

BỘ Y TẾ**BỘ Y TẾ****CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM****Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 04/2010/TT-BYT

Hà Nội, ngày 12 tháng 02 năm 2010

THÔNG TƯ**hướng dẫn việc lấy mẫu thuốc để xác định chất lượng**

Căn cứ Nghị định số 188/2007/NĐ-CP ngày 27/12/2007 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Căn cứ Luật dược ngày 14/6/2005;

Căn cứ Luật chất lượng sản phẩm, hàng hóa ngày 21/11/2007;

Căn cứ Nghị định số 79/2006/NĐ-CP ngày 09/8/2006 của Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật dược;

Căn cứ Nghị định số 132/2008/NĐ-CP ngày 31/12/2008 của Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật chất lượng sản phẩm, hàng hóa;

Bộ Y tế hướng dẫn việc lấy mẫu thuốc để xác định chất lượng như sau:

Chương I**QUY ĐỊNH CHUNG**

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

1. Thông tư này hướng dẫn trình tự, thủ tục, và điều kiện lấy mẫu thuốc (thuốc thành phẩm, nguyên liệu và phụ liệu làm thuốc) để xác định chất lượng.

2. Thông tư này áp dụng đối với các cơ quan, tổ chức và cá nhân có liên quan đến hoạt động lấy mẫu thuốc và các doanh nghiệp sản xuất, kinh doanh thuốc có liên quan.

3. Trong hoạt động sản xuất và kinh doanh, các cơ sở có thể áp dụng những nội dung thích hợp của thông tư này để lấy mẫu kiểm nghiệm trong các giai đoạn của quá trình sản xuất, bảo quản, giao nhận trong nội bộ cơ sở hoặc giữa các cơ sở với nhau. Trên cơ sở các quy định tại Thông tư này, Thủ trưởng cơ sở có thể đề ra những quy định cụ thể khác về lấy mẫu thuốc cho phù hợp với các yêu cầu thực hành tốt sản xuất thuốc và thực hành tốt bảo quản thuốc tại cơ sở.

Điều 2. Giải thích từ ngữ:

Các từ ngữ trong thông tư này được hiểu như sau:

1. Lấy mẫu thuốc: là các thao tác kỹ thuật nhằm thu thập một lượng thuốc (thành phẩm thuốc, nguyên liệu và bao bì làm thuốc) nhất định đại diện cho thực chất tình trạng chất lượng của lô thuốc dùng cho việc xác định chất lượng thuốc.

2. Lô sản xuất: là một lượng xác định thuốc (thành phẩm, nguyên liệu và bao bì làm thuốc) được chế biến trong một quy trình đơn lẻ hoặc một loạt các quy trình và có tính đồng nhất.

3. Đơn vị lấy mẫu: là một phần riêng biệt của lô sản xuất như mỗi gói, hộp hay thùng nguyên vẹn hoặc không nguyên vẹn được chọn ra để lấy mẫu.

4. Mẫu ban đầu: Là một lượng thuốc được lấy ra trực tiếp từ một phần-một vị trí trong đơn vị lấy mẫu. Tùy theo mục đích lấy mẫu, yêu cầu kiểm tra chất lượng mà lượng thuốc của mẫu ban đầu phải đủ để tạo mẫu phân tích và mẫu lưu.

5. Mẫu riêng: Là mẫu thuốc được tạo thành bằng cách trộn đều các mẫu ban đầu lấy ra từ một đơn vị lấy mẫu.

6. Mẫu chung (Mẫu cuối cùng): Là mẫu thuốc được tạo thành bằng cách trộn lẫn một số hoặc tất cả các mẫu riêng với nhau, dùng để tạo mẫu phân tích và mẫu lưu. (Có thể nghiền trộn với nhau nếu là chất bột rắn, trộn lẫn với nhau nếu là chất lỏng, hoặc có thể đặt cạnh nhau nếu là các đơn vị thuốc đã phân liều).

7. Mẫu phân tích: Là một phần của mẫu chung dùng để phân tích ở phòng kiểm nghiệm. Lượng thuốc trong mẫu phân tích phải đủ để thực hiện tất cả các phép thử theo yêu cầu của tiêu chuẩn chất lượng.

8. Mẫu lưu: Là một phần của mẫu chung được lưu để kiểm nghiệm lại khi cần thiết. Lượng thuốc trong mẫu lưu tối thiểu phải bằng mẫu phân tích.

9. Người lấy mẫu: Là người chịu trách nhiệm thực hiện các thao tác lấy mẫu.

10. Sơ đồ lấy mẫu: Là sơ đồ mô tả vị trí, số đơn vị và/hoặc lượng nguyên liệu cần thu thập.

Chương II

ĐIỀU KIỆN LẤY MẪU THUỐC

Điều 3. Điều kiện người lấy mẫu

Người lấy mẫu phải đáp ứng các yêu cầu sau:

1. Người lấy mẫu phải là thanh tra viên, kiểm soát viên chất lượng chuyên ngành dược hoặc thành viên của đoàn kiểm tra do cơ quan quản lý, kiểm tra nhà nước về chất lượng thuốc thành lập.

2. Người lấy mẫu phải là cán bộ có hiểu biết về phân tích hoặc kiểm nghiệm thuốc, nắm vững các văn bản pháp luật về quản lý chất lượng thuốc, các thủ tục pháp lý và các thao tác kỹ thuật lấy mẫu.

3. Người lấy mẫu phải được đào tạo về kỹ thuật và các quy định liên quan, phải mặc trang phục bảo hộ lao động phù hợp khi lấy mẫu.

Điều 4. Quyền hạn và trách nhiệm của người lấy mẫu

1. Người lấy mẫu khi thi hành nhiệm vụ phải xuất trình thẻ thanh tra viên hay kiểm soát viên chất lượng hoặc giấy giới thiệu/quyết định thành lập đoàn kiểm tra do thủ trưởng cơ quan quản lý, kiểm tra nhà nước về chất lượng thuốc ký.

2. Người lấy mẫu có quyền yêu cầu cơ sở có mẫu thuốc xuất trình các hồ sơ, tài liệu liên quan đến nguồn gốc, số lượng, chất lượng của lô thuốc được lấy mẫu, đưa ra quyết định về phương án lấy mẫu, số lượng mẫu phân tích và mẫu lưu được lấy của lô thuốc trong quá trình lấy mẫu.

3. Người lấy mẫu có quyền lấy bất kỳ lô thuốc nào hoặc bao gói nào trong lô thuốc khi có nghi ngờ về chất lượng.

4. Người lấy mẫu thuốc phải chịu trách nhiệm trước pháp luật về các thao tác kỹ thuật, thủ tục pháp lý trong quá trình lấy mẫu, vận chuyển và bàn giao mẫu cho cơ quan kiểm nghiệm.

Điều 5. Nơi lấy mẫu thuốc

Việc lấy mẫu thuốc cần được thực hiện ở một khu vực riêng đảm bảo các yêu cầu vệ sinh (cấp sạch) và các yêu cầu kỹ thuật riêng của từng loại mẫu (nhiệt độ,

độ ẩm, ánh sáng, độ vô khuẩn...), tránh nguy cơ gây ô nhiễm, nhiễm chéo thay đổi phẩm chất của mẫu đã lấy cũng như phần thuốc còn lại sau khi đã lấy mẫu.

Đối với nguyên liệu thuốc vô trùng, việc lấy mẫu phải được tiến hành trong khu vực sạch, vô trùng.

Điều 6. Dụng cụ lấy mẫu thuốc

Dụng cụ lấy mẫu, đồ đựng mẫu phải được làm bằng vật liệu trơ, sạch thích hợp với đặc điểm của từng loại mẫu, đảm bảo không làm ảnh hưởng đến chất lượng mẫu, không đưa tạp chất vào mẫu gây ô nhiễm, nhiễm chéo đối với mẫu cũng như phải đảm bảo an toàn cho người lấy mẫu (Tham khảo Phụ lục 2).

Điều 7. Vận chuyển và bàn giao mẫu

1. Sau khi hoàn tất việc lấy mẫu, người lấy mẫu hoặc đoàn thanh tra, kiểm tra phải chuyển các mẫu đã lấy kèm biên bản lấy mẫu thuốc và bàn giao càng sớm càng tốt cho cơ quan kiểm nghiệm. Trường hợp đặc biệt, mẫu có thể gửi đến cơ quan kiểm nghiệm qua đường bưu điện, nhưng phải ghi rõ điều kiện bảo quản của mẫu cần gửi.

2. Các mẫu thuốc đã lấy phải được đóng gói trong bao gói phù hợp và vận chuyển bằng phương tiện thích hợp để đảm bảo mẫu được bảo quản theo đúng quy định, tránh bị hư hỏng, đổ vỡ trong quá trình vận chuyển. Cần chú ý các mẫu thuốc có yêu cầu bảo quản đặc biệt như

vắc xin hay các sản phẩm sinh học dùng cho điều trị, chẩn đoán.

3. Trong trường hợp cần thiết, đoàn thanh tra, kiểm tra có thể tiến hành mã hóa mẫu đảm bảo một số thông tin bí mật trước khi tiến hành bàn giao cho cơ quan kiểm nghiệm.

Điều 8. Chi phí lấy mẫu thuốc

Chi phí lấy mẫu thuốc để kiểm tra chất lượng được thực hiện theo các quy định Điều 37, Điều 41 và Điều 58 của Luật chất lượng sản phẩm, hàng hóa năm 2007 và các quy định khác có liên quan.

Chương III

TRÌNH TỰ LẤY MẪU VÀ CÁC THAO TÁC LẤY MẪU

Điều 9. Lượng mẫu cần lấy

1. Lượng mẫu cần lấy để phân tích và để lưu được tính toán tùy thuộc vào yêu cầu kiểm tra, tiêu chuẩn chất lượng thuốc áp dụng, phương pháp thử của mẫu nhưng ít nhất phải đủ cho ba lần phân tích hoặc phải đủ để thực hiện các phép thử đảm bảo thu được kết quả chính xác và tin cậy.

2. Thông thường, mỗi lô sản xuất được lấy hai mẫu (một mẫu phân tích và một mẫu lưu tại cơ quan kiểm nghiệm). Trường hợp cần thiết, số mẫu phân tích và mẫu lưu có thể nhiều hơn hai để đủ gửi kiểm nghiệm và lưu ở các cơ quan, tổ chức có liên quan.

Điều 10. Thao tác lấy mẫu:

1. Nguyên tắc lấy mẫu:

- Tùy theo mục đích kiểm tra và theo từng loại sản phẩm, người lấy mẫu quyết định lựa chọn phương pháp lấy mẫu thích hợp.

- Quá trình lấy mẫu phải được giám sát và được ghi chép lại đầy đủ. Tất cả các dấu hiệu không đồng nhất, hư hỏng của thuốc và bao bì bảo quản đều phải được ghi chép lại.

- Quy trình lấy mẫu phải đảm bảo sao cho có thể kịp thời phát hiện tính không đồng nhất của thuốc trong từng đơn vị lấy mẫu và của cả lô thuốc. Các dấu hiệu không đồng nhất bao gồm sự khác nhau về hình dạng, kích thước, hoặc màu sắc của các tiểu phân chất rắn ở dạng kết tinh, dạng hạt hoặc dạng bột; lớp vỏ ẩm của các chất hút có tính hút ẩm; sự lắng đọng các dược chất ở dạng rắn trong thuốc dạng chất lỏng hoặc bán rắn; sự tách lớp của thuốc dạng chất lỏng.

- Không trộn lẫn, phối hợp các mẫu được lấy từ các phần có dấu hiệu khác nhau, từ các bao bì có nghi ngờ chất lượng của lô thuốc, vì sự trộn lẫn này làm che khuất các dấu hiệu tạp nhiễm, hàm lượng thấp hoặc các vấn đề chất lượng khác. Phải tạo thành mẫu riêng biệt từ các phần, các bao bì này.

- Đối với thành phẩm thuốc, quy trình lấy mẫu cần tính đến các phép thử chính

thức và phép thử bổ sung đối với từng dạng thuốc (ví dụ: thuốc viên nén, hoặc thuốc tiêm truyền...). Các phép thử bổ sung bao gồm các phép thử để xác định thuốc giả mạo, thuốc bị pha trộn, thuốc thêm các chất không được phép.

- Không nên trộn lại thuốc đã lấy ra khỏi bao bì trực tiếp với thuốc còn trong bao bì.

2. Trình tự lấy mẫu

- Kiểm tra tình trạng vật lý của lô hàng: phân tách theo từng loại sản phẩm và từng lô sản xuất, mỗi lô lại tách riêng các thùng hàng có dấu hiệu bị hư hại, không đảm bảo vệ sinh để kiểm tra, lấy mẫu riêng. Loại bỏ các đơn vị bao gói không có nhãn.

- Từ lô sản phẩm lấy ra các đơn vị lấy mẫu, mở các bao gói để lấy các mẫu ban đầu và làm kín ngay lại các bao gói đã được lấy mẫu. Số lượng nguyên liệu trong mẫu ban đầu được tính toán đủ để chuẩn bị mẫu tiếp sau.

- Trộn đều các mẫu ban đầu thành những mẫu riêng của từng đơn vị lấy mẫu.

- Trộn đều các mẫu riêng thành một mẫu chung.

- Tạo mẫu cuối cùng: Từ mẫu chung lấy ra các phần bằng nhau tạo thành mẫu cuối cùng gồm mẫu phân tích và mẫu lưu.

3. Các mẫu phân tích và mẫu lưu phải được cho vào đồ đựng, hàn kín và dán nhãn. Nhãn của đồ đựng mẫu phải ghi rõ tên thuốc, tên nhà sản xuất, ký hiệu lô sản xuất, hạn dùng, số thùng đã lấy mẫu, nơi lấy mẫu, số lượng mẫu đã lấy (nếu mẫu lấy là nguyên liệu thuốc gây nghiện, hướng thần, tiền chất dùng làm thuốc và nguyên liệu thuốc phóng xạ số lượng cần phải ghi bằng chữ), ngày lấy mẫu, các điều kiện bảo quản phù hợp với biên bản lấy mẫu.

4. Sau khi lấy mẫu xong, các thành viên tham gia lấy mẫu phải niêm phong mẫu để đảm bảo mẫu được an toàn trong quá trình vận chuyển từ nơi lấy mẫu đến nơi giao mẫu. Trên niêm phong của mẫu phải ghi rõ ngày tháng lấy mẫu và có ít nhất chữ ký của người lấy mẫu và đại diện cơ sở được lấy mẫu.

Trong trường hợp cần thiết, phần còn lại sau khi lấy mẫu cũng phải niêm phong để đề phòng sự tráo thuốc.

5. Lập biên bản lấy mẫu: biên bản lấy mẫu phải ghi rõ số lô, ngày lấy mẫu, địa điểm lấy mẫu, các điều kiện bảo quản, ghi chép về bất cứ nhận xét nào khác liên quan và những bất thường của quá trình lấy mẫu, có ít nhất tên và chữ ký của người lấy mẫu và đại diện cơ sở được lấy mẫu.

Trong trường hợp đoàn kiểm tra chất lượng tiến hành lấy mẫu thì phải có thêm chữ ký của Trưởng đoàn kiểm tra.

Trong trường hợp đại diện cơ sở được lấy mẫu không ký biên bản, thì biên bản có chữ ký của người lấy mẫu và người chứng kiến.

Biên bản này làm thành ít nhất ba bản: một bản lưu tại cơ sở được lấy mẫu, một bản lưu ở cơ quan kiểm nghiệm, một bản lưu tại cơ quan quản lý, kiểm tra chất lượng thuốc. (Tham khảo Phụ lục 1).

6. Trình tự cụ thể tiến hành các bước lấy mẫu tham khảo Phụ lục 3.

Điều 11. Lấy mẫu nguyên liệu làm thuốc.

1. Trường hợp nguyên liệu chỉ có một bao gói:

a) Lấy mẫu nguyên liệu dạng rắn: Lấy mẫu ban đầu ở các vị trí khác nhau của thùng hàng (phía trên, giữa và đáy). Nếu các mẫu ban đầu không có các dấu hiệu cảm quan khác nhau thì trộn đều các mẫu ban đầu thành mẫu riêng;

b) Lấy mẫu nguyên liệu dạng lỏng hoặc bán rắn: Nếu không đồng đều thì phải trộn đều trước khi lấy mẫu. VD: nếu chế phẩm lỏng phân lớp phải khuấy đều trước khi lấy mẫu, hoặc nếu có cặn lắng trong chất lỏng phải làm tan cặn lắng hoặc phân tán đều trước khi lấy mẫu bằng cách có thể làm ấm hoặc khuấy trộn đều.

2. Trường hợp lô nguyên liệu có nhiều bao gói:

Tùy theo mục đích của lấy mẫu kiểm tra, mức độ đồng nhất và chất lượng của lô thuốc mà chọn phương án lấy mẫu thích hợp theo quy định tại Điều 16 của Thông tư này.

Điều 12. Lấy mẫu bán thành phẩm chưa đóng gói:

Các sản phẩm loại này là thuốc bột, thuốc nước, xiro thuốc, thuốc mỡ, thuốc cốm, thuốc viên, thuốc tiêm... chứa trong các bao gói lớn để chuyển đến cơ sở đóng gói lẻ. Mỗi lô sản xuất được lấy mẫu theo cách sau:

1. Nếu lô sản phẩm chỉ có 1 - 2 bao gói, thì mở cả hai bao gói. Nếu lô sản phẩm có từ 3 bao gói trở lên thì mở ba bao gói. Lấy ít nhất 03 mẫu ban đầu ở các vị trí khác nhau của mỗi bao gói.

2. Trộn các mẫu ban đầu lại thành mẫu chung rồi tạo mẫu cuối cùng gồm mẫu phân tích và mẫu lưu.

Điều 13. Lấy mẫu vật liệu bao gói

Lấy mẫu vật liệu bao gói thực hiện theo quy định tại Điều 16 của Thông tư này.

Điều 14. Lấy mẫu thuốc thành phẩm

1. Lấy mẫu thuốc thành phẩm để kiểm tra hoặc giám sát chất lượng:

a) Việc lấy mẫu theo nguyên tắc lấy mẫu ngẫu nhiên và phải lấy mẫu ở những vị trí khác nhau của lô hàng;

b) Căn cứ tiêu chuẩn chất lượng thuốc, số lượng thuốc được lấy sao cho đủ để thử nghiệm và lưu mẫu. Trường hợp không có đủ thông tin để tính toán chính xác số lượng thuốc cần lấy, tham khảo số lượng thuốc thành phẩm tối thiểu cần lấy theo quy định tại Phụ lục 5 của Thông tư này;

c) Trình tự lấy mẫu được thực hiện trên cơ sở hướng dẫn tại Phụ lục 3 của Thông tư này.

2. Lấy mẫu để kiểm tra cảm quan khi nhập thuốc: Số lượng mẫu lấy để kiểm tra cảm quan theo quy định tại Phụ lục 4 của Thông tư này.

Điều 15. Lấy mẫu dược liệu.

Dược liệu hoặc dược liệu đã được chế biến một phần, kể cả động vật, thực vật (cây thuốc đã làm khô và các phần của cây) và khoáng chất, được coi như nguyên liệu không đồng đều, lấy mẫu theo quy định tại Điều 16, sơ đồ r của Thông tư này.

Điều 16. Sơ đồ lấy mẫu nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói

1. Trước khi thực hiện việc lấy mẫu, người lấy mẫu phải kiểm tra tính nguyên vẹn, mức độ hư hỏng của thùng đựng, sự đồng đều của sản phẩm bên trong của mỗi đơn vị lấy mẫu.

2. Việc lấy mẫu có thể được thực hiện theo một trong ba sơ đồ lấy mẫu ghi tại Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Các giá trị n, p hoặc r cho N đơn vị bao gói*

Giá trị n, p, r	Giá trị N		
	Sơ đồ n	Sơ đồ p	Sơ đồ r
2	Tới 3	Tới 25	Tới 2
3	4 - 6	25 - 56	3 - 4
4	7 - 13	57 - 100	5 - 7
5	14 - 20	101 - 156	8 - 11
6	21 - 30	157 - 225	12 - 16
7	31 - 42		17 - 22
8	43 - 56		23 - 28
9	57 - 72		29 - 36
10	73 - 90		37 - 44

a) Sơ đồ n

Sử dụng “Sơ đồ n” trong trường hợp lô nguyên liệu cần lấy mẫu được coi là đồng nhất và được cung cấp từ một nguồn xác định. Có thể lấy mẫu từ bất kỳ phần nào trong thùng nguyên liệu (thường từ lớp trên cùng). “Sơ đồ n” dựa trên công thức $n = 1 + \sqrt{N}$, với N là số đơn vị bao gói của lô hàng. Số đơn vị lấy mẫu tối thiểu n có được bằng cách làm tròn đơn giản. Từ n đơn vị lấy mẫu được chọn ngẫu nhiên, lấy ra các mẫu ban đầu, đựng trong các đồ đựng mẫu riêng biệt. Nếu các mẫu ban đầu lấy được không có nghi ngờ gì về cảm quan và định tính, các mẫu ban đầu được trộn đều thành mẫu riêng, mẫu chung để chia thành mẫu phân tích và mẫu lưu theo trình tự chung.

b) Sơ đồ p

Sử dụng “sơ đồ p” trong trường hợp lô nguyên liệu được xem là đồng nhất, từ một nguồn xác định và mục đích chính là để kiểm tra định tính. “Sơ đồ p” dựa vào công thức $p = 0,4\sqrt{N}$, với N là số đơn vị bao gói của lô hàng. Giá trị p có được bằng cách làm tròn lên đến số nguyên lớn nhất tiếp theo. Các mẫu ban đầu được lấy từ mỗi trong số N đơn vị bao gói của lô hàng và được đựng trong các đồ đựng mẫu riêng biệt. Các mẫu ban đầu này được kiểm tra về cảm quan, định tính. Nếu kết quả phù hợp, p mẫu chung được tạo thành bằng cách trộn lẫn thích hợp

các mẫu ban đầu để lưu hoặc phân tích (nếu cần thiết).

c) Sơ đồ r

Sử dụng “sơ đồ r” khi lô nguyên liệu bị nghi ngờ là không đồng nhất và/hoặc tiếp nhận từ nguồn không xác định, được liệu hay các nguyên liệu ban đầu là được liệu đã được chế biến một phần. Sơ đồ này dựa trên công thức $r = 1,5\sqrt{N}$, với N là số đơn vị bao gói của lô sản phẩm. Giá trị r thu được bằng cách làm tròn tới số nguyên lớn nhất tiếp theo.

Các mẫu ban đầu được lấy từ mỗi trong số N đơn vị bao gói và được đựng trong các đồ đựng mẫu riêng biệt. Các mẫu ban đầu này được kiểm tra cảm quan và định tính. Nếu kết quả phù hợp, lựa chọn ngẫu nhiên r mẫu để thực hiện kiểm nghiệm riêng rẽ. Nếu kết quả kiểm nghiệm đồng nhất, các mẫu lưu có thể được gộp lại thành 01 mẫu lưu.

3. Lấy mẫu nguyên liệu ban đầu để định tính đối với các cơ sở sản xuất không áp dụng các sơ đồ trên mà theo nguyên tắc “Thực hành tốt sản xuất thuốc” theo khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới (GMP-WHO).

Chương IV

ĐIỀU KHOẢN THI HÀNH

Điều 17. Hiệu lực thi hành

Thông tư này có hiệu lực thi hành sau 45 ngày, kể từ ngày ký ban hành.

Bãi bỏ Quyết định số 262/BYT-QĐ ngày 23/02/1995 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành “Quy chế lấy mẫu thuốc để xác định chất lượng”.

Điều 18. Trách nhiệm thi hành

1. Cục trưởng Cục Quản lý dược có trách nhiệm hướng dẫn thực hiện Thông tư này.

2. Các Ông/Bà: Chánh Văn phòng Bộ Y tế, Chánh Thanh tra Bộ Y tế, Vụ trưởng Vụ Khoa học và Đào tạo, Cục trưởng Cục Quản lý dược, Viện trưởng Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Viện trưởng Viện Kiểm nghiệm thuốc thành phố Hồ Chí Minh, Viện trưởng

Viện Kiểm định Quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương, Thủ trưởng Y tế các ngành và Thủ trưởng các đơn vị liên quan chịu trách nhiệm thi hành Thông tư này.

3. Trong quá trình thực hiện nếu có khó khăn, vướng mắc, đề nghị các tổ chức, cá nhân kịp thời phản ánh về Bộ Y tế (Cục Quản lý dược) để xem xét, giải quyết./.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG

Cao Minh Quang

Phụ lục 1

BIÊN BẢN LẤY MẪU

Tên cơ quan lấy mẫu

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

....., ngày.....tháng..... năm 20...

BIÊN BẢN

Lấy mẫu thuốc để xác định chất lượng

Giấy giới thiệu hoặc thẻ thanh tra (ghi rõ số, ngày, tháng năm, tên cơ quan cấp)

Họ tên, chức vụ, cơ quan của những người tham gia lấy mẫu:

1.....

2.....

3.....

Tên cơ sở được lấy mẫu:.....

Địa chỉ:..... Điện thoại:.....

Số TT	Tên thuốc, nồng độ, hàm lượng, số đăng ký	Ngày SX, lô SX, hạn dùng	Đơn vị đóng gói nhỏ nhất	Số lượng lấy	Tên nhà sản xuất và địa chỉ	Tên nhà nhập khẩu (nếu là thuốc NK) nhà phân phối	Nhận xét tình trạng lô thuốc trước khi lấy mẫu

Điều kiện bảo quản khi lấy mẫu:

Biên bản này được làm thành 03 bản: 01bản lưu tại cơ sở được lấy mẫu, 01 bản lưu tại cơ quan kiểm nghiệm, 01bản lưu tại cơ quan quản lý, kiểm tra chất lượng.

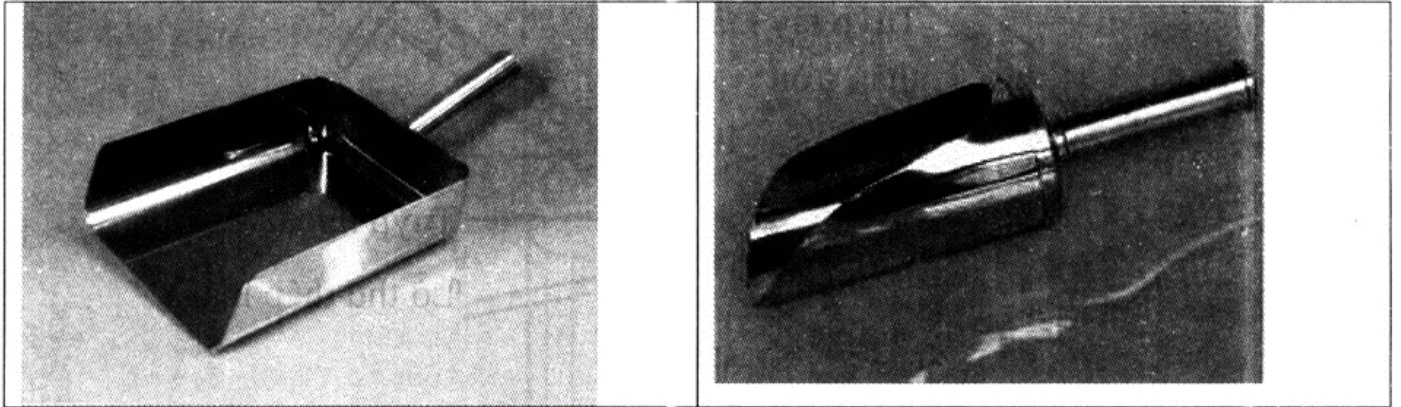
NGƯỜI LẤY MẪU
(Ký và ghi rõ họ tên)

ĐẠI DIỆN CƠ SỞ ĐƯỢC LẤY MẪU
(Ký và ghi rõ họ tên)

Phụ lục 2

CÁC LOẠI DỤNG CỤ LẤY MẪU

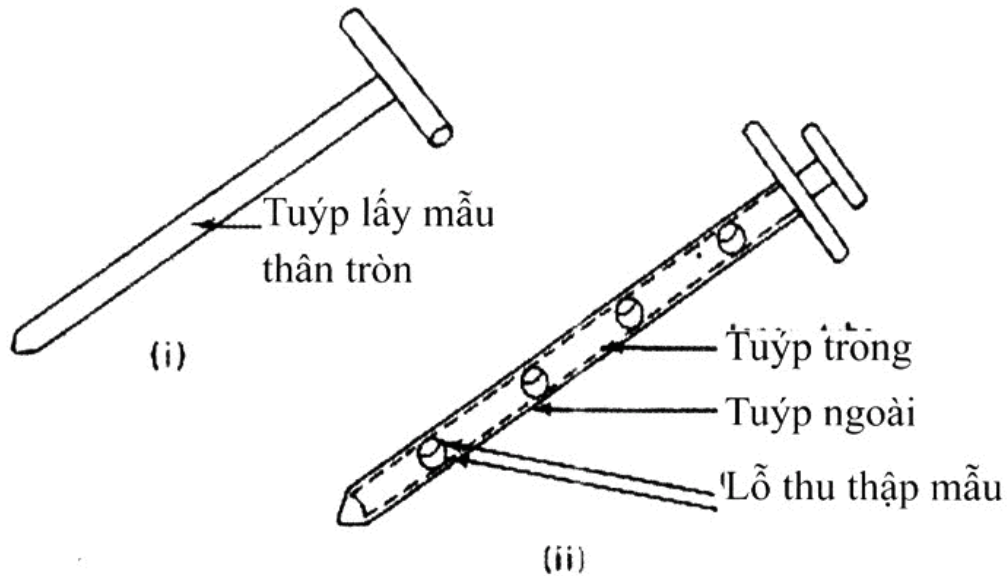
Hình 1. Các loại xẻng lấy mẫu chế phẩm rắn



Hình 2. Tuýp lấy mẫu chế phẩm lỏng và chế phẩm bôi ngoài da



Hình 3. Lấy mẫu từ các đồ đựng nguyên liệu rắn sâu lòng



(i) Tuýp lấy mẫu thân tròn (hình 3.i): gồm một ống rỗng với một thanh bên trong có một đầu nhọn để chọc được vào bột ở một vị trí kín. Đầu của thanh bên trong thường nhọn để ít ảnh hưởng tới lớp bột. Một số loại có khóa cho phép ước lượng mẫu lấy ở mức cần thiết, nên sẽ giảm được chênh lệch về khối lượng giữa các mẫu lấy.

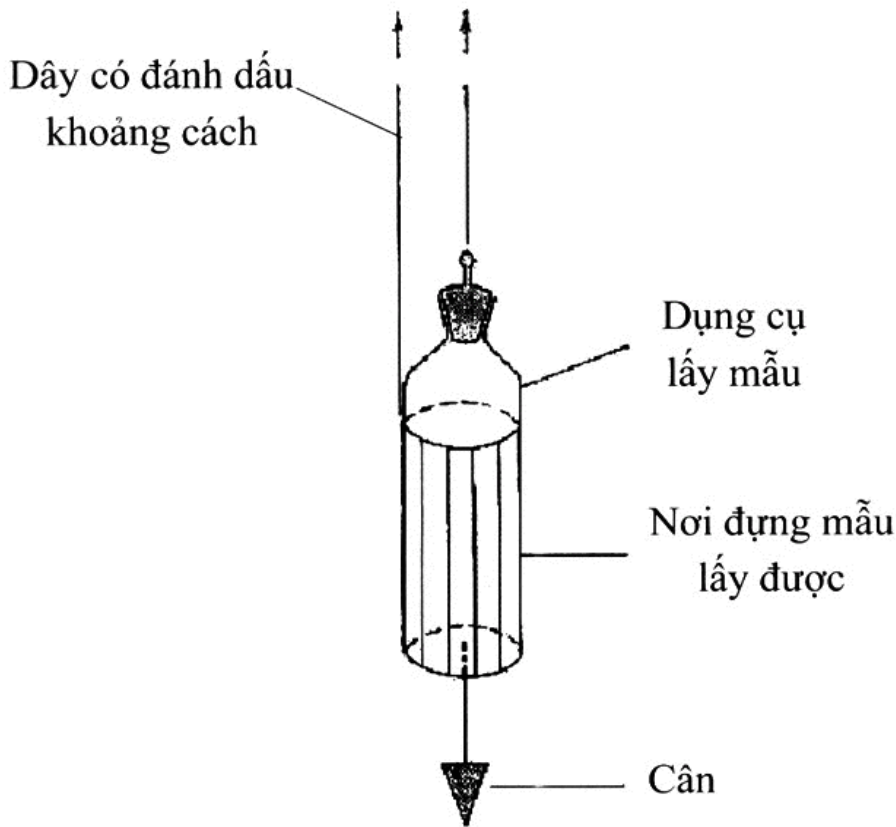
(ii) Tuýp lấy mẫu kép: (Hình 3.ii): gồm hai ống đồng tâm, ống bên trong làm bằng vật liệu cứng trừ các khoang đựng mà mẫu được lấy vào đó, ống bên ngoài rỗng có lỗ hông có thể khớp với các khoang đựng mẫu ở ống bên trong, đầu nhọn để giảm thiểu tình trạng làm vỡ đối với lớp bột.

Chú ý: Khi đưa dụng cụ này vào một hỗn hợp bột tĩnh sẽ làm xáo trộn hỗn hợp bột, làm di chuyển bột thuốc từ các lớp trên xuống các lớp dưới. Mức độ xáo trộn tùy thuộc vào động tác đưa dụng cụ theo kiểu đưa từ từ hay giật cục hay xoay. Do đó cán bộ phải được đào tạo sử dụng kỹ thuật thích hợp.

Góc đưa dụng cụ vào khối bột thuốc cũng có thể ảnh hưởng tới mẫu lấy được. Nếu đưa dụng cụ lấy mẫu vào khối bột thuốc theo phương thẳng đứng thì có thể lấy được mẫu với kích thước tiểu phân khác so với những mẫu lấy được khi dùng cùng dụng cụ đó nhưng được đưa vào khối bột theo một góc nhọn. Ngoài ra, mẫu lấy được cũng bị ảnh hưởng bởi vị trí của buồng đựng mẫu của dụng cụ lấy mẫu so với khối bột thuốc (tức là buồng đựng mẫu ở vị trí đỉnh, đáy hoặc ở giữa của dụng cụ lấy mẫu).

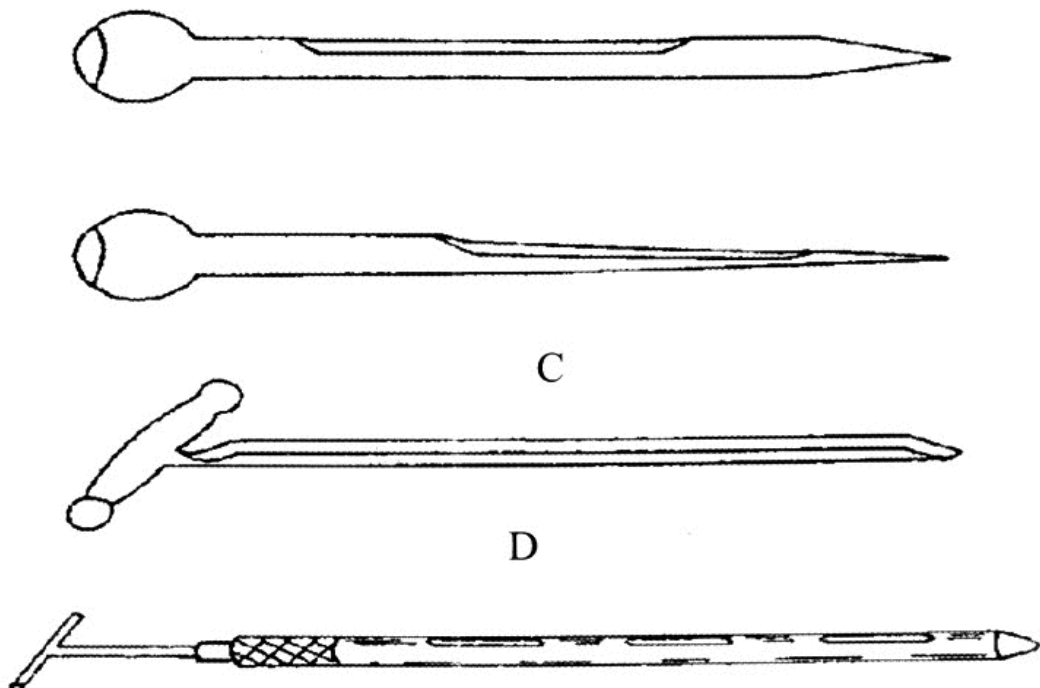
Mẫu lấy được cũng bị ảnh hưởng bởi độ dày (độ sâu) của bao bì đựng thuốc, do bột nguyên liệu thuốc bị đẩy vào các buồng đựng mẫu bởi lực nén tĩnh của khối bột thuốc. Lực nén ở dưới đáy của thùng lớn hơn nhiều so với lực nén ở lớp giữa hay ở trên cùng. Do vậy, với cùng một dụng cụ lấy mẫu, có khả năng lấy được các phân của mẫu có kích thước tiểu phân bột thuốc khác nhau ở lớp trên và lớp đáy của khối bột thuốc tĩnh.

Hình 4. Dụng cụ lấy mẫu có thể cân được (weighted container)



Lấy mẫu từ các bể chứa và thùng chứa lớn thì dùng loại dụng cụ lấy mẫu có thể cân được. Đồ đựng này được thiết kế sao cho có thể mở ra ở một độ sâu cần thiết. Các điểm đánh dấu trên dây được dùng để xác định khi nào thì dụng cụ đựng tới độ sâu phù hợp.

Hình 5. Các loại xiên lấy mẫu đơn giản



- A: Xiên lấy mẫu đóng, được sử dụng lấy mẫu có kích thước hạt lớn như sỏi
- B: Xiên lấy mẫu đóng, được sử dụng lấy mẫu có kích thước hạt nhỏ
- C: Xiên lấy mẫu mở
- D: Xiên lấy mẫu hai tuýp

Các loại xiên để lấy mẫu từ các túi sản phẩm, để dễ dàng đưa dụng cụ lấy mẫu vào túi sản phẩm xiên lấy mẫu thường có hình vót thon, đường kính ngoài khoảng 12 mm, nhưng có thể tới 25 mm, dài khoảng 40 - 45 cm.

Phụ lục 3

Dựa trên lý thuyết, các bước cần đưa vào một quy trình thao tác chuẩn được mô tả dưới đây.

1. Các chế phẩm lỏng chờ đóng gói

Các bước cần được xem xét khi lấy mẫu các chế phẩm lỏng chờ đóng gói như sau:

- Đọc và hiểu các khuyến cáo thận trọng để đảm bảo an toàn khi cấp phát nguyên liệu.

- Tập trung các thiết bị lấy mẫu cần thiết (ống lấy mẫu hay bình lấy mẫu có thể cân được weighted sampling, các bình đựng mẫu lấy và nhãn) và kiểm tra để đảm bảo tất cả những dụng cụ cần thiết đều sạch.

- Xác định vị trí của lô.

- Kiểm tra các đồ đựng xem có dấu hiệu ô nhiễm lô hay không. Ghi lại bất cứ điểm nghi ngờ nào.

- Kiểm tra các nhãn để phát hiện những khác biệt rõ ràng và những dấu hiệu thay đổi, kể cả tẩy xóa và ghi nhãn nhầm. Ghi lại bất cứ điểm nghi ngờ nào.

- Tìm hiểu và làm rõ các nguồn gốc gây sai sót vì bất kỳ lý do gì trước khi tiến hành.

- Chọn ống lấy mẫu chế phẩm lỏng có cỡ và miệng phù hợp với độ nhớt của chế phẩm lỏng cần lấy mẫu.

- Lấy mẫu chế phẩm lỏng, hỗn dịch hay nhũ tương (đã được khuấy đều, nếu thích hợp) bằng cách ấn từ từ ống lấy mẫu để mở vào chế phẩm lỏng theo phương thẳng đứng sao cho lấy được sản phẩm từ mỗi lớp.

- Đóng chặt ống mẫu, rút ống mẫu ra khỏi chế phẩm lỏng và để cho chế phẩm dính bên ngoài ống được róc hết. Chuyển toàn bộ mẫu đã lấy trong ống sang một bình đựng mẫu sạch và có dán nhãn.

- Lặp lại các bước 8 và 9 cho đến khi lấy đủ mẫu để phân tích và để lưu.

- Niêm phong bình đựng mẫu.

- Niêm phong lại thùng sản phẩm vừa lấy mẫu và dán nhãn “đã lấy mẫu”.

- Làm sạch và khô ống lấy mẫu, lưu ý những thận trọng về an toàn.

- Tiếp tục lấy mẫu ở những thùng sản phẩm khác theo cách tương tự các bước 8 - 12 ở trên.

- Làm sạch ống lấy mẫu bằng quy trình làm sạch đã quy định.

- Chuyển các mẫu phân tích tới phòng kiểm nghiệm và các mẫu lưu đến kho lưu mẫu. Báo cáo lại bất cứ điểm nghi ngờ nào liên quan tới việc lấy mẫu mà người phân tích và thanh tra viên cần lưu ý.

- Kiểm tra giấy chứng nhận phân tích của nhà cung cấp so với các tiêu chuẩn, nếu có.

2. Nguyên liệu ban đầu dạng bột

Các bước cần thực hiện khi lấy mẫu nguyên liệu ban đầu dạng bột như sau:

- Đọc và hiểu các lưu ý thận trọng cần thực hiện để đảm bảo an toàn khi xử lý nguyên liệu.

- Tập hợp các thiết bị lấy mẫu (xiên lấy mẫu, bình đựng mẫu lấy và nhãn) và kiểm tra xem tất cả có sạch hay không.

- Xác định đợt hàng và đếm số thùng

- Kiểm tra tất cả các thùng xem có gì khác và có dấu hiệu bị hư hỏng không. Ghi lại bất cứ lỗi nào.

- Kiểm tra tất cả các nhãn xem có khác hay có dấu hiệu thay đổi nào không, kể cả tẩy xóa và ghi nhầm nhãn. Ghi lại bất cứ điểm nghi ngờ nào.

- Tách các thùng bị hư hỏng và những thùng mà sản phẩm bên trong nghi bị hỏng để kiểm tra riêng. Sau đó những thùng này phải được đề cập hay bị từ chối.

- Tách riêng các thùng có số lô khác và xử lý riêng.

- Đánh số những thùng còn lại.

- Chọn sơ đồ lấy mẫu thích hợp (n, p hoặc r).

- Chọn những thùng cần lấy mẫu theo yêu cầu của sơ đồ đã được chọn (dùng bảng số ngẫu nhiên, vẽ sơ đồ lô hay dùng đánh số ngẫu nhiên).

- Mỗi lần mở một thùng và kiểm tra sản phẩm bên trong. Ghi lại nếu có khác biệt.

- Chọn xiên lấy mẫu thích hợp và sạch, xiên (với cửa lấy mẫu đóng kín) vào bột thuốc sao cho đầu xiên chạm đáy thùng.

- Mở cửa để lấy bột thuốc vào các khoang xiên, sau đó đóng lại.

- Rút xiên ra khỏi thùng đựng mẫu và chuyển xiên đã chứa bột thuốc được lấy sang một bình đựng mẫu đã dán nhãn.
- Lặp lại các bước 12 - 14 cho đến khi lấy đủ vật liệu để phân tích và lưu.
- Niêm phong bình đựng mẫu lấy.
- Niêm phong lại thùng sản phẩm vừa lấy mẫu và dán nhãn có ghi “đã lấy mẫu”.
- Lau sạch xiên lấy mẫu nếu cần, chú ý những thận trọng về an toàn, trước khi lấy mẫu các thùng khác.
- Lặp lại các bước 12 - 18 với mỗi thùng đã chọn.
- Lau sạch xiên lấy mẫu dùng quy trình làm sạch đã quy định.
- Chuyển các mẫu phân tích tới phòng kiểm nghiệm và các mẫu lưu đến kho lưu mẫu. Báo cáo lại bất cứ nghi ngờ nào liên quan tới lấy mẫu mà người phân tích và thanh tra viên cần lưu ý.
- Kiểm tra giấy chứng nhận phân tích của nhà cung cấp so với các tiêu chuẩn, nếu có.

3. Nguyên liệu bao gói

Các bước cần xem xét thực hiện khi lấy mẫu nguyên liệu đóng gói như sau:

- Kiểm tra đợt hàng so với hồ sơ liên quan.
- Kiểm tra các thùng trung chuyển theo các chi tiết sau và báo cáo bất cứ sự chênh lệch nào nếu cần:
 - + Xác định các thông tin đúng;
 - + Niêm phong còn nguyên vẹn, nếu có niêm phong;
 - + Không bị hư hỏng.
- Lấy mẫu cần thiết từ số thùng nguyên liệu theo yêu cầu, đặc biệt lưu ý đến những quy định về lấy mẫu nguyên liệu đóng gói ở Điều 13 và Điều 16.
- Đưa mẫu đã lấy vào các đồ đựng mẫu thích hợp.
- Đánh dấu các thùng nguyên liệu đã được lấy mẫu.
- Lưu ý bất kỳ tình huống đặc biệt nào xảy ra trong quá trình lấy mẫu (v.d: hàng kém chất lượng hay các thành phần bị hư hại). Báo cáo những bất thường quan sát được.

- Chuyển tất cả các pa-lét hay thùng nguyên liệu đã lấy mẫu khỏi khu vực lấy mẫu cùng với toàn bộ hồ sơ.

- Kiểm tra giấy chứng nhận phân tích của nhà cung cấp so với các tiêu chuẩn, nếu có.

4. Thuộc thành phẩm

Khi lấy mẫu thành phẩm cần cần nhắc các bước sau:

- Xác định số pa-lét cho mỗi lô trong đợt hàng.

- Tính toán số pa-lét dựa theo số đơn vị lấy mẫu để kiểm tra mẫu bằng cảm quan quy định theo Phụ lục 5:

+ Kiểm tra điều kiện của pa-lét và bao bì về tính toàn vẹn của nguyên liệu đóng gói bên ngoài.

+ Kiểm tra phía ngoài của hàng hóa trên các pa-lét xem có sạch không.

+ Kiểm tra xem ghi nhãn trên các pa-lét có phù hợp với danh mục hàng hóa đóng gói không.

+ Đếm, phân loại và ghi chép các sai sót.

- Tính tổng số gói (hộp) đựng hàng vận chuyển trên số pa-lét hiện có và xác minh tổng số căn cứ vào danh mục đóng gói hàng.

- Kiểm tra các gói (hộp) hàng vận chuyển (đơn vị đóng gói trung gian) từ số pa-lét đã chọn:

+ Kiểm tra xem nguyên liệu đóng gói của các hộp đựng hàng có còn nguyên vẹn không.

+ Kiểm tra xem các hộp có sạch không.

+ Kiểm tra xem nhãn trên các hộp có bị hư hỏng không.

+ Kiểm tra các hộp xem có hư hỏng gì không.

+ Kiểm tra các nhãn xem có lỗi chính tả không.

+ Kiểm tra ngày sản xuất và hạn dùng trên các nhãn.

+ Đếm, phân loại và ghi chép các sai sót.

- Kiểm tra bằng cảm quan các đơn vị đóng gói cuối cùng từ các đơn vị đóng gói trung gian:

+ Kiểm tra xem vật liệu đóng gói của các đơn vị đóng gói cuối cùng có còn nguyên vẹn không.

+ Kiểm tra xem các gói hàng có sạch không.

+ Kiểm tra hình dạng và màu sắc của các gói hàng.

+ Kiểm tra xem nhãn trên các gói hàng có bị hư hỏng không.

+ Kiểm tra các gói xem có hư hỏng gì không.

+ Kiểm tra các nhãn xem có lỗi chính tả không.

+ Kiểm tra ngày sản xuất và hạn dùng trên các nhãn.

+ Đếm, phân loại và ghi chép số lỗi.

- Từ số gói hàng được chọn, dựa theo tiêu chuẩn chất lượng, bằng phương pháp lấy mẫu ngẫu nhiên, tính số gói hàng cần kiểm tra lý học, hóa học và số lượng cần cho mẫu lưu.

- Kiểm tra giấy xác nhận phân tích của nhà cung cấp so với các tiêu chuẩn, nếu có.

Phụ lục 4

Số đơn vị bao gói thương phẩm của thuốc thành phẩm cần lấy để kiểm tra bằng cảm quan (ISO 2859-1)

Cỡ lô Số đơn vị bao gói thương phẩm/lô	Số đơn vị bao gói thương phẩm cần lấy cho một mẫu kiểm tra
Từ 2 đến 8	2
9 - 15	3
16 - 25	5
26 - 50	8
51 - 90	13
91 - 150	20
151 - 280	32
281 - 500	50
501 - 1200	80
1201 - 3200	125
3201 - 10 000	200
10 001 - 35 000	315
35 001 - 150 000	500
150 001 - 500 000	600
500 001 trở lên	1250

09588921

Phụ lục 5
CƠ SỞ MẪU LẤY ĐỂ KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Khi lấy mẫu ở đầu nguồn (kho xí nghiệp, công ty, khoa dược bệnh viện tuyến Trung ương, tuyến tỉnh) và ở cuối nguồn của khâu lưu thông phân phối (nhà thuốc, quầy thuốc, đại lý, tủ thuốc của trạm y tế), số đơn vị thành phẩm (viên, chai, ống, lọ, tuýp, gói..) được lấy như sau:

STT	Dạng bào chế	Quy cách	Số lượng đơn vị thành phẩm lấy	
			Đầu nguồn	Cuối nguồn
1	Thuốc viên nén, viên nang	• 1 hoạt chất	100	80
		• ≥ 2 hoạt chất	200	100
2	Thuốc nước	• 125 ml trở lên	15	10
		• 10 - 125 ml	20	15
		• 5ml - 10ml	100	80
		• < 5ml	200	100
3	Hoàn, cốm, bột	Đóng gói đa liều	20	10
4	Hoàn, cốm, bột	Đóng gói theo đơn vị 1 liều hoặc 2 liều	100	80
5	Rượu thuốc	• ≤ 650 ml	10 chai	8 chai
		• > 650 ml	8 chai	6 chai
6	Thuốc tiêm - Dịch truyền	• ≥ 250 ml	10 chai	5 chai
		• 50 ml - 250 ml	20 chai	12 chai
	- Ống tiêm	• ống 1ml	300 ống	200 ống
		• ống ≥ 2 ml	200 ống	100 ống
	- Nước cất	• ống 2 ml	500 ống	250 ống
		• ống 5 ml	200 ống	100 ống
		• ống 10 ml	150 ống	100 ống
7	Thuốc mỡ, thuốc nhỏ mắt, nhỏ mũi, kem...	Các loại	50 lọ (tuýp)	25 lọ (tuýp)

09588921

STT	Dạng bào chế	Quy cách	Số lượng đơn vị thành phẩm lấy	
			Đầu nguồn	Cuối nguồn
8	Thuốc bột tiêm	Các loại	50 lọ	25 lọ
9	Dầu xoa	• 1 - 2 ml	30 lọ	20 lọ
		• ≥ 5 ml	20 lọ	15 lọ
10	Cao thuốc	Các loại	100 g	50 g
11	Tinh dầu	Các loại	150 ml	100ml
12	Nguyên liệu	• Nguyên liệu quý	20 g	
		• Nguyên liệu kháng sinh	50 g	
		• Nguyên liệu thuốc nghiệm, hương thân	10 g	
		• Nguyên liệu thường	100 g	
		• Nhựa hạt	200 g	
		• Dược liệu	200g	
13	Dây truyền dịch	Các loại	30 bộ	
14	Ống thủy tinh rỗng	• 2 ml	500 ống	
		• ≥ 5 ml	300 ống	
15	Chai đựng dịch truyền	Các loại	10 chai	
16	Vắc xin, sinh phẩm	Các loại	Theo quy định của nhà sản xuất	