

## **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 .....  | 2  |
| Thuật ngữ .....   | 4  |
| Phần 1. Quản lý và cơ sở hạ tầng .....                                  | 10 |
| 1. Tổ chức và quản lý .....   | 10 |
| 2. Quản lý Chất lượng .....   | 12 |
| 3. Kiểm soát tài liệu .....   | 15 |
| 4. Hồ sơ .....  | 16 |
| 5. Thiết bị xử lý dữ liệu .....   | 17 |
| 6. Nhân sự .....  | 17 |
| 7. Nhà xưởng .....  | 19 |
| 8. Thiết bị, máy móc và dụng cụ .....                                   | 21 |
| 9. Hợp đồng .....   | 21 |
| Phần 2. Vật liệu, máy móc, thiết bị và dụng cụ khác .....               | 22 |
| 10. Thuốc thử .....   | 22 |
| 11. Chất đối chiếu và vật liệu đối chiếu .....                          | 24 |
| 12. Hiệu chuẩn, đánh giá hiệu năng và thẩm định thiết bị, dụng cụ ..... | 26 |
| 13. Truy xuất nguồn gốc .....   | 28 |
| Phần 3. Quy trình thao tác .....  | 28 |
| 14. Nhận mẫu .....  | 28 |
| 15. Hồ sơ kiểm nghiệm .....   | 31 |
| 16. Thẩm định quy trình phân tích .....                                 | 33 |
| 17. Thử nghiệm .....  | 35 |
| 18. Đánh giá kết quả thử nghiệm .....                                   | 35 |
| 19. Phiếu kiểm nghiệm .....   | 38 |
| 20. Mẫu lưu .....   | 39 |
| Phần 4. An toàn .....   | 39 |
| 21. Các quy định chung .....  | 39 |

## **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 uỷ 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 dùng*

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).

### *Lô*

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 gán 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 được 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 được 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 1. Quản lý và cơ sở hạ tầng**

### **1. Tổ chức và quản lý**

1.1. Phòng thí nghiệm, hoặc tổ chức mà nó là một phần, phải là một đơn vị có tư cách pháp nhân được phép hoạt động một cách hợp pháp và có trách nhiệm về mặt pháp lý.

1.2. Phòng thí nghiệm phải được tổ chức và hoạt động đáp ứng các yêu cầu đặt ra trong hướng dẫn này.

### 1.3. Phòng thí nghiệm phải:

a) Có nhân sự quản lý và kỹ thuật với thẩm quyền và các nguồn lực cần thiết để thực hiện nhiệm vụ của mình và để xác định những sai lệch xuất phát từ hệ thống quản lý chất lượng hoặc từ các quy trình để thực hiện thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn, thẩm định và đánh giá, và để khởi động các hành động ngăn ngừa hoặc giảm thiểu những sai lệch như vậy;

b) Có sự sắp xếp để đảm bảo rằng ban lãnh đạo và nhân viên không phải chịu các áp lực thương mại, chính trị, tài chính và áp lực khác hoặc xung đột lợi ích có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng công việc của họ;

c) Có sẵn chính sách và quy trình để đảm bảo tính bảo mật của:

- Thông tin trong giấy phép lưu hành,
- Chuyển giao kết quả, báo cáo,
- Và để bảo mật dữ liệu được lưu trữ (giấy và điện tử);

d) Xác định, với sự hỗ trợ của sơ đồ tổ chức, cơ cấu tổ chức và cơ cấu quản lý của phòng thí nghiệm, vị trí của phòng thí nghiệm trong tổ chức mẹ (như Bộ hoặc cơ quan quản lý quốc gia trong trường hợp là phòng kiểm nghiệm thuốc quốc gia), và các mối quan hệ giữa quản lý, hoạt động kỹ thuật, dịch vụ hỗ trợ và hệ thống quản lý chất lượng;

e) Xác định rõ trách nhiệm, quyền hạn và mối liên hệ của tất cả các nhân viên quản lý, thực hiện hoặc giám sát công việc mà có ảnh hưởng đến chất lượng thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn, thẩm định và đánh giá;

f) Đảm bảo việc phân bổ chính xác về trách nhiệm, đặc biệt là trong việc chỉ định đơn vị chuyên trách đối với những loại thuốc chuyên biệt;

g) Chỉ định người đã được đào tạo là người thay thế/ cấp phó cho các vị trí quản lý chủ chốt và nhân sự là chuyên gia khoa học chuyên ngành;

h) Giám sát thích đáng đối với nhân viên, bao gồm cả thực tập sinh (người học việc), bởi những người có kinh nghiệm với phương pháp và quy trình thử nghiệm và/hoặc phương pháp và quy trình hiệu chuẩn, thẩm định và đánh giá cũng như mục đích của các thử nghiệm và việc đánh giá kết quả;

i) Có ban lãnh đạo chịu trách nhiệm tổng thể cho các hoạt động kỹ thuật và đủ các nguồn lực cần thiết để đảm bảo yêu cầu chất lượng của các hoạt động phòng thí nghiệm;

j) Chỉ định một nhân viên làm người quản lý chất lượng chịu trách nhiệm về việc đảm bảo sự phù hợp với hệ thống quản lý chất lượng, không phân biệt các nhiệm vụ khác mà người đó đang đảm nhiệm. Người quản lý chất lượng được chỉ định phải có quyền tiếp cận trực tiếp tới người lãnh đạo cao nhất đưa ra quyết định về chính sách hoặc các nguồn lực của phòng thí nghiệm;

k) Đảm bảo việc trao đổi thông tin đầy đủ giữa nhân viên ở tất cả các cấp.

Nhân viên phải nhận thức được mối liên quan và tầm quan trọng của các hoạt động của họ;

l) Đảm bảo truy xuất nguồn gốc của các mẫu thử từ khi nhận, trong suốt các giai đoạn thử nghiệm, đến khi hoàn thành báo cáo kết quả phân tích;

m) Duy trì một hệ thống cập nhật đầy đủ tất cả các tiêu chuẩn chất lượng và các tài liệu liên quan (bản giấy hoặc điện tử) được sử dụng trong phòng thí nghiệm; và

n) Có các quy định thích hợp về an toàn phòng thí nghiệm (xem Phần 4).

1.4. Phòng thí nghiệm phải duy trì bộ phận đăng ký với các chức năng sau:

a) Tiếp nhận, phân phối và giám sát bao gói mẫu thử nghiệm được phân cho các bộ phận chuyên môn; và

b) Lưu giữ hồ sơ về tất cả các mẫu thử nghiệm đến và tài liệu kèm theo.

1.5. Trong một phòng thí nghiệm lớn, việc đảm bảo thông tin liên lạc và phối hợp giữa các nhân viên tham gia vào thử nghiệm cùng một mẫu ở các đơn vị khác nhau là rất cần thiết.

## 2. Quản lý Chất lượng

2.1. Phòng thí nghiệm hoặc tổ chức quản lý phòng thí nghiệm cần phải thiết lập, triển khai và duy trì một hệ thống quản lý chất lượng phù hợp với lĩnh vực hoạt động của phòng thí nghiệm, bao gồm cả các loại, phạm vi và khối lượng của các hoạt động thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn, thẩm định và đánh giá được thực hiện. Quản lý phòng thí nghiệm phải đảm bảo rằng các chính sách, hệ thống, chương trình, quy trình và hướng dẫn công việc được mô tả ở mức độ cần thiết để cho phép phòng thí nghiệm đảm bảo chất lượng của các kết quả thử nghiệm được thực hiện. Các tài liệu được sử dụng trong hệ thống quản lý chất lượng này phải được phổ biến, có sẵn, và được hiểu và được thực hiện bởi các nhân viên thích hợp. Các thành phần của hệ thống này nên được ghi thành văn bản (tài liệu), ví dụ như sổ tay chất lượng đối với phòng thí nghiệm và/hoặc của tổ chức quản lý phòng thí nghiệm.

Chú ý: Phòng thí nghiệm kiểm tra chất lượng của một cơ sở sản xuất nhà có thể có các thông tin này trong các tài liệu khác với sổ tay chất lượng.

2.2. Sổ tay chất lượng nên chứa tối thiểu:

a) Một tuyên bố về chính sách chất lượng, ít nhất bao gồm như sau:

(i) Một tuyên bố của ban lãnh phòng thí nghiệm về việc tuân thủ các tiêu chuẩn dịch vụ sẽ cung cấp

(ii) Cam kết thiết lập, triển khai và duy trì hệ thống quản lý chất lượng có hiệu quả, đạo

(iii) Cam kết của ban lãnh phòng thí nghiệm về việc thực hành tốt nghề nghiệp và về chất lượng của thử nghiệm, hiệu chuẩn, thẩm định và đánh giá;

(iv) Cam kết của ban lãnh đạo phòng thí nghiệm về việc tuân thủ các nội dung của tài liệu hướng dẫn này,

(v) Yêu cầu tất cả mọi người liên quan đến hoạt động thử nghiệm và hiệu chuẩn trong phòng thí nghiệm phải hiểu rõ các tài liệu liên quan đến chất lượng và việc thực hiện các chính sách và quy trình trong công việc của họ;

b) Cấu trúc của phòng thí nghiệm (sơ đồ tổ chức);

c) Các hoạt động vận hành và chức năng liên quan đến chất lượng; do đó, việc mở rộng và giới hạn trách nhiệm được xác định rõ ràng;

d) Sơ lược cấu trúc của tài liệu được sử dụng trong hệ thống quản lý chất lượng của phòng thí nghiệm;

e) Quy trình tổng quát quản lý chất lượng nội bộ;

f) Tham chiếu đến các quy trình cụ thể cho mỗi phép thử ;

g) Thông tin về trình độ, kinh nghiệm và năng lực phù hợp cần có của nhân viên;

h) Thông tin về đào tạo ban đầu và đào tạo trong quá trình làm việc của nhân viên;

i) Chính sách cho thanh tra nội bộ và thanh tra bên ngoài;

j) Chính sách cho việc thực hiện và kiểm tra hành động khắc phục và phòng ngừa;

k) Chính sách xử lý khiếu nại;

l) Chính sách thực hiện việc xem xét của lãnh đạo đối với hệ thống quản lý chất lượng;

m) Chính sách lựa chọn, thiết lập và phê duyệt quy trình phân tích;

n) Chính sách xử lý kết quả ngoài tiêu chuẩn chất lượng OOS;

o) Chính sách cho việc sử dụng chất đối chiếu và vật liệu đối chiếu;

p) Chính sách tham gia chương trình thử nghiệm thành thạo phù hợp và hợp tác thử nghiệm và đánh giá hiệu năng của phòng thí nghiệm (áp dụng cho phòng thí nghiệm kiểm nghiệm thuốc quốc gia, nhưng có thể được áp dụng cho phòng thí nghiệm khác); và

q) Chính sách chọn nhà cung cấp dịch vụ và nhà cung cấp.

2.3. Phòng thí nghiệm phải thiết lập, triển khai và duy trì hệ thống SOP đã được phê duyệt; bao gồm, nhưng không giới hạn, cho hoạt động hành chính và kỹ thuật, như:

- a) Quản lý nhân sự, bao gồm cả bằng cấp, đào tạo, trang phục và vệ sinh cá nhân;
- b) Kiểm soát thay đổi;
- c) Thanh tra nội bộ;
- d) Xử lý khiếu nại;
- e) Thực hiện và kiểm tra hành động khắc phục và phòng ngừa;
- f) Mua và tiếp nhận nguyên vật liệu (ví dụ: mẫu, thuốc thử);
- g) Mua sắm, chuẩn bị và kiểm soát chất chuẩn và vật liệu đối chiếu (8);
- h) Ghi nhãn nội bộ, biệt trữ và bảo quản nguyên vật liệu;
- i) Thẩm định thiết bị;
- j) Hiệu chuẩn của thiết bị;
- k) Bảo trì dự phòng và đánh giá các dụng cụ và thiết bị;
- l) Lấy mẫu, nếu thực hiện bởi các phòng thí nghiệm, và kiểm tra cảm quan;
- m) Thử nghiệm mẫu cùng với việc mô tả của phương pháp và thiết bị sử dụng;
- n) Kết quả không điển hình và kết quả ngoài khoảng tiêu chuẩn;
- o) Thẩm định quy trình phân tích;
- p) Vệ sinh cơ sở phòng thí nghiệm, bao gồm cả tủ làm việc, thiết bị, nơi làm việc, vệ sinh phòng sạch (vô trùng) và dụng cụ thủy tinh;
- q) Giám sát điều kiện môi trường, ví dụ như nhiệt độ và độ ẩm;
- r) Giám sát điều kiện bảo quản;
- s) Xử lý hóa chất và dung môi;
- t) Các biện pháp an toàn.

2.4. Các hoạt động của phòng thí nghiệm phải được thanh tra một cách có hệ thống và theo định kỳ (thanh tra nội bộ và, nếu thích hợp, bởi thanh tra bên ngoài hoặc đánh giá bên ngoài (audit)) để đánh giá việc tuân thủ các yêu cầu của hệ thống quản lý chất lượng và áp dụng hành động khắc phục và phòng ngừa, nếu cần thiết. Các thanh tra/đánh giá nên được thực hiện bởi các nhân viên có trình độ và được đào tạo, độc lập với các hoạt động được thanh tra/đánh giá. Người quản lý chất lượng chịu trách nhiệm lập kế hoạch và tổ chức thực hiện việc thanh tra nội bộ đối với tất cả các yếu tố thành phần của hệ thống quản lý

chất lượng. Việc thanh tra này phải được ghi lại, cùng với nội dung chi tiết bất kỳ hành động khắc phục và phòng ngừa nào được thực hiện.

2.5. Việc xem xét của lãnh đạo đối với vấn đề chất lượng nên được thực hiện thường xuyên (tối thiểu hàng năm), bao gồm:

a) Báo cáo thanh tra/đánh giá nội bộ và bên ngoài và bất kỳ một hành động tiếp theo được yêu cầu nhằm khắc phục thiếu sót;

b) Kết quả của hoạt động điều tra nguyên nhân được thực hiện đối với các khiếu nại nhận được, các kết quả có nghi ngờ (không điển hình) hoặc kết quả sai lệch được báo cáo trong thử nghiệm hợp tác và/hoặc các thử nghiệm thành thạo; và

c) Hành động khắc phục được áp dụng và hành động phòng ngừa được đưa ra từ kết quả điều tra xác định nguyên nhân.

### **3. Kiểm soát tài liệu**

3.1. Hồ sơ tài liệu là một phần thiết yếu của hệ thống quản lý chất lượng. Phòng thí nghiệm nên thiết lập và duy trì quy trình để kiểm soát và xem xét tất cả tài liệu ( cả tài liệu tự xây dựng và tài liệu từ nguồn khác) nằm trong hệ thống tài liệu chất lượng. Phải thiết lập và có sẵn một danh sách tổng thể xác định tình trạng hiện tại của các phiên bản và tình trạng phân phối các tài liệu này.

3.2. Quy trình được nhắc đến trong mục 3.1 phải đảm bảo rằng:

a) Từng tài liệu, kỹ thuật hoặc chất lượng, chỉ có một định danh duy nhất, số phiên bản và ngày áp dụng;

b) Các SOP phù hợp và đã được phê duyệt có sẵn tại các địa điểm có liên quan, ví dụ như đặt gần thiết bị;

c) Tài liệu được lưu trữ, cập nhật và được rà soát theo yêu cầu;

d) Tất cả các tài liệu không hợp lệ được loại bỏ và thay thế với tài liệu đã sửa đổi, phê duyệt với hiệu lực ngay lập tức;

e) Tài liệu sửa đổi phải bao gồm các tham chiếu đến các bản tài liệu sửa đổi trước đó;

f) Các tài liệu cũ, không hợp lệ phải được lưu lại trong kho lưu trữ để đảm bảo truy xuất nguồn gốc của mọi thay đổi của quy trình; và không lưu lại bản sao nào khác;

g) Tất cả nhân viên có liên quan phải được đào tạo về SOP mới (sửa đổi); và

h) Các tài liệu về chất lượng, bao gồm cả hồ sơ, được giữ lại trong thời gian tối thiểu là 5 năm.

3.3. Phải có một sẵn một hệ thống về kiểm soát thay đổi để thông báo cho đội ngũ nhân viên về các quy trình mới và sửa đổi. Hệ thống này phải đảm bảo rằng:

a) Tài liệu sửa đổi được xây dựng bởi người đề nghị thay đổi, hoặc một người khác thực hiện các chức năng tương tự, được xem xét và chấp thuận ở mức tương tự như tài liệu gốc và phát hành bởi người quản lý chất lượng (đơn vị chất lượng); và

b) Các nhân viên phải xác nhận bằng chữ ký rằng họ đã nhận thức được về những thay đổi sẽ được áp dụng và thời gian bắt đầu áp dụng.

#### 4. Hồ sơ

4.1. Phòng thí nghiệm phải thiết lập và duy trì các quy trình cho việc xác định, lưu trữ, thu thập, mục lục hóa, thu hồi, bảo quản, xử lý và truy cập đối với tất cả hồ sơ chất lượng và tài liệu kỹ thuật/ khoa học.

4.2. Tất cả các ghi nhận ban đầu, bao gồm các tính toán và dữ liệu được trích xuất, các báo cáo hiệu chuẩn, thẩm định, đánh giá và kết quả cuối cùng, phải được giữ lại trong một thời gian thích hợp phù hợp với quy định của quốc gia và, nếu thích hợp, thỏa thuận bằng hợp đồng, theo thời gian nào dài hơn. Các hồ sơ phải bao gồm các dữ liệu được ghi trong hồ sơ kiểm nghiệm bởi các kỹ thuật viên hay kiểm nghiệm viên trên từng trang được đánh số với tài liệu tham khảo cho các phụ lục có chứa các dữ liệu có liên quan, ví dụ như sắc ký đồ và quang phổ. Các hồ sơ cho mỗi thử nghiệm cần có đầy đủ thông tin đảm bảo việc thực hiện thử nghiệm lặp lại và / hoặc kết quả được tính toán lại, nếu cần thiết. Các hồ sơ phải bao gồm danh tính của các nhân viên tham gia vào việc lấy mẫu, chuẩn bị và kiểm nghiệm các mẫu. Hồ sơ của các mẫu được sử dụng trong quy trình tổ tụng pháp lý cần được lưu giữ theo quy định pháp luật.

*Chú ý:* thông thường, thời gian lưu giữ của sản phẩm được phẩm lưu hành trên thị trường bao gồm thời hạn sử dụng cộng với một năm và 15 năm đối với một sản phẩm nghiên cứu, trừ khi quy định quốc gia nghiêm ngặt hơn hoặc có thỏa thuận hợp đồng trong đó không có yêu cầu khác.

4.3. Tất cả hồ sơ chất lượng và tài liệu kỹ thuật / khoa học (bao gồm cả báo cáo kết quả phân tích, phiếu kiểm nghiệm và hồ sơ kiểm nghiệm) phải dễ đọc, dễ dàng truy xuất, lưu trữ và giữ lại trong các cơ sở đảm bảo cung cấp môi trường thích hợp nhằm ngăn chặn việc thay đổi, thiệt hại hoặc hư hỏng và /hoặc mất mát. Điều kiện mà tất cả hồ sơ gốc được lưu trữ phải được đảm bảo an ninh và tính bảo mật và hạn chế truy cập ngoài người có thẩm quyền. Lưu trữ điện tử và chữ ký cũng có thể được áp dụng nhưng phải hạn chế việc truy cập và đáp ứng các yêu cầu về hồ sơ điện tử.



4.4. Các báo cáo về quản lý chất lượng phải bao gồm các báo cáo thanh tra nội bộ (và thanh tra ngoài nếu có) và xem xét của lãnh đạo, cùng với hồ sơ khiếu nại và điều tra, bao gồm cả hồ sơ các hành động khắc phục và phòng ngừa.

## 5. Thiết bị xử lý dữ liệu

5.1. Các khuyến cáo cụ thể được thể hiện ở Phụ lục 5 của Chương 4 Báo cáo số 40 của Hội đồng chuyên gia WHO về Hướng dẫn bổ sung thực hành tốt sản xuất thuốc: Thẩm định. Thẩm định hệ thống máy tính.

5.2. Đối với máy tính, kiểm tra tự động hoặc hiệu chuẩn thiết bị, và thu thập, xử lý, ghi chép, báo cáo, lưu trữ, truy xuất dữ liệu thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn của phòng thí nghiệm phải đảm bảo rằng:

a) Phần mềm máy tính được phát triển bởi người sử dụng phải được ban hành dạng văn bản chi tiết và được thẩm định tương ứng hoặc đánh giá phù hợp để sử dụng;

b) Quy trình được xây dựng và thực hiện để bảo vệ tính toàn vẹn của dữ liệu. Những quy trình này bao gồm, nhưng không giới hạn, các biện pháp để đảm bảo tính toàn vẹn và bảo mật nhập dữ liệu hoặc thu thập và lưu trữ, truyền tải và xử lý dữ liệu. Đặc biệt, dữ liệu điện tử phải được bảo vệ khỏi những truy cập trái phép và bất kỳ truy cập, thay đổi nào đều phải được kiểm soát và lưu lại hoạt động truy cập, thay đổi này (audit trail);

c) Máy tính và thiết bị tự động được bảo trì để hoạt động đúng chức năng và được đặt trong môi trường và điều kiện vận hành cần thiết để đảm bảo tính toàn vẹn của dữ liệu thử nghiệm và hiệu chuẩn;

d) Quy trình được xây dựng và thực hiện để tạo lập, tài liệu hóa và kiểm soát thay đổi thông tin được lưu trữ trong hệ thống máy tính; và

e) Dữ liệu điện tử cần được sao lưu thích hợp định kỳ theo quy trình đã văn bản hóa. Dữ liệu sao lưu nên có thể phục hồi và lưu trữ trong một cách như vậy để ngăn ngừa mất dữ liệu.

*Chú ý:* Các hướng dẫn chi tiết hơn về thẩm định các thiết bị xử lý dữ liệu, tham khảo các tài liệu của Hiệp hội Quốc tế về Kỹ thuật Dược phẩm, Cơ quan quản lý Dược Mỹ phẩm Thực phẩm Mỹ, Ủy ban Châu Âu và Mạng lưới Phòng kiểm nghiệm thuốc của Hội đồng Châu Âu.

## 6. Nhân sự

6.1. Phòng thí nghiệm phải có đủ nhân sự được đào tạo, huấn luyện, có kiến thức kỹ thuật và kinh nghiệm phù hợp với chức năng được phân công.

6.2. Phụ trách kỹ thuật cần đảm bảo năng lực của tất cả các nhân viên vận hành, sử dụng thiết bị, dụng cụ hoặc các máy móc, thiết bị khác, là người tiến hành các thử nghiệm và / hoặc hiệu chuẩn, thẩm định hoặc đánh giá. Nhiệm vụ của Phụ trách kỹ thuật cũng bao gồm việc đánh giá kết quả cũng như ký báo cáo kết quả phân tích và phiếu kiểm nghiệm (xem Phần 3, khoản 18,7-18,11 và 19).

6.3. Nhân viên đang trong giai đoạn đào tạo cần được giám sát phù hợp và cần được đánh giá hoàn thành đào tạo. Nhân viên thực hiện các nhiệm vụ đặc biệt phải được đánh giá phù hợp về đào tạo, huấn luyện và kinh nghiệm.

6.4. Các nhân viên phòng thí nghiệm phải thuộc biên chế hoặc ký hợp đồng. Phòng thí nghiệm phải đảm bảo rằng nhân viên hỗ trợ kỹ thuật và nhân viên hợp đồng phải được giám sát, có đủ năng lực và công việc của họ phải phù hợp với hệ thống quản lý chất lượng.

6.5. Phòng thí nghiệm phải duy trì mô tả công việc hiện tại cho tất cả các nhân viên tham gia vào thử nghiệm và / hoặc hiệu chuẩn, thẩm định hoặc đánh giá. Phòng thí nghiệm cũng phải lưu trữ hồ sơ của tất cả các nhân viên kỹ thuật, mô tả đánh giá, đào tạo và kinh nghiệm của họ.

6.6. Phòng thí nghiệm phải có các cán bộ quản lý và kỹ thuật sau đây:

a) Người đứng đầu phòng thí nghiệm (người giám sát), phải có các năng lực thích hợp cho vị trí này, có kinh nghiệm trong phân tích thuốc và quản lý phòng thí nghiệm thuốc hoặc lĩnh vực công nghiệp. Người đứng đầu phòng thí nghiệm phải chịu trách nhiệm về phiếu kiểm nghiệm và báo cáo kết quả phân tích. Người này cũng chịu trách nhiệm đảm bảo rằng:

(i) Tất cả nhân viên chủ chốt của phòng thí nghiệm phải có năng lực cần thiết và trình độ phải đáp ứng nhiệm vụ của mình,

(ii) Có đủ nhân sự phù hợp, có quy trình quản lý và đào tạo được định kỳ xem xét;

(iii) Người quản lý kỹ thuật được giám sát đầy đủ;

b) Người quản lý kỹ thuật đã đảm bảo rằng:

(i) Các quy trình để thực hiện hiệu chuẩn, đánh giá và đánh giá lại của máy móc, giám sát điều kiện môi trường, điều kiện bảo quản được thực hiện theo yêu cầu;

(ii) Thường xuyên tổ chức chương trình đào tạo để cập nhật và mở rộng kiến thức chuyên môn và kỹ thuật,

(iii) Việc lưu giữ an toàn các chất phải quản lý đặc biệt (bao gồm cả thuốc gây nghiện, hướng thần, tiền chất) tại phòng thí nghiệm (xem Phần 1, khoản 7.12) phải dưới sự giám sát của người được ủy quyền,

(iv) Các phòng kiểm nghiệm thuốc quốc gia phải thường xuyên tham gia thử nghiệm thành thạo và so sánh liên phòng thí nghiệm để đánh giá quy trình phân tích hoặc các chất đối chiếu;

c) Kiểm nghiệm viên phải tốt nghiệp ngành dược, hóa học phân tích, vi sinh hoặc các lĩnh vực khác có liên quan, với các kiến thức cần thiết, kỹ năng và khả năng để thực hiện đầy đủ các nhiệm vụ được phân công bởi quản lý và giám sát đội ngũ nhân viên kỹ thuật;

d) Bằng cấp của nhân viên kỹ thuật phải được cấp bởi các trường kỹ thuật hoặc dạy nghề; và

e) Có người quản lý chất lượng (xem Phần 1, khoản 1.3 (j)).

## **7. Nhà xưởng**

7.1. Phòng thí nghiệm phải có diện tích, được xây dựng và có vị trí phù hợp. Nhà xưởng phải được thiết kế phù hợp với chức năng và các hoạt động tiến hành. Khu vực nghỉ ngơi và giải khát phải được tách biệt khỏi các khu vực phòng thí nghiệm. Khu vực thay đồ và nhà vệ sinh phải tiện lợi, phù hợp với số lượng người dùng.

7.2. Phòng thí nghiệm phải có thiết bị an toàn đầy đủ ở vị trí phù hợp và phải có các biện pháp để đảm bảo vệ sinh tốt. Mỗi phòng thí nghiệm phải được trang bị dụng cụ và thiết bị đầy đủ, bao gồm cả băng ghế làm việc, khu vực làm việc và tủ hút.

7.3. Điều kiện môi trường, bao gồm độ sáng, nguồn năng lượng, nhiệt độ, độ ẩm và áp suất không khí phù hợp với chức năng và các hoạt động được thực hiện. Phòng thí nghiệm phải đảm bảo rằng các điều kiện môi trường được giám sát, kiểm soát, ghi chép lại và không làm ảnh hưởng đến kết quả và chất lượng của các phép đo.

7.4. Các biện pháp phòng ngừa chuyên biệt cần được thực hiện, và nếu cần thiết sử dụng các thiết bị riêng biệt và chuyên dụng (ví dụ isolator, laminar,...) để xử lý, cân và thao tác các chất có độc tính cao, bao gồm cả các chất độc đối với di truyền. Phải có các quy trình thực hiện để tránh phơi nhiễm và nhiễm chéo.

7.5. Kho lưu trữ tài liệu phải đảm bảo lưu trữ an toàn và khả năng truy xuất tất cả các tài liệu. Việc thiết kế và điều kiện của kho lưu trữ phải bảo vệ nội dung của tài liệu và tránh hư hỏng. Phải giới hạn và chỉ các nhân viên được chỉ định được ra, vào kho.

7.6. Phải có sẵn các quy trình xử lý an toàn chất thải bao gồm chất thải độc hại (chất hóa học và sinh học), thuốc thử, mẫu, dung môi và lọc khí.

7.7. Các thử nghiệm vi sinh phải được thực hiện trong khu vực được thiết kế và xây dựng thích hợp. Hướng dẫn cụ thể xem thêm phần dự thảo tài liệu của WHO về thực hành tốt phòng thí nghiệm vi sinh (QAS/09.297).

7.8. Phải có khu vực tách biệt cho các thử nghiệm sinh học in vivo (như kiểm tra chí nhiệt tổ) từ các thao tác đến nhà động vật với lối vào và hệ thống cấp khí riêng biệt. Phải áp dụng các hướng dẫn và quy định có liên quan.

### ***Khu vực lưu trữ của phòng thí nghiệm***

7.9. Khu vực lưu trữ phải được tổ chức đảm bảo mẫu, hóa chất và thiết bị được lưu trữ đúng.

7.10. Khu vực lưu trữ phải duy trì việc lưu trữ an toàn mẫu, mẫu lưu (xem Phần 3, khoản 20), thuốc thử và các phụ kiện phòng thí nghiệm (xem phần 2, khoản 10.13-10,14), chất đối chiếu và vật liệu đối chiếu (xem Phần 2, khoản 11). Nếu cần thiết, cơ sở phải trang bị thiết bị để lưu trữ vật liệu dưới điều kiện lạnh (2-8°C) và âm sâu (-20°C) và phải được khóa an toàn. Tất cả các điều kiện bảo quản đặc biệt phải được giám sát và ghi lại. Phải được giới hạn và chỉ nhân viên được chỉ định được ra vào kho.

7.11. Phải sẵn có các quy trình và dễ lấy tại nơi bảo quản và sử dụng các thuốc thử độc và/hoặc dễ cháy. Phải có khu vực hoặc phòng riêng để bảo quản các chất dễ cháy, bốc khói và acid và bazơ đặc như axit hydrochloric, axit nitric, ammoniac và brom. Nguyên liệu tự bốc cháy, chẳng hạn như natri và kali cũng cần được lưu giữ riêng. Một lượng nhỏ của axit, bazơ và dung môi có thể được lưu giữ trong phòng thí nghiệm nhưng việc lưu kho số lượng lớn của các chất này phải được bảo quản tại khu vực riêng biệt độc lập với tòa nhà phòng thí nghiệm.

7.12. Thuốc thử thuộc danh mục thuốc phải quản lý đặc biệt (bao gồm cả thuốc hướng tâm thần, thuốc gây nghiện, tiền chất) thì phải tuân thủ các quy định pháp luật liên quan. Chúng phải được lưu giữ riêng, có khóa. Phải giao trách nhiệm quản lý cho một cá nhân. Người đứng đầu của mỗi đơn vị phải chịu trách nhiệm trong việc lưu giữ an toàn của các thuốc thử được bảo quản tại nơi làm việc.

7.13. Khí gas phải được bảo quản chuyên dụng, nếu có thể đặt ở tòa nhà biệt lập. Tránh đặt bình gas trong phòng thí nghiệm. Nếu bình gas đặt trong phòng thí nghiệm phải được bảo vệ một cách an toàn.

*Chú ý:* Việc lắp đặt các thiết bị tạo gas phải có các biện pháp thích hợp.

## **8. Thiết bị, máy móc và dụng cụ**

8.1. Thiết bị, máy móc và dụng cụ phải được thiết kế, lắp đặt, điều chỉnh, hiệu chuẩn, thẩm định, đánh giá và bảo trì, bảo dưỡng theo yêu cầu của các hoạt động được thực hiện. Thiết bị nên được cung cấp bởi đơn vị có khả năng cung cấp hỗ trợ kỹ thuật đầy đủ và bảo dưỡng khi cần thiết.

8.2. Phải trang bị các thiết bị để kiểm tra thiết bị, máy móc, dụng cụ và để thực hiện chính xác các phép thử và/ hoặc hiệu chuẩn, thẩm định hoặc đánh giá (bao gồm cả việc chuẩn bị mẫu, xử lý và phân tích các thử nghiệm và /hoặc hiệu chuẩn).

8.3. Máy móc, thiết bị và dụng cụ gồm cả dụng cụ lấy mẫu, phải tuân thủ các yêu cầu của phòng thí nghiệm và đáp ứng các tiêu chuẩn có liên quan như đánh giá, thẩm định và / hoặc hiệu chuẩn định kỳ (xem Phần 2, khoản 12).

## **9. Hợp đồng**

### ***Cung cấp dịch vụ, vật tư***

9.1. Các phòng thí nghiệm phải có một quy trình cho việc lựa chọn và mua các dịch vụ và cung cấp sử dụng có ảnh hưởng đến chất lượng của thí nghiệm.

9.2. Các phòng thí nghiệm phải đánh giá các nhà cung cấp vật tư, dụng cụ và dịch vụ quan trọng, có ảnh hưởng đến chất lượng của thí nghiệm, lưu trữ hồ sơ đánh giá và phê duyệt danh sách các nhà cung cấp đã chứng minh là có chất lượng phù hợp đối với các yêu cầu của phòng thí nghiệm.

### ***Hợp đồng phụ về thí nghiệm***

9.3. Khi ký hợp đồng phụ của phòng thí nghiệm, trong đó có thể bao gồm thí nghiệm đặc biệt, phải thực hiện với các tổ chức đã được phê duyệt đối với loại hình hoạt động cần thiết. Phòng thí nghiệm có trách nhiệm định kỳ đánh giá năng lực của tổ chức đã được ký hợp đồng.

9.4. Khi phòng thí nghiệm thực hiện kiểm tra đối với khách hàng và hợp đồng phụ của thí nghiệm, phải tư vấn cho khách hàng về việc thỏa thuận bằng văn bản.

9.5. Phải có hợp đồng bằng văn bản trong đó thiết lập rõ ràng các nhiệm vụ và trách nhiệm của mỗi bên, xác định công việc và mọi thỏa thuận kỹ thuật thực hiện đã nhắc đến trong hợp đồng. Các hợp đồng nên quy định phòng thí nghiệm được phép kiểm tra các cơ sở và năng lực của các đối tượng đã ký hợp đồng và đảm bảo phòng thí nghiệm được tiếp cận đến hồ sơ và mẫu lưu của các đơn vị ký hợp đồng nói trên.

9.6. Các tổ chức đã được ký hợp đồng không được giao cho bên thứ ba bất kỳ công việc nào đã được ủy thác theo hợp đồng mà không có sự đánh giá và phê duyệt của phòng thí nghiệm.

9.7. Phòng thí nghiệm phải giữ bản đăng ký của tất cả các nhà thầu phụ đã ký hợp đồng và hồ sơ đánh giá năng lực của các nhà thầu phụ.

9.8. Phòng thí nghiệm có trách nhiệm đối với tất cả các kết quả báo cáo, bao gồm cả những báo cáo cung cấp bởi các nhà thầu phụ.

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

### **10. Thuốc thử**

10.1. Tất cả các thuốc thử và hoá chất bao gồm dung môi và nguyên vật liệu được sử dụng trong thử nghiệm và định lượng, cần đảm bảo chất lượng.

10.2. Thuốc thử phải được mua từ nhà cung cấp uy tín đã được phê duyệt và phải kèm theo chứng chỉ phân tích, và tài liệu về dữ liệu an toàn của nguyên vật liệu, nếu có yêu cầu.

10.3. Trong quá trình pha chế dung dịch thuốc thử trong phòng thí nghiệm:

a) Trách nhiệm thực hiện công việc này phải được nêu rõ ràng trong bản mô tả công việc của người được giao thực hiện pha chế; và

b) Quy trình chỉ định được sử dụng phải phù hợp với dược điển đã xuất bản hoặc các tiêu chuẩn khác nếu có. Hồ sơ phải được lưu giữ trong quá trình pha chế và chuẩn hóa dung dịch chuẩn độ.

10.4. Nhãn của tất cả các thuốc thử cần ghi rõ:

- a) Tên loại thuốc thử/nội dung;
- b) Nhà sản xuất;
- c) Ngày nhận và ngày mở chai;
- d) Nồng độ, nếu có;
- e) Điều kiện bảo quản;
- f) Ngày hết hạn hay ngày kiểm tra/chuẩn lại, như đã được chứng minh.

10.5. Nhãn của dung dịch thuốc thử được pha ở phòng thí nghiệm cần ghi rõ:

- a) Tên dung dịch thuốc thử;
- b) Ngày chuẩn bị và tên viết tắt của kỹ thuật viên hoặc kiểm nghiệm viên;
- c) Thời hạn sử dụng hay ngày kiểm tra lại, như đã được chứng minh;
- d) Nồng độ, nếu áp dụng.

10.6. Nhãn của dung dịch chuẩn độ chuẩn bị trong phòng thí nghiệm cần ghi rõ:

- a) Tên dung dịch chuẩn độ;
- b) Nồng độ mol (hoặc nồng độ);
- c) Ngày chuẩn bị và tên viết tắt của kỹ thuật viên/ kiểm nghiệm viên;
- d) Ngày tiến hành chuẩn độ dung dịch và tên viết tắt của kỹ thuật viên/ kiểm nghiệm viên;
- e) Hệ số chuẩn hóa.

*Chú ý:* Phòng thí nghiệm phải đảm bảo rằng dung dịch chuẩn độ phù hợp để dùng tại thời điểm sử dụng.

10.7. Vận chuyển và ra lẻ thuốc thử:

- a) Thuốc thử cần được vận chuyển trong bao bì gốc bất cứ khi nào có thể;
- b) Khi cần thiết phải ra lẻ, cần sử dụng bao bì sạch và phải được dán nhãn phù hợp.

### ***Kiểm tra cảm quan***

10.8. Tất cả các bao bì chứa thuốc thử phải được kiểm tra bằng cảm quan để đảm bảo rằng tem mác còn nguyên vẹn, cả khi được giao về kho bảo quản và khi được phân phối về các bộ phận của phòng thí nghiệm.

10.9. Thuốc thử có dấu hiệu giả mạo nên bị loại bỏ; tuy nhiên, trường hợp đặc biệt, quy định này có thể được miễn nếu thực hiện thử nghiệm để định tính và xác định được độ tinh khiết của thuốc thử.

### ***Nước***

10.10. Nước phải được xem xét là một thuốc thử. Phải thực hiện các thử nghiệm thích hợp cho từng loại nước như được mô tả trong được điền hoặc trong thử nghiệm đã được phê duyệt, nếu có .

10.11. Cần đề phòng tránh tạp nhiễm trong quá trình cung cấp, lưu trữ và phân phối.

10.12. Chất lượng nước phải được kiểm tra thường xuyên để đảm bảo các loại nước đều đáp ứng các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp.

### ***Lưu trữ***

10.13. Thuốc thử phải được bảo quản tại khu vực có điều kiện bảo quản thích hợp (nhiệt độ môi trường, trong tủ lạnh hoặc đông lạnh). Khu vực bảo quản phải có sẵn chai, lọ, thìa, ống sạch và nhãn theo yêu cầu, để phân chia nhỏ

thuốc thử từ bao bì thể tích lớn vào bao bì thể tích nhỏ. Phải có thiết bị đặc biệt khi cần vận chuyển một lượng lớn chất lỏng ăn mòn.

10.14. Người phụ trách khu vực bảo quản có trách nhiệm quản lý (chăm sóc) cơ sở bảo quản và lượng tồn kho và ghi hạn sử dụng của hóa chất và thuốc thử. Cần được đào tạo về xử lý hóa chất an toàn và biện pháp cứu thương khi cần thiết.

## **11. Chất đối chiếu và vật liệu đối chiếu**

11.1. Chất đối chiếu (chất đối chiếu gốc hoặc chất đối chiếu thứ cấp (8)) được sử dụng trong quá trình thử nghiệm mẫu.

*Chú ý:* Phải sử dụng các chất đối chiếu đã nêu trong dược điển nếu có và thích hợp cho quá trình phân tích. Khi chưa thiết lập chất đối chiếu theo dược điển thì nhà sản xuất có thể sử dụng chất đối chiếu riêng.

11.2. Cần có vật liệu đối chiếu cho việc hiệu chuẩn và/ hoặc thẩm định thiết bị, dụng cụ hoặc thiết bị khác.

### ***Đăng ký và ghi nhãn***

11.3. Số nhận dạng phải được đặt cho tất cả các chất đối chiếu, trừ các chất đối chiếu trong dược điển.

11.4. Mỗi lô hàng mới cần được đặt một số nhận dạng mới.

11.5. Số nhận dạng nên được ghi trên mỗi lọ chất đối chiếu.

11.6. Phải ghi số nhận dạng trong hồ sơ kiểm nghiệm mỗi khi chất đối chiếu được sử dụng (xem Phần 3, khoản 15,5). Trong trường hợp sử dụng chất đối chiếu trong dược điển, số lô và/hoặc tuyên bố công nhận lô phải được lưu kèm vào hồ sơ phân tích.

11.7. Việc đăng ký của tất cả các chất đối chiếu và vật liệu đối chiếu cần được duy trì và có chứa các thông tin sau:

- a) Số nhận dạng của chất đối chiếu hoặc vật liệu đối chiếu;
- b) Bản mô tả chính xác chất đối chiếu hoặc vật liệu đối chiếu;
- c) Nguồn gốc chất đối chiếu hoặc vật liệu đối chiếu;
- d) Ngày nhận;
- e) Thiết lập số lô hoặc mã định danh khác;
- f) Mục đích sử dụng chất đối chiếu hoặc vật liệu đối chiếu (ví dụ: chất đối chiếu hồng ngoại hoặc tạp chất đối chiếu cho sắc ký lớp mỏng);
- g) Vị trí khu vực bảo quản trong phòng thí nghiệm, và các điều kiện bảo quản đặc biệt;



- h) Các thông tin cần thiết khác (ví dụ: kết quả kiểm tra cảm quan);
- i) Thời hạn sử dụng hoặc ngày kiểm tra lại (retest);
- j) Chứng chỉ (tuyên bố công nhận lô) của chất đối chiếu theo được điền và vật liệu đối chiếu đã được chứng nhận bao gồm cách sử dụng, nội dung được thừa nhận, nếu áp dụng, và trạng thái (hiệu lực) của nó; và
- k) Chứng chỉ phân tích đối với trường hợp chất đối chiếu thứ cấp được chuẩn bị và cung cấp bởi các nhà sản xuất.

11.8. Cần phân công một người chịu trách nhiệm về các chất đối chiếu và vật liệu đối chiếu.

11.9. Nếu phòng kiểm nghiệm quốc gia được yêu cầu thiết lập chất đối chiếu để sử dụng cho các đơn vị khác, thì phải thiết lập một đơn vị/bộ phận chất đối chiếu độc lập.

11.10. Ngoài ra, phải lưu giữ hồ sơ trong đó có tất cả các thông tin về tính chất của từng chất đối chiếu bao gồm cả dữ liệu an toàn.

11.11. Đối với các chất đối chiếu chuẩn bị trong phòng thí nghiệm, hồ sơ phải bao gồm các kết quả của tất cả các thử nghiệm và đánh giá được thực hiện trong quá trình thiết lập chất đối chiếu và thời hạn sử dụng hoặc ngày đánh giá lại; hồ sơ phải được ký bởi kiểm nghiệm viên chịu trách nhiệm.

### ***Đánh giá lại (giám sát)***

11.12. Tất cả các chất đối chiếu chuẩn bị trong phòng thí nghiệm hoặc được cung cấp từ bên ngoài phải được đánh giá lại định kỳ nhằm đảm bảo không xảy ra sự giảm chất lượng. Khoảng thời gian đánh giá lại phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm cả độ ổn định của chất, điều kiện bảo quản, loại bao bì bảo quản và mức độ sử dụng (mức độ thường xuyên mở ra và đóng lại). Thông tin chi tiết hơn về việc xử lý, bảo quản và đánh giá lại của chất đối chiếu được đưa ra trong hướng dẫn của WHO (Hướng dẫn chung về thiết lập, duy trì và phân phối các chất đối chiếu hóa học (8)).

11.13. Kết quả thử nghiệm phải được ghi lại và có chữ ký của kiểm nghiệm viên chịu trách nhiệm.

11.14. Trong trường hợp kết quả đánh giá lại chất đối chiếu không đạt yêu cầu, cần thực hiện kiểm tra hồi cứu các thử nghiệm đã sử dụng chất đối chiếu này kể từ thời điểm trước khi đánh giá lại chất đối chiếu. Cần áp dụng phân tích rủi ro để đánh giá kết quả kiểm tra hồi cứu và xem xét các hành động khắc phục có thể.

11.15. Chất đối chiếu được điển thường xuyên được kiểm tra lại và hiệu lực (tình trạng hiện tại) của chất đối chiếu thể hiện khi ban hành được điển bằng các phương tiện khác nhau, ví dụ: các trang web hoặc catalogue. Phòng thí nghiệm không cần thiết phải đánh giá lại, phòng thí nghiệm cần lưu trữ chất đối chiếu theo điều kiện bảo quản quy định.

## **12. Hiệu chuẩn, đánh giá hiệu năng và thẩm định thiết bị, dụng cụ**

12.1. Mỗi hạng mục thiết bị, dụng cụ hoặc thiết bị khác được sử dụng để thử nghiệm, đánh giá và/hoặc hiệu chuẩn cần được định danh rõ ràng, nếu có thể.

12.2. Tất cả các thiết bị, dụng cụ và thiết bị khác (ví dụ như dụng cụ đo thể tích bằng thủy tinh và máy chia dịch tự động) thuộc loại cần được hiệu chuẩn phải được dán nhãn, mã hóa hoặc định danh để thể hiện tình trạng hiệu chuẩn và ngày hết hạn hiệu chuẩn.

12.3. Thiết bị phòng thí nghiệm phải được qua thẩm định thiết kế, thẩm định lắp đặt, thẩm định vận hành và thẩm định hiệu năng (các khái niệm xem phần Thuật ngữ). Tùy thuộc vào các chức năng và hoạt động của dụng cụ, việc thẩm định thiết kế đối với một công cụ chuẩn đã được thương mại hóa có thể được bỏ qua, khi đó các thẩm định lắp đặt, thẩm định vận hành và thẩm định hiệu năng có thể được coi là đủ để đánh giá về thiết kế phù hợp của nó.

12.4. Khi thích hợp, hiệu năng của thiết bị phải đánh giá với tần suất phù hợp theo một kế hoạch được lập bởi các phòng thí nghiệm.

12.5. Thiết bị đo lường phải được hiệu chuẩn định kỳ theo một kế hoạch được lập bởi phòng thí nghiệm.

12.6. Cần thiết lập quy trình cụ thể cho từng loại thiết bị đo lường, có cân nhắc đến loại thiết bị, mức độ sử dụng và khuyến nghị của nhà sản xuất. Ví dụ:

- Máy đo pH được đánh giá bằng các dung dịch đệm chuẩn trước khi sử dụng;

- Cân phân tích cần được kiểm tra hàng ngày bằng cách sử dụng bộ hiệu chuẩn nội bộ của cân và định kỳ bằng bộ quả cân chuẩn phù hợp, và cần thực hiện tái thẩm định hàng năm sử dụng bộ quả cân chuẩn đã được chứng nhận.

12.7. Chỉ có người được phân công được vận hành thiết bị, dụng cụ. Phải có các SOP được cập nhật về sử dụng, bảo trì, đánh giá, thẩm định và hiệu chuẩn các thiết bị, dụng cụ (bao gồm cả các hướng dẫn sử dụng có liên quan được cung cấp bởi nhà sản xuất) sẵn sàng cho nhân viên phòng thí nghiệm cùng với ngày hết hạn thẩm định và/hoặc hiệu chuẩn.

12.8. Phải lưu giữ hồ sơ của mỗi hạng mục thiết bị, dụng cụ được sử dụng để thực hiện kiểm tra, thẩm định và/hoặc hiệu chuẩn. Hồ sơ phải bao gồm ít nhất các mục sau:

- a) Định danh của thiết bị, dụng cụ;
- b) Tên của nhà sản xuất và model thiết bị, số serial hoặc ký hiệu định danh khác;
- c) Yêu cầu về thẩm định, đánh giá và/hoặc hiệu chuẩn;
- d) Vị trí đặt, nếu cần;
- e) Hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị, nếu có, hoặc chỉ dẫn đến vị trí của chúng;
- f) Ngày thực hiện, kết quả và bản sao của các báo cáo, chứng chỉ của tất cả các hiệu chuẩn, điều chỉnh, tiêu chuẩn chấp nhận và ngày hết hạn thẩm định, đánh giá và/hoặc hiệu chuẩn;
- g) Các hoạt động bảo trì đã thực hiện cho đến nay và kế hoạch bảo trì; và
- h) Lịch sử các hư hỏng, lỗi, thay đổi hoặc sửa chữa.

Các hồ sơ này phải được lưu giữ và theo dõi khi thiết bị, dụng cụ được sử dụng.

12.9. Quy trình phải bao gồm hướng dẫn xử lý, vận chuyển và bảo quản một cách an toàn đối với thiết bị đo. Khi tái lắp đặt, tái thẩm định thiết bị phải đảm bảo thiết bị vẫn hoạt động đúng.

12.10. Cần thiết lập các quy trình bảo trì, ví dụ: việc bảo trì định kỳ chỉ được thực hiện bởi một đội ngũ các chuyên gia bảo trì, có thể nội bộ hay bên ngoài, sau đó phải đánh giá lại hiệu năng.

12.11. Trang thiết bị, dụng cụ khi bị quá tải hoặc vận hành sai, cho kết quả nghi ngờ, có dấu hiệu hỏng hoặc vượt khoảng giới hạn, phải ngừng sử dụng và dán nhãn hoặc đánh dấu rõ ràng. Chúng không được sử dụng cho đến khi được sửa chữa và đánh giá lại.

12.12. Khi các thiết bị, dụng cụ được đưa ra khỏi phạm vi kiểm soát trực tiếp của phòng thí nghiệm trong một thời gian nhất định hoặc được sửa chữa lớn, phòng thí nghiệm phải thẩm định lại các thiết bị để đảm bảo chúng phù hợp cho sử dụng.

*Chú ý:* Đối với các hướng dẫn khác về hiệu chuẩn, đánh giá hiệu năng và thẩm định của thiết bị, có thể tham khảo:

- *Procedures for verifying and calibrating refractometers, thermometers used in determinations of melting temperatures and potentiometers for pH determinations and methods for verifying the reliability of scales for*

*ultraviolet and infrared spectrophotometers and spectrofluorometers in The International Pharmacopoeia;*

- *Specific guidelines for qualification of equipment elaborated by the European Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL); và*
- *General chapter of the US Pharmacopoeia on Analytical instrument qualification.*

### **13. Truy xuất nguồn gốc**

13.1. Kết quả của thử nghiệm phải có thể truy xuất nguồn gốc, nếu cần, đến tận chất chuẩn gốc.

13.2. Tất cả các hiệu chuẩn hoặc thẩm định thiết bị phải có thể truy xuất nguồn gốc đến các vật liệu đối chiếu đã được chứng nhận và đến các đơn vị SI (truy xuất nguồn gốc đo lường).

### **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 được 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 thẻ 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 cần cân nhắc khi thẩm định quy trình phân tích**

| Loại quy trình phân tích                   | Định tính | Thử tạp chất      |                 | Định lượng   |
|--|-----------|-------------------|-----------------|--|
| Các chỉ tiêu                               |           | <i>Định lượng</i> | <i>Giới hạn</i> | - Độ hoà tan<br>(chỉ đo lường)<br>- 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 lặp, 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.

Lưu ý: Hướng dẫn chi tiết về thẩm định quy trình phân tích có sẵn trong các tài liệu sau:

- *Guideline elaborated by the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH);*
- *Guideline elaborated by the European Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL);*
- *General chapters of the US Pharmacopeia on Validation of compendial procedures and on Verification of compendial procedures.*

## **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.

*Lưu ý:* Hướng dẫn cụ thể về đánh giá và báo cáo kết quả thử nghiệm có trong các tài liệu sau:

- *Guideline elaborated by the US Food and Drug Administration (5);*
- *Guideline elaborated by the European Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL) (28).*

### ***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.

## **Phần 4. An toàn**

### **21. Các quy định chung**

21.1. Phải có các quy định chung và hướng dẫn cụ thể về an toàn phòng thí nghiệm để phòng tránh các nguy cơ cho các nhân viên (ví dụ bằng văn bản, áp phích, phương tiện nghe nhìn và hội thảo).

21.2. Nguyên tắc chung về an toàn lao động theo các quy định của quốc gia và các SOP thường bao gồm các yêu cầu sau đây:

- a) Bảng dữ liệu an toàn phải sẵn có cho nhân viên trước khi tiến hành thử nghiệm;
- b) Cấm hút thuốc, ăn uống trong phòng thí nghiệm;
- c) Nhân viên phải biết cách sử dụng các thiết bị chữa cháy, bao gồm bình chữa cháy, tấm phủ chống cháy và mặt nạ phòng chống khí độc;
- d) Nhân viên phải mặc trang phục phòng thí nghiệm hoặc quần áo bảo hộ khác, bao gồm cả bảo vệ mắt;
- e) Phải đặc biệt thận trọng khi thao tác với các chất có hoạt lực cao, lây nhiễm hay dễ bay hơi;

- f) Các mẫu có độc tính cao và/hoặc gây đột biến gen phải thực hiện trong khu vực được thiết kế đặc biệt để tránh các nguy cơ ô nhiễm;
- g) Tất cả các chai hoá chất phải được dán nhãn đầy đủ và có thông tin cảnh báo dễ nhận biết (ví dụ như “độc”, “dễ cháy”, “phóng xạ”) nếu thích hợp;
- h) Phải có biện pháp cách điện và chống phóng điện phù hợp cho hệ thống dây điện và thiết bị, bao gồm các tủ lạnh;
- i) Phải có quy định an toàn đối với các bình khí nén, và nhân viên phải nắm rõ mã màu định danh loại bình khí;
- j) Nhân viên phải biết yêu cầu không được làm việc một mình ở phòng thí nghiệm; và
- k) Phải có các dụng cụ sơ cấp cứu, và nhân viên được hướng dẫn kỹ thuật sơ cứu, chăm sóc khẩn cấp và sử dụng thuốc giải độc.

21.3. Phải có trang phục bảo hộ, bao gồm cả bảo vệ mắt, mặt nạ và găng tay. Phải lắp đặt vòi nước cấp cứu. Phải dùng quả bóp cao su khi sử dụng pipet và xi phông. Phải hướng dẫn nhân viên về thao tác an toàn với dụng cụ thủy tinh, hóa chất và dung môi ăn mòn, đặc biệt nên sử dụng các thùng chứa an toàn để tránh rò rỉ. Phải có các cảnh báo, đề phòng và hướng dẫn khi làm việc với các hóa chất đặc biệt có thể gây ra các phản ứng mạnh, không kiểm soát được hoặc nguy hiểm (ví dụ như trộn nước vào axit, hoặc acetone-chloroform với ammonia), các sản phẩm dễ cháy, các chất oxy hóa, chất phóng xạ và đặc biệt là chế phẩm sinh học như tác nhân truyền nhiễm. Nên dùng các dung môi không chứa peroxide. Nhân viên phải biết được phương pháp xử lý an toàn đối với các sản phẩm ăn mòn hoặc nguy hiểm bằng cách trung hòa hoặc bất hoạt, nắm được phương pháp xử lý an toàn và triệt để thủy ngân và các muối của nó.

21.4. Các sản phẩm độc hại hoặc nguy hiểm phải được tách riêng và dán nhãn phù hợp, nhưng không nên căn cứ vào đó để cho rằng tất cả các hóa chất và sinh phẩm khác là an toàn. Cần tránh việc tiếp xúc không cần thiết với các hóa chất, đặc biệt là các dung môi và hơi của chúng. Cần hạn chế hoặc hoàn toàn không sử dụng các thuốc thử gây ung thư và gây đột biến gen nếu có quy định. Nên thay thế các dung môi và thuốc thử độc hại bằng các nguyên vật liệu ít độc hại hơn hoặc hạn chế sử dụng chúng, đặc biệt khi xây dựng các phương pháp mới./.