó.

**\* Chứng dương tính:** Mục đích nhằm kiểm tra chất lượng môi trường và sự tồn dư chất ức chế trong mẫu thử.

- Chuẩn bị hỗn dịch chủng vi sinh vật: Thử nghiệm giới hạn nhiễm khuẩn sẽ không có giá trị nếu chất ức chế có trong thuốc cản trở đến khả năng phát hiện các vi sinh vật. Vì vậy cần làm thí nghiệm kiểm tra trước bằng cách lấy dung dịch chế phẩm đã được pha ở nồng độ thích hợp vào môi trường chọn lọc cho *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* hoặc *Pseudomonas aeruginosa*, rồi cấy vào đó 1 ml canh khuẩn 24 h tuổi đã pha loãng với dung dịch đệm phosphat pH 7,2 ít nhất tới độ pha loãng 10<sup>-3</sup> các vi khuẩn tương ứng. Nếu vi khuẩn không mọc, thí nghiệm cần thay đổi bằng cách:

1- Giữ nguyên lượng chất đem thử nghiệm nhưng tăng thể tích môi trường.

2- Cho vào dung dịch pha loãng một lượng vừa đủ chất khử hoạt tính thích hợp.

3- Phối hợp cách làm (1) và (2) để vi khuẩn mang cấy có thể mọc được.

- Tùy theo thành phần và nồng độ của mẫu thử, có thể thêm vào môi trường để trung hòa chất ức chế các loại sau: lecithin đậu tương 0,5 %, polysorbat 20: 4,0 %. Làm lại thí nghiệm với điều kiện chất ức chế trong lượng mẫu mang kiểm tra đã được trung hòa.

**6.3.3. Xác định nấm mốc và nấm men**

Dùng phương pháp đĩa thạch tương tự như đếm tổng số vi khuẩn hiếu khí, nhưng sử dụng môi trường thạch Sabouraud hoặc môi trường tương đương, ủ các đĩa ở nhiệt độ ở 20°C đến 25°C, theo dõi trong 5 ngày. Sử dụng chủng *Candida albicans* làm chứng dương tính.

**6.3.4. Thử nghiệm tìm các vi khuẩn gây bệnh**

**6.3.4.1. Tìm *Pseudomonas aeruginosa***

- Cho một lượng chế phẩm đã pha loãng tương ứng với 1 g hoặc 1 ml chế phẩm vào 100 ml môi trường lỏng casein đậu tương, trộn đều, ủ ở 30°C đến 35°C trong 18 đến 24 giờ. Dùng que cấy lấy môi trường, cấy sang đĩa môi trường thạch cetrimid. Đậy đĩa, lật ngược hộp Petri, mang ủ 30°C đến 35°C trong 18 đến 72 giờ. Sau thời gian nuôi cấy quan sát nếu không thấy có vi sinh vật phát triển chứng tỏ không có *Pseudomonas aeruginosa* trong 1g hoặc 1ml chế phẩm. Nếu trên bề mặt đĩa môi trường xuất hiện các khuẩn lạc màu lục nhạt thì lấy khuẩn lạc nghi ngờ tiến hành nhuộm soi theo phương pháp nhuộm Gram và quan sát hình thái vi sinh vật.

- Sau khi nhuộm soi, nếu thấy vi sinh vật là trực khuẩn Gram âm thì tiếp tục làm các thử nghiệm sau:

+ Lấy khuẩn lạc nghi ngờ cho lên khoan giấy đã tẩm trước dung dịch N,N-dimethyl-phenylen diamin dihydroclorid 1%, nếu thuốc thử từ không màu chuyển sang màu đỏ hồng, rồi sang màu tím thì phản ứng là dương tính.

+ Cấy khuẩn lạc nghi ngờ lên môi trường Thạch pseudomonas để phát hiện fluorescin, ủ ở 35±2°C/ít nhất 72 giờ. Trên môi trường này nếu khuẩn lạc màu vàng nhạt, phản ứng tím sắc tố xanh vàng là dương tính.

+ Cấy khuẩn lạc lên môi trường Thạch pseudomonas để phát hiện pyocyanin, ủ ở 35±2°C/ít nhất 72 giờ. Trên môi trường này nếu khuẩn lạc màu vàng nhạt, phản ứng tím sắc tố xanh nâu là dương tính.

Các thử nghiệm trên đều dương tính chứng tỏ có thể có *Pseudomonas aeruginosa* trong 1g hoặc 1 ml chế phẩm. Khẳng định kết quả bằng kit API 20 NE.

#### 6.3.4.2. Tìm *Staphylococcus aureus*

- Cho một lượng chế phẩm đã pha loãng tương ứng với 1 g hoặc 1 ml chế phẩm vào 100 ml môi trường lỏng casein đậu tương, trộn đều, ủ ở 30°C đến 35°C trong 18 đến 24 giờ. Dùng que cấy lấy môi trường cấy chuyển sang môi trường Thạch manitol - muối. Đậy đĩa, lật ngược hộp Petri, mang ủ 30°C đến 35°C trong 18 đến 72 giờ. Sau thời gian nuôi cấy, quan sát nếu không thấy có vi sinh vật phát triển chứng tỏ không có *Staphylococcus aureus* trong 1g hoặc 1ml chế phẩm. Nếu trên bề mặt đĩa môi trường xuất hiện các khuẩn lạc màu vàng cùng với một vùng vàng xung quanh thì lấy khuẩn lạc nghi ngờ tiến hành nhuộm soi theo phương pháp nhuộm Gram và quan sát hình thái vi sinh vật.

- Sau khi nhuộm soi, nếu thấy vi sinh vật là cầu khuẩn Gram dương thì tiếp tục làm các thử nghiệm sau:

+ Phản ứng coagulase (đông huyết tương): Dùng que cấy chuyển khuẩn lạc nghi ngờ đặc trưng từ bề mặt đĩa môi trường thạch manitol - muối vào ống nghiệm đã có sẵn 0,5ml huyết tương thỏ hoặc ngựa ủ ở 37°C/24 giờ, 3 giờ theo dõi 1 lần.

Đồng thời làm ống chứng âm tính và dương tính. Ống chứng âm tính là ống chỉ có 0,5ml huyết tương thỏ hoặc ngựa. Ống chứng dương tính là ống có

0,5ml huyết tương thỏ hoặc ngựa sau đó cấy một quai cấy canh chủng *Staphylococcus aureus* đã được nuôi cấy trên môi trường Thạch casein đậu tương.

Nếu thấy có sự đông huyết tương ở bất kì mức độ nào chứng tỏ có *Staphylococcus aureus*.

+ Phản ứng catalase: lấy 1 khuẩn lạc, nhúng vào ống nghiệm có chứa 2ml dung dịch nước oxy già 3-10% nếu có bọt khí nổi lên thì phản ứng là dương tính.

Các thử nghiệm trên đều dương tính chứng tỏ có thể có *Staphylococcus aureus* trong 1g hoặc 1ml chế phẩm. Khẳng định kết quả bằng kit API Staph.

#### 6.3.4.3. Tìm *Salmonella*

- Cho một lượng chế phẩm đã pha loãng tương ứng với 1 g hoặc 1 ml chế phẩm vào khoảng 100 ml môi trường lỏng casein đậu tương, trộn đều và ủ ở 30°C đến 35°C trong 18 đến 24 giờ. Cấy chuyển 0,1 ml môi trường lỏng casein đậu tương cho vào một ống chứa sẵn 10 ml môi trường tăng sinh *Salmonella* Rappaport Vasiliadis và ủ ở 30°C đến 35°C trong 18 giờ đến 24 giờ. Dùng que cấy lấy môi trường cấy chuyển sang môi trường thạch xylose, lysin, deoxycholat. Đặt đĩa, lật ngược hộp Petri, mang ủ ở 30°C đến 35°C trong 18 đến 48 giờ. Sau thời gian nuôi cấy, quan sát nếu không thấy có vi sinh vật phát triển chứng tỏ không có *Salmonella* trong 1g hoặc 1ml chế phẩm. Nếu trên bề mặt đĩa môi trường xuất hiện các khuẩn lạc màu đỏ, có hoặc không có trung tâm màu đen mọc trên môi trường. Dem nhuộm soi thấy gồm những trực khuẩn hình gậy, Gr (-) thì tiếp tục chuyển khuẩn lạc nghi ngờ riêng biệt lên mặt Thạch nghiêng Sắt 3 đường (cấy ria lên bề mặt thạch nghiêng, sau đó cấy đâm sâu vào phần đứng của ống thạch), ủ ở 35°C - 37°C/ 18-72h. Kiểm tra nếu không thấy bề mặt thạch nghiêng có màu hồng và phần thạch đứng có màu vàng, có hoặc không có kèm theo màu đen ở phần thạch đứng do sinh H<sub>2</sub>S, chế phẩm không chứa *Salmonella*.

Các thử nghiệm trên đều dương tính chứng tỏ có thể có *Salmonella* trong 1g hoặc 1ml chế phẩm. Khẳng định kết quả bằng kit API 20 NE.

#### 6.3.4.4. Tìm *Escherichia coli*

- Cho một lượng chế phẩm đã pha loãng tương ứng với 1 g hoặc 1 ml chế phẩm vào khoảng 100 ml môi trường lỏng casein đậu tương, trộn đều, ủ ở 30°C đến 35°C trong 18 đến 24 giờ. Lắc nhẹ nhàng bình môi trường, cấy chuyển 1 ml môi trường lỏng casein đậu tương sang 100 ml môi trường lỏng MacConkey. Ủ ở 42°C - 44°C/ 24-48h. Tiếp tục cấy chuyển sang môi trường đĩa thạch MacConkey. Đặt hộp, lật ngược đĩa Petri, ủ ở 30°C - 35°C/ 18-72h. Sau thời gian nuôi cấy quan sát nếu không thấy có vi sinh vật phát triển hoặc có vi sinh vật phát triển nhưng không có dạng khuẩn lạc đặc trưng chứng tỏ không có *E.coli* trong 1g hoặc 1ml chế phẩm. Nếu trên bề mặt đĩa môi trường xuất hiện các khuẩn lạc màu hồng đến đỏ, có thể có vòng mật kết tủa bao quanh thì lấy khuẩn lạc nghi ngờ tiến hành nhuộm soi theo phương pháp nhuộm Gram.

- Cây chuyển khuẩn lạc nghi ngờ sang bề mặt đĩa môi trường thạch Levine Eosin xanh methylen. Nếu có nhiều khuẩn lạc nghi ngờ, chia đĩa thành 4 phần, mỗi phần cấy một loại khuẩn lạc đã lựa chọn, ủ các đĩa ở 35-37°C/18-72 giờ. Trên môi trường này nếu khuẩn lạc có màu đen và có ánh kim là phản ứng dương tính.

Thử nghiệm trên dương tính chứng tỏ có thể có E.coli trong 1g hoặc 1 ml chế phẩm. Khẳng định kết quả bằng kit API 20 E.

#### 6.3.4.5. Tìm *Candida albicans*:

Cấy 10 ml hỗn hợp X (trong phần chuẩn bị mẫu) vào 100 ml môi trường lỏng Sabouraud – dextrose, trộn đều và ủ ở 30 – 35 °C trong 3 đến 5 ngày. Cấy một quai cấy canh chủng từ môi trường lỏng Sabouraud – dextrose sang bề mặt đĩa môi trường thạch Sabouraud – dextrose và ủ ở 30 – 35 °C, theo dõi trong 24 – 48 h. Quan sát sự phát triển của vi sinh vật trên môi trường, nếu không có vi sinh vật phát triển trên môi trường chứng tỏ không có *C. albicans* trong mẫu thử. Nếu khuẩn lạc có màu trắng thì có thể có *C. albicans* trong mẫu thử, tiếp tục sử dụng kit API 20 C AUX để phát hiện.

#### 6.3.5. Tìm vi khuẩn Gram âm dung nạp mật

Cân 10g/10ml chế phẩm vào khoảng 90 ml môi trường lỏng casein đậu tương (hỗn hợp A) và ủ ở 20°C đến 25°C/2-5h để phục hồi lại vi khuẩn mà không làm tăng số lượng vi khuẩn. Lắc bình chứa và cấy chuyển 10ml hỗn hợp A vào 100 ml môi trường lỏng Enterobacteria- Mossel và ủ ở 30°C đến 35°C trong 18 giờ đến 24 giờ. Nếu vi sinh vật mọc, cấy lên đĩa thạch muối mật violet-red ủ ở 35°C đến 37°C trong 18h đến 48 h. Chế phẩm không có Enterobacteria nếu không thấy mọc những khuẩn lạc vi khuẩn Gram âm trên đĩa.

Đánh giá số lượng: Lấy từng thể tích hỗn hợp A tương ứng với 0,1 g; 0,01 g và 0,001 g hoặc 0,1 ml; 0,01 ml và 0,001ml chế phẩm cho vào ống nghiệm chứa 10 ml môi trường lỏng Enterobacteria Mossel, lắc đều, ủ ở 30 - 35°C/24 – 48 h. Tiếp tục thử nghiệm như sau: với mỗi ống môi trường Enterobacteria Mossel lỏng cấy một quai cấy lên bề mặt một đĩa môi trường thạch muối mật tím đỏ, ủ ở 30 - 35°C/18 – 24 h. Nếu trên đĩa môi trường muối mật tím đỏ có các khuẩn lạc màu đỏ chứng tỏ kết quả dương tính.

Xác định số lượng vi khuẩn theo Bảng tính lượng vi khuẩn trong chế phẩm.

**Bảng Đánh giá kết quả (Bảng 13.6.5 - ĐĐVN V, PL 13.6)**

Kết quả đối với mỗi lượng sản phẩm			Số vi khuẩn có trong 1g hoặc 1ml chế phẩm
0,1 g hoặc 0,1 ml	0,01 g hoặc 0,01 ml	0,001 g hoặc 0,001 ml	
+	+	+	$> 10^3$

+	+	-	$< 10^3$ và $> 10^3$
+	-	-	$< 10^2$ và $> 10$
-	-	-	$< 10$

#### **6.4. Lặp lại thí nghiệm**

Khi có nghi ngờ, cần được thử nghiệm lại như hướng dẫn ở trên với một lượng chế phẩm tăng gấp đôi.

#### **6.5. Yêu cầu giới hạn nhiễm khuẩn**

Nếu không có chỉ dẫn trong chuyên luận riêng hoặc tiêu chuẩn áp dụng riêng thì giới hạn nhiễm khuẩn đối với các loại thuốc có quá trình sản xuất không tiệt khuẩn tuân thủ theo *Bảng 13.6.6 - Yêu cầu giới hạn nhiễm khuẩn (DDVN V, PL 13.6)*.