

CÁC PHỤ LỤC

MỤC LỤC (Các phụ lục)

PHỤ LỤC 1	Trang
1.1 Cao thuốc	PL-9
1.2 Cồn thuốc	PL-10
1.3 Dung dịch thuốc	PL-11
1.4 Sirô thuốc	PL-11
1.5 Hỗn dịch thuốc	PL-12
1.6 Nhũ tương thuốc	PL-12
1.7 Thuốc bột	PL-13
1.8 Thuốc cốm	PL-14
1.9 Thuốc dán thấm qua da và cao dán	PL-15
1.10 Thuốc đặt	PL-16
1.11 Thuốc hoàn	PL-17
1.12 Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc	PL-18
1.13 Thuốc nang	PL-19
1.14 Thuốc nhỏ mắt	PL-20
1.15 Thuốc nhỏ mũi và thuốc xịt mũi dạng lỏng	PL-21
1.16 Thuốc nhỏ tai và thuốc xịt vào tai	PL-22
1.17 Thuốc hít	PL-23
1.18 Thuốc khí dung	PL-23
1.19 Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền	PL-26
1.20 Thuốc viên nén	PL-28
1.21 Thuốc bột y tế	PL-30
1.22 Rượu thuốc	PL-31
1.23 Thuốc thang	PL-32
1.24 Chè thuốc	PL-33
1.25 Dung dịch rửa vết thương	PL-33
1.26 Yêu cầu chung đối với các chế phẩm probiotic	PL-34
1.27 Thuật ngữ dạng thuốc theo mô hình giải phóng (phóng thích) dược chất	PL-37
PHỤ LỤC 2	
2.1 Các thuốc thử chung	PL-38
2.1.1 Hóa chất và thuốc thử	PL-38
2.1.2 Các chất chỉ thị	PL-89
2.2 Các dung dịch chuẩn độ	PL-95
2.3 Các dung dịch đệm	PL-101
2.4 Các dung dịch mẫu	PL-109
2.5 Các chất đối chiếu	PL-113
PHỤ LỤC 3	
3.1 Cân và xác định khối lượng	PL-115
3.2 Nhiệt kế	PL-117
3.3 Dụng cụ đo thể tích	PL-117

3.4 Phễu lọc thủy tinh xốp		PL-118
3.5 Cỡ bột và rây		PL-119
3.6 Rửa dụng cụ thủy tinh		PL-119

PHỤ LỤC 4

4.1 Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến		PL-120
4.2 Phương pháp quang phổ hồng ngoại		PL-122
4.3 Phương pháp quang phổ huỳnh quang		PL-123
4.4 Phương pháp quang phổ nguyên tử phát xạ và hấp thụ		PL-124
4.5 Phổ khối		PL-125
4.6 Phổ khối - plasma cảm ứng (ICP- MS)		PL-128
4.7 Phổ huỳnh quang tia X		PL-130
4.8 Phổ Raman		PL-131

PHỤ LỤC 5

Các kỹ thuật tách sắc ký		PL-138
5.1 Phương pháp sắc ký giấy		PL-144
5.2 Phương pháp sắc ký khí		PL-145
5.3 Phương pháp sắc ký lỏng		PL-147
5.4 Phương pháp sắc ký lớp mỏng		PL-149
5.5 Phương pháp sắc ký rây phân tử		PL-151
5.6 Phương pháp điện di		PL-154
5.7 Phương pháp điện di mao quản		PL-157

PHỤ LỤC 6

6.1 Xác định chỉ số khúc xạ		PL-163
6.2 Xác định chỉ số pH		PL-163
6.3 Xác định độ nhớt của chất lỏng		PL-164
6.4 Xác định góc quay cực và góc quay cực riêng		PL-166
6.5 Xác định khối lượng riêng và tỷ trọng		PL-166
6.6 Xác định nhiệt độ đông đặc		PL-167
6.7 Xác định nhiệt độ nóng chảy, khoảng nóng chảy và điểm nhỏ giọt		PL-168
6.8 Xác định nhiệt độ sôi và khoảng chưng cất		PL-170
6.9 Xác định độ thấm thấu		PL-171
6.10 Xác định điện dẫn suất		PL-172
6.11 Xác định khối lượng riêng của chất rắn		PL-173
6.12 Phân tích nhiệt		PL-174
6.13 Xác định khối lượng riêng thô và khối lượng riêng gõ của bột		PL-177

PHỤ LỤC 7

7.1 Xác định chỉ số acetyl		PL-180
7.2 Xác định chỉ số acid		PL-180
7.3 Xác định chỉ số ester		PL-180
7.4 Xác định chỉ số hydroxyl		PL-180
7.5 Xác định chỉ số iod		PL-181
7.6 Xác định chỉ số peroxyd		PL-182

7.7 Xác định chỉ số xà phòng hóa	PL-182
7.8 Xác định chất không bị xà phòng hóa	PL-183
7.9 Xác định lưu huỳnh dioxyd	PL-183
7.10 Xác định các chất oxy hóa	PL-184
7.11 Xác định carbon hữu cơ toàn phần trong nước dùng cho ngành dược	PL-184

PHỤ LỤC 8

8.1 Các phản ứng định tính	PL-186
8.2 Định tính các penicilin	PL-190
8.3 Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin	PL-192

PHỤ LỤC 9

9.1 Ống nghiệm dùng trong các phép thử so sánh	PL-193
9.2 Xác định độ trong của dung dịch	PL-193
9.3 Xác định màu sắc của dung dịch	PL-193
9.4 Xác định giới hạn các tạp chất	PL-195
9.4.1 Amoni	PL-195
9.4.2 Arsen	PL-195
9.4.3 Calci	PL-196
9.4.4 Chỉ trong đường	PL-196
9.4.5 Clorid	PL-196
9.4.6 Fluorid	PL-196
9.4.7 Kali	PL-197
9.4.8 Kim loại nặng	PL-197
9.4.9 Nhôm	PL-200
9.4.10 Nickel trong polyol	PL-200
9.4.11 Kim loại nặng trong dược liệu và trong dầu béo	PL-200
9.4.12 Phosphat	PL-201
9.4.13 Sắt	PL-202
9.4.14 Sulfat	PL-202
9.4.15 Magnesi	PL-202
9.4.16 Magnesi và kim loại kiềm thổ	PL-202
9.5 Xác định giới hạn carbon monoxyd trong khí y tế	PL-202
9.6 Xác định mất khối lượng do làm khô	PL-203
9.7 Xác định tro không tan trong acid	PL-203
9.8 Xác định tro toàn phần	PL-204
9.9 Xác định tro sulfat	PL-204
9.10 Xác định tro tan trong nước	PL-204

PHỤ LỤC 10

10.1 Phương pháp chuẩn độ đo ampe	PL-205
10.2 Phương pháp chuẩn độ đo điện thế	PL-205
10.3 Định lượng nước	PL-205
10.4 Phương pháp chuẩn độ bằng nitrit	PL-208
10.5 Phương pháp chuẩn độ complexon	PL-208

10.6 Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan	PL-209
10.7 Định lượng các kháng sinh họ penicilin bằng phương pháp đo iod	PL-209
10.8 Định lượng các steroid bằng tetrazolium	PL-210
10.9 Định lượng nitrogen trong hợp chất hữu cơ	PL-210
10.10 Định lượng vitamin A	PL-211
10.11 Phương pháp phân tích acid amin	PL-214
10.12 Xác định hàm lượng ethanol	PL-222
10.13 Xác định hàm lượng methanol và propan-2-ol	PL-225
10.14 Xác định dung môi tồn dư	PL-225
10.14.1 Quy định đối với tạp chất là dung môi tồn dư	PL-230
10.15 Xác định ethylen oxyd và dioxan tồn dư	PL-235
10.16 Định lượng <i>N,N</i> -dimethylanilin	PL-236
10.17 Định lượng acid 2-ethylhexanoic	PL-237
10.18 Xác định acid acetic trong peptid tổng hợp	PL-237
10.19 Đốt trong oxygen	PL-238
10.20 Xác định các chất bảo quản kháng khuẩn	PL-238
10.21 Định lượng acid omega-3 trong dầu cá	PL-241
10.22 Định lượng vitamin D	PL-244

PHỤ LỤC 11

11.1 Giới hạn cho phép về thể tích của các thuốc dạng lỏng	PL-248
11.2 Phép thử độ đồng đều hàm lượng	PL-249
11.3 Phép thử độ đồng đều khối lượng	PL-249
11.4 Phép thử độ hòa tan của dạng thuốc rắn phân liều	PL-250
11.5 Phép thử độ rã của thuốc đạn và thuốc trứng	PL-259
11.6 Phép thử độ rã của viên nén và nang	PL-260
11.7 Phép thử độ rã của viên bao tan trong ruột	PL-263
11.8 Xác định giới hạn tiểu phân	PL-263
11.9 Phép thử độ đồng đều đơn vị liều	PL-265
11.10 Phép thử độ giải phóng dược chất của thuốc dán thấm qua da	PL-268

PHỤ LỤC 12

12.1 Lấy mẫu dược liệu	PL-271
12.2 Những qui định chung về kiểm tra chất lượng dược liệu	PL-271
12.3 Phép thử xác định chiết kiệt alcaloid	PL-272
12.4 Định lượng aldehyd trong tinh dầu	PL-272
12.5 Định lượng cineol trong tinh dầu	PL-273
12.6 Định lượng taninoid trong dược liệu	PL-273
12.7 Định lượng tinh dầu trong dược liệu	PL-274
12.8 Các phép thử của tinh dầu	PL-275
12.9 Dầu béo	PL-275
12.10 Xác định các chất chiết được trong dược liệu	PL-278
12.11 Xác định tạp chất lẫn trong dược liệu	PL-279
12.12 Xác định tỷ lệ vụn nát của dược liệu	PL-279
12.13 Xác định hàm lượng nước bằng phương pháp cất với dung môi	PL-279

12.15	Cân khô của các chất chiết được trong dược liệu	PL-280
12.16	Mất khối lượng do làm khô của các chất chiết được trong dược liệu	PL-280
12.17	Dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật	PL-280
12.18	Định tính dược liệu và các chế phẩm bằng kính hiển vi	PL-283
12.19	Xác định chỉ số trương nở	PL-285
12.20	Phương pháp chế biến đông dược	PL-285
12.21	Xác định hàm lượng aflatoxin B ₁ trong dược liệu	PL-288
12.22	Xác định acid aristolochic I trong dược liệu	PL-290
12.23	Hướng dẫn thiết lập dấu vân tay hóa học của dược liệu bằng phương pháp sắc ký lỏng hoặc sắc ký khí	PL-290
12.24	Lỗ khí và chỉ số lỗ khí	PL-291

PHỤ LỤC 13

13.1	Phép thử histamin	PL-293
13.2	Phép thử nội độc tổ vi khuẩn	PL-293
13.3	Phép thử các chất hạ áp	PL-298
13.4	Phép thử chất gây sốt	PL-298
13.5	Thử độc tính bất thường	PL-299
13.6	Thử giới hạn nhiễm khuẩn	PL-300
13.7	Thử vô khuẩn	PL-311
13.8	Xác định hiệu quả kháng khuẩn của chất bảo quản	PL-316
13.9	Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật	PL-318
13.10	Phân tích thống kê kết quả định lượng sinh học	PL-328
13.11	Định lượng hoạt tính vitamin B ₁₂ bằng phương pháp vi sinh vật	PL-355

PHỤ LỤC 14

Hướng dẫn đánh giá sinh khả dụng và tương đương sinh học <i>in vivo</i> thuốc generic	PL-358
---	--------

PHỤ LỤC 15

15.1	Xác định độ sống của vắc xin BCG	PL-364
15.2	Xác định độ chân không của vắc xin BCG	PL-365
15.3	Xác định độ phân tán của vắc xin BCG	PL-366
15.4	Xác định tính an toàn của vắc xin DTwP hấp phụ	PL-366
15.5	Xác định đậm độ vi khuẩn ho gà	PL-367
15.6	Xác định hàm lượng Tween 20 trong vắc xin và sinh phẩm	PL-367
15.7	Kiểm tra vô trùng vắc xin/sinh phẩm	PL-368
15.8	Môi trường dùng để phát hiện vi khuẩn hiếu khí, kỵ khí và nấm	PL-370
15.9	Kiểm tra độc tính đặc hiệu (an toàn đặc hiệu) trong vắc xin BCG đông khô	PL-371
15.10	Thử nghiệm nhận dạng huyết thanh miễn dịch	PL-371
15.11	Xác định an toàn chung của vắc xin và sinh phẩm	PL-372
15.12	Xác định chất gây sốt trong vắc xin và sinh phẩm	PL-372
15.14	Phương pháp lấy mẫu và lưu mẫu	PL-373
15.15	Xác định hiệu giá huyết thanh kháng độc tố bạch hầu	PL-375
15.16	Xác định hiệu giá huyết thanh kháng độc tố uốn ván	PL-376
15.17	Xác định hiệu giá huyết thanh kháng đại	PL-377
15.18	Xác định hàm lượng nitơ toàn phần của vắc xin và sinh phẩm bằng thuốc thử Nessler	PL-377

15.19 Thử nghiệm nhận dạng thành phần Bạch hầu-uốn ván-ho gà trong vắc xin DTWP hấp phụ	PL-378
15.20 Xác định độc tố thần kinh tồn dư trong vắc xin bại liệt uống	PL-380
15.21 Xác định công hiệu của vắc xin bại liệt uống	PL-381
15.22 Xác định công hiệu thành phần uốn ván trong vắc xin hấp phụ chứa giải độc tố uốn ván	PL-382
15.23 Xác định công hiệu thành phần bạch hầu trong vắc xin hấp phụ chứa giải độc tố bạch hầu	PL-383
12.24 Xác định công hiệu thành phần ho gà toàn tế bào trong vắc xin phối hợp, hấp phụ	PL-385
15.25 Xác định hàm lượng formaldehyd tồn dư trong vắc xin và sinh phẩm	PL-387
15.26 Xác định hàm lượng natri clorid với sự có mặt của protein bằng phương pháp định lượng gián tiếp (phương pháp Charpentier Volhard)	PL-388
15.27 Xác định hàm lượng nhôm (Al ⁺⁺⁺) trong vắc xin và sinh phẩm	PL-388
15.28 Xác định hàm lượng phenol trong vắc xin và sinh phẩm	PL-389
15.29 Xác định hàm lượng thimerosal trong vắc xin và sinh phẩm	PL-389
15.31 Xác định hiệu lực vắc xin đại theo phương pháp NIH	PL-390
15.32 Xác định hàm lượng nitơ protein của vắc xin và sinh phẩm bằng thuốc thử Nessler	PL-391
15.33 Xác định pH của vắc xin và sinh phẩm	PL-392
15.34 Xác định hàm lượng protein toàn phần trong vắc xin và sinh phẩm	PL-392
15.35 Xác định độ ẩm tồn dư trong vắc xin, sinh phẩm đông khô	PL-394
15.36 Phát hiện mycoplasma bằng phương pháp nuôi cấy	PL-394
15.37 Xác định hàm lượng Vi polysaccharid của vắc xin thương hàn Vi polysaccharid	PL-395
15.38 Xác định hàm lượng polysaccharid trong vắc xin và sinh phẩm	PL-396
15.39 Xác định độ tinh khiết kháng nguyên HBsAg	PL-396
15.40 Xác định hàm lượng lipid trong vắc xin và sinh phẩm	PL-396
15.41 Xác định hàm lượng cesi trong vắc xin và sinh phẩm	PL-397
15.42 Xác định hàm lượng saccharid tổng số bằng phương pháp orcinol	PL-397
15.43 Quy trình thử nghiệm công hiệu (<i>in vivo</i>) của vắc xin viêm gan B tái tổ hợp	PL-398
15.44 Một số phương pháp miễn dịch sử dụng trong kiểm định vắc xin	PL-399
15.45 Xác định BSA tồn dư trong vắc xin	PL-400
15.46 Các kỹ thuật ELISA (Phương pháp miễn dịch gắn men, phương pháp ELISA). Hướng dẫn xử trí các vấn đề thường gặp trong thử nghiệm ELISA	PL-401 PL-406
15.47 Kiểm tra <i>mycoplasma</i> trong vắc xin/sinh phẩm (phương pháp nuôi cấy hoặc dùng chỉ thị tế bào)	PL-411

PHỤ LỤC 16

16.1 Các phương pháp tiệt khuẩn	PL-414
16.2 Chỉ thị sinh học dùng cho tiệt khuẩn	PL-416

PHỤ LỤC 17

Đồ đựng cấp I dùng cho các chế phẩm được	PL-418
17.1 Đồ đựng bằng thủy tinh dùng cho chế phẩm được	PL-418
17.2 Đồ đựng bằng kim loại cho thuốc mỡ tra mắt	PL-420
17.3 Đồ đựng và nút bằng chất dẻo	PL-421
17.3.1 Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho những chế phẩm không phai thuốc tiêm	PL-421
17.3.2 Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm	PL-422

17.3.3 Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm nhỏ mắt		PL-426
17.4 Dụng cụ tiêm truyền đã tiệt khuẩn (Bộ dây truyền dịch)		PL-427
17.5 Nút cao su dùng cho chai đựng thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền		PL-429
17.6 Bơm tiêm vô khuẩn bằng chất dẻo sử dụng một lần		PL-430
17.7 Silicon		PL-432
17.8 Đồ đựng máu và các chế phẩm máu		PL-434
17.9 Nguyên liệu làm đồ đựng		PL-438
17.9.1 Các phụ gia cho chất dẻo		PL-438
17.9.2 Nguyên liệu để sản xuất đồ đựng máu và chế phẩm máu		PL-441
17.9.3 Polyethylen		PL-446
17.9.4 Polyethylen terephthalat để sản xuất đồ đựng chế phẩm không phải là thuốc tiêm		PL-451
17.9.5 Poly(ethylen-vinyl acetat) dùng sản xuất đồ đựng và dây truyền dịch dinh dưỡng		PL-453
17.9.6 Polyolefin		PL-456
17.9.7 Polypropylen dùng làm đồ đựng và nút cho thuốc tiêm truyền và thuốc nhỏ mắt		PL-460
PHỤ LỤC 18		
Bảng nguyên tử lượng các nguyên tố		PL-465
PHỤ LỤC 19		
Bảng liên hệ giữa phần trăm ethanol theo thể tích, phần trăm ethanol theo khối lượng, khối lượng riêng của hỗn hợp ethanol và nước		PL-467

PHỤ LỤC 1

1.1 CAO THUỐC

Extracta

Định nghĩa

Cao thuốc là chế phẩm được chế bằng cách cô hoặc sấy đến thể chất quy định các dịch chiết thu được từ dược liệu thực vật hay động vật với các dung môi thích hợp.

Các dược liệu trước khi chiết xuất được xử lý sơ bộ (rửa sạch, phơi khô hoặc sấy khô và chia nhỏ đến kích thước thích hợp). Đối với một số dược liệu đặc biệt có chứa men làm phân hủy hoạt chất, cần phải diệt men trước khi đưa vào sử dụng bằng cách dùng hơi cồn sôi, hơi nước sôi hoặc bằng phương pháp thích hợp khác.

Cao thuốc được chia làm 3 loại:

Cao lỏng: Là chất lỏng hơi sánh, có mùi vị đặc trưng của dược liệu sử dụng, trong đó cồn và nước đóng vai trò dung môi chính (hay chất bảo quản hay cả hai). Nếu không có chỉ dẫn khác, quy ước 1 ml cao lỏng tương ứng với 1 g dược liệu dùng để điều chế cao thuốc.

Cao đặc: Là khối đặc quánh. Hàm lượng dung môi sử dụng còn lại trong cao không quá 20 %.

Cao khô: Là khối hoặc bột khô, đồng nhất nhưng rất dễ hút ẩm. Cao khô không được có độ ẩm lớn hơn 5 %.

Phương pháp điều chế

Quá trình điều chế cao thuốc thường có 2 giai đoạn:

Giai đoạn I

Chiết xuất dược liệu bằng các dung môi thích hợp. Tùy theo bản chất của dược liệu, dung môi, tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm cũng như điều kiện, quy mô sản xuất và trang thiết bị, có thể sử dụng các phương pháp chiết xuất: Ngâm, hầm, hầm, sắc, ngâm nhỏ giọt, chiết xuất ngược dòng, chiết xuất bằng thiết bị siêu âm, chiết xuất bằng phương pháp sử dụng điện trường và các phương pháp khác. Phương pháp ngâm nhỏ giọt thường được sử dụng. Khi đó, dược liệu thô đã được chia nhỏ đến kích thước phù hợp, được làm ẩm với một lượng dung môi vừa đủ rồi đặt kín để yên trong khoảng 2 h đến 4 h. Sau đó, chuyển khối dược liệu vào bình ngâm kiệt, thêm lượng dung môi vừa đủ đến khi ngập hoàn toàn khối dược liệu. Thời gian ngâm lạnh và tốc độ chảy trong quá trình chiết có thể thay đổi theo khối lượng và bản chất của dược liệu thô đem chiết.

Giai đoạn II

Cao lỏng: Sau khi thu được dịch chiết, tiến hành lọc và cô dịch chiết bằng các phương pháp khác nhau để thu được cao lỏng có tỷ lệ theo như quy ước (1 ml cao lỏng tương ứng với 1 g dược liệu). Trong trường hợp điều chế cao lỏng bằng phương pháp ngâm nhỏ giọt, tốc độ chảy của dịch chiết có thể chậm, vừa hay nhanh. Nếu chiết xuất 1000 g dược liệu thì:

Ở tốc độ chậm: Không quá 1 ml dịch chiết trong 1 min.

Ở tốc độ vừa: 1 ml đến 3 ml dịch chiết trong 1 min.

Ở tốc độ nhanh: 3 ml đến 5 ml dịch chiết trong 1 min.

Đề riêng phần dịch chiết đầu đậm đặc bằng 4/5 lượng dược liệu đem chiết. Sau đó cô các phần dịch chiết tiếp theo trên cách thủy hoặc cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ không quá 60 °C cho đến khi loại hết dung môi. Hòa tan cần thu được vào trong dịch chiết đầu đậm đặc và nếu cần, thêm dung môi vào để thu được cao lỏng đạt tỷ lệ quy định. Cao lỏng có khuynh hướng bị lắng cặn vì vậy để cao lỏng ở chỗ mát trong thời gian ít nhất 3 ngày, rồi lọc.

Cao đặc và cao khô: Dịch chiết được cô đặc đến khi dung môi dùng để chiết xuất còn lại không quá 20 % được cao đặc. Trong trường hợp điều chế cao khô, tiếp tục sấy khô để độ ẩm còn lại không quá 5 %. Để đạt đến thể chất quy định, quá trình cô đặc và sấy khô dịch chiết thường được tiến hành trong các thiết bị cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ không quá 60 °C. Nếu không có các thiết bị cô đặc và sấy dưới áp suất giảm thì được phép cô cách thủy (không được cô trực tiếp trên lửa) và sấy ở nhiệt độ không quá 80 °C.

Trường hợp muốn thu được cao thuốc có tỷ lệ tạp chất thấp, phải tiến hành loại tạp chất bằng các phương pháp thích hợp tùy thuộc vào bản chất của dược liệu, dung môi và phương pháp chiết xuất.

Có thể cho thêm chất bảo quản hoặc các chất trợ để làm chất mang hay để cải thiện các tính chất vật lý. Đối với cao khô có thể sử dụng các bột trợ thích hợp để điều chỉnh nồng độ hoạt chất đến tỷ lệ quy định.

Yêu cầu chất lượng

Đạt các yêu cầu theo quy định trong chuyên luận riêng và các yêu cầu chung sau đây:

Độ tan: Cao lỏng phải tan hoàn toàn trong dung môi đã sử dụng để điều chế cao.

Độ trong, mùi vị, độ đồng nhất và màu sắc: Cao thuốc phải đúng màu sắc đã mô tả trong chuyên luận riêng, có mùi và vị đặc trưng của dược liệu sử dụng. Ngoài ra, cao lỏng còn phải đồng nhất, không có váng mốc, không có cặn bã dược liệu và vật lạ.

Cách tiến hành: Lấy riêng phần phía trên của chai thuốc chi để lại khoảng 10 ml đến 15 ml. Chuyển phần còn lại trong chai vào một bát sứ men trắng, nghiêng bát cho chúng chảy trên thành bát tạo thành một lớp để quan sát. Quan sát dưới ánh sáng tự nhiên, thuốc phải đạt các yêu cầu quy định. Nếu không đạt, phải thử lại lần hai với chai thuốc khác, nếu không đạt, coi như lô thuốc không đạt chỉ tiêu này.

Mất khối lượng do làm khô (nếu không có chỉ dẫn khác):

Cao đặc không quá 20 %.

Cao khô không quá 5 %.

Hàm lượng cồn: Đạt từ 90 % đến 110 % lượng ethanol ghi trên nhãn (áp dụng cho cao lỏng và cao đặc).

Kim loại nặng: Không được quá 20 phần triệu nếu không có chỉ dẫn khác.

Cách tiến hành: Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3, Phụ lục 9.4.8. Dùng 2 ml *dung dịch chi mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Dung môi tồn dư: Nếu điều chế với dung môi không phải là cồn, nước hay hỗn hợp cồn - nước, dư lượng dung môi sử dụng phải đáp ứng yêu cầu qui định trong Phụ lục 10.14 Xác định dung môi tồn dư.

Dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật: Đáp ứng yêu cầu quy định trong Phụ lục 12.17 Dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật.

Giới hạn nhiễm khuẩn: Đáp ứng yêu cầu qui định trong Phụ lục 13.6 Thử giới hạn nhiễm khuẩn.

Bảo quản

Cao thuốc được đựng trong bao bì kín, để nơi khô, mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ ít thay đổi.

Nhãn: Theo qui định hiện hành và có ghi tên bộ phận dùng của cây thuốc, tên dung môi, hàm lượng (%) của hoạt chất hoặc của hợp chất nhận dạng được quy định theo từng chuyên luận riêng, tên và nồng độ của chất bảo quản thêm vào. Khi hoạt chất chưa biết, tỷ lệ giữa dược liệu và sản phẩm cuối cùng phải được nêu rõ. Đối với cao đặc và cao khô, loại và số lượng tá dược thêm vào cũng được nêu ra và tỷ lệ phần trăm của cao tự nhiên cũng phải được ghi rõ.

1.2 CỒN THUỐC

Tincturae

Định nghĩa

Cồn thuốc là những chế phẩm lỏng, được điều chế bằng cách chiết dược liệu thực vật, động vật hoặc hòa tan cao thuốc, được chất theo tỷ lệ quy định với ethanol ở các nồng độ khác nhau.

Cồn thuốc được điều chế từ một nguyên liệu gọi là cồn thuốc đơn.

Cồn thuốc được điều chế từ nhiều nguyên liệu khác nhau gọi là cồn thuốc kép.

Cách biểu thị hoạt tính:

Các cồn thuốc có nguồn gốc từ thực vật có chứa các thành phần có hoạt tính mạnh, biểu thị hoạt tính theo 10 g dược liệu trong mỗi 100 ml cồn thuốc.

Phần lớn những cồn thuốc từ dược liệu khác biểu thị theo 20 g dược liệu trong mỗi 100 ml cồn thuốc.

Các cồn thuốc khác nhau không nhất thiết phải pha loãng để đạt cùng một tỷ lệ giữa dược liệu ban đầu và cồn thuốc. Tỷ lệ này sẽ tùy thuộc vào các yêu cầu được mô tả trong các thử nghiệm xác định hàm lượng của hoạt chất hay của nhóm hoạt chất trong các chuyên luận riêng. Trong khi điều chế, cồn thuốc được định lượng theo những thử nghiệm xác định hàm lượng này. Sử dụng các giá trị thu được từ kết quả định lượng, điều chỉnh nồng độ cuối cùng của cồn thuốc bằng cách cho thêm dung môi hoặc làm bay hơi một phần dung môi.

Phương pháp điều chế

Cồn thuốc có thể được điều chế theo ba phương pháp: Ngâm, ngâm nhỏ giọt và hòa tan.

Phương pháp ngâm

Cho dược liệu đã chia nhỏ vào một dụng cụ thích hợp và thêm khoảng 3/4 lượng ethanol sử dụng. Đậy kín, để ở nhiệt độ thường, ngâm từ 3 ngày đến 10 ngày, thỉnh thoảng khuấy trộn. Sau đó gạn lọc thu dịch chiết. Rửa bã và ép bã bằng lượng ethanol còn lại. Gộp dịch chiết, dịch ép và bổ sung ethanol để thu được lượng dịch chiết quy định, để yên từ 1 ngày đến 3 ngày, gạn lọc lấy dịch trong.

Phương pháp ngâm nhỏ giọt

Dùng bình ngâm nhỏ giọt có thể tích phù hợp với khối lượng dược liệu đem chiết. Cho dược liệu đã chia nhỏ vào một dụng cụ thích hợp, trộn với ethanol vừa đủ ẩm. Đậy nắp kín, để yên 2 h đến 4 h ở nhiệt độ phòng. Cho dược liệu đã làm ẩm vào bình ngâm nhỏ giọt đến khoảng 3/4 thể tích của bình, đặt trên mặt được dược liệu những vật liệu thích hợp để tránh xáo trộn khi đổ dung môi vào. Mở khóa bình, đổ từ từ ethanol lên khối dược liệu cho đến khi có vài giọt dịch chiết chảy ra, đóng khóa bình lại và tiếp tục thêm ethanol cho đến khi ngập hoàn toàn khối dược liệu. Để ngâm trong khoảng 24 h hoặc tùy theo mỗi chuyên luận, sau đó rút dịch chiết.

Nếu trong chuyên luận không yêu cầu phải định lượng hoạt chất hoặc nhóm hoạt chất, tiến hành rút dịch chiết với tốc độ nhỏ giọt phù hợp (xem tốc độ nhỏ giọt ở mục Cao lỏng, chuyên luận Cao thuốc - Phụ lục 1.1). Thêm ethanol vào và tiếp tục rút dịch chiết đến khi thu được lượng dịch chiết quy định. Trộn đều và để yên trong 2 ngày đến 3 ngày, gạn lọc lấy dịch trong.

Nếu có yêu cầu phải định lượng hoạt chất hoặc nhóm hoạt chất, gộp các dịch chiết lại, trộn, rồi định lượng theo hướng dẫn trong chuyên luận. Pha loãng phần dịch chiết còn lại với một lượng dung môi theo tính toán từ thử nghiệm xác định hàm lượng để thu được cồn thuốc theo yêu cầu.

Phương pháp hòa tan

Hòa tan cao thuốc, dược chất hoặc tinh dầu vào ethanol có nồng độ qui định. Để lắng sau đó lọc để loại tủa.

Yêu cầu chất lượng

Trừ các yêu cầu qui định trong chuyên luận riêng, các yêu cầu chung đối với cồn thuốc như sau:

Tỷ trọng, tạp chất, định tính, hàm lượng hoạt chất, hàm lượng ethanol: Đáp ứng yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng.

Giới hạn methanol:

Không quá 0,05 % (tt/tt) nếu không có chỉ dẫn khác (Phụ lục 10.13).

Còn sau khi bay hơi: Giới hạn quy định theo chuyên luận riêng.

Cách tiến hành: Lấy chính xác 5,0 ml hoặc 5,000 g cồn thuốc cho vào một cốc có đường kính 5 cm đến 7 cm và cao 2 cm đến 3 cm đã cân bì trước, làm bay hơi đến khô trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 3 h, để nguội trong bình hút ẩm có chứa diphosphor pentoxyl và cân. Tính % khối lượng hay số g cặn trong 1 L chế phẩm.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi thoáng mát và tránh ánh sáng.
Nhãn phải theo qui định hiện hành và có ghi tên của bộ phận dùng của cây, tên dung môi hoặc hỗn hợp dung môi được sử dụng, nồng độ các thành phần quan trọng và tỷ lệ giữa dược liệu thô ban đầu so với cồn thuốc.

1.3 DUNG DỊCH THUỐC**Solutiones****Định nghĩa**

Dung dịch thuốc là những chế phẩm lỏng trong suốt chứa một hoặc nhiều dược chất hòa tan trong một dung môi hay hỗn hợp dung môi thích hợp.

Tính chất: Do các phân tử trong dung dịch phân tán đồng nhất, nên các dung dịch thuốc đảm bảo sự phân liều đồng nhất khi sử dụng và độ chính xác cao khi pha loãng hoặc khi trộn các dung dịch với nhau.

Các dược chất trong dung dịch thường ít ổn định về mặt hóa học so với dạng rắn.

Các dung dịch thuốc thường cần bao bì lớn và có dung tích lớn hơn so với dạng thuốc rắn.

Phân loại: Có thể phân loại dung dịch thuốc theo hai cách sau đây.

Phân loại theo đường sử dụng như:

Dung dịch thuốc uống: Các dạng thuốc dùng được uống, bao gồm cả sirô thuốc (qui định tại Phụ lục 1.4).

Dung dịch thuốc dùng tại chỗ: Thuốc dùng ngoài da, thuốc nhỏ mắt (qui định tại Phụ lục 1.14), thuốc nhỏ mũi (qui định tại Phụ lục 1.15), thuốc nhỏ tai (qui định tại Phụ lục 1.16).

Dung dịch thuốc tiêm được qui định riêng trong chuyên luận Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền (Phụ lục 1.19).

Dung dịch thuốc khí dung qui định tại Phụ lục 1.18; dung dịch thuốc hít qui định tại Phụ lục 1.17.

Phân loại theo hệ dung môi và chất tan, ví dụ: Rượu thuốc (qui định tại Phụ lục 1.22), cồn thuốc (qui định tại Phụ lục 1.2), cồn ngọt, nước thơm.

Phương pháp điều chế

Dung dịch thuốc thường được điều chế bằng cách hòa tan dược chất vào trong dung môi.

Với một số dung dịch thuốc uống có thể điều chế bằng cách pha loãng dung dịch đậm đặc hoặc hòa tan bột hoặc cốm thuốc, thuốc viên vào dung môi thích hợp.

Dung môi dùng để pha chế dung dịch thuốc được lựa chọn dựa trên tính chất của dược chất và đường dùng đồng thời phải mang lại tính chất cảm quan phù hợp với yêu cầu của chế phẩm.

Có thể cho thêm các chất bảo quản kháng vi khuẩn, nấm mốc, chất chống oxy hóa và các tá dược khác như chất làm tăng độ tan, chất làm ngọt hay tạo mùi vị, tạo màu...

Yêu cầu chất lượng

Tính chất: Khi quan sát bằng mắt thường, dung dịch phải trong, có thể có màu hoặc không màu.

Yêu cầu về pH, định tính, định lượng, sai số thể tích và các yêu cầu kỹ thuật khác: Phải đạt yêu cầu kỹ thuật chung của từng loại thuốc và theo chuyên luận riêng.

Bảo quản

Các dung dịch, đặc biệt là các dung dịch chứa dung môi dễ bay hơi, phải bảo quản trong bao bì kín, để nơi mát. Cần xem xét để sử dụng các bao bì tránh ánh sáng khi sự biến đổi hóa học do ánh sáng có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc.

1.4 SIRÔ THUỐC**Sirupi****Định nghĩa**

Sirô thuốc là chế phẩm thuốc lỏng hay hỗn dịch dùng đường uống, có vị ngọt, chứa nồng độ cao đường trắng (sucrose) hay chất tạo ngọt khác và dược chất hoặc các dịch chiết từ dược liệu.

Sirô đơn là dung dịch đường trắng gần bão hòa trong nước tinh khiết.

Sirô cũng bao gồm những chế phẩm được hòa tan hay tạo thành hỗn dịch bằng nước ngay trước khi sử dụng tùy theo tính chất của dược chất (sirô khô).

Phương pháp điều chế**Chuẩn bị:**

Dung dịch thuốc: Dược chất được hòa tan trong dung môi thích hợp.

Dịch chiết dược liệu: Các dược liệu được chiết xuất, lọc, làm đậm đặc theo những phương pháp thích hợp.

Sirô đơn: Hòa tan đường trắng vào nước tinh khiết bằng phương pháp hòa tan nóng hay hòa tan nguội. Lọc. Nồng độ đường trắng là 64 % (khối lượng/khối lượng).

Điều chế sirô thuốc:

Tùy theo tính chất của dược chất, sirô được điều chế bằng cách hòa tan, nhũ hóa hay trộn đều dược chất hay dung dịch thuốc, dịch chiết dược liệu vào trong dung dịch của đường trắng hay của các chất tạo ngọt khác, hoặc trong sirô đơn. Ngoài ra có thể điều chế sirô bằng cách hòa tan đường vào dung dịch dược chất. Lọc đối với sirô dạng dung dịch nếu cần thiết.

Sirô có thể được điều chế từ dạng bột hay cốm khô được hòa tan hay tạo thành hỗn dịch bằng nước ngay trước khi sử dụng tùy theo tính chất của dược chất.

Có thể cho thêm chất phụ gia như: Chất bảo quản, chất làm thơm, chất ổn định ... với nồng độ thích hợp (ví dụ: ethanol, glycerin, poly-alcohol). Số lượng và chủng loại các chất phụ gia phải đáp ứng các yêu cầu của cơ quan quản lý, các chất này không được làm ảnh hưởng đến độ ổn định và việc kiểm tra chất lượng đối với chế phẩm.

Điều chế sirô trong môi trường sản xuất có cấp độ sạch theo quy định.

Yêu cầu chất lượng

Tính chất: Trừ các qui định khác, sirô phải trong (nếu là dạng dung dịch), không được lẫn tạp chất, không có mùi lạ, bọt khí hoặc có sự biến chất khác trong quá trình bảo quản.

Nồng độ đường: Không được ít hơn 45 % nếu dùng đường trắng làm chất tạo ngọt.

Thể tích: Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.1.

Giới hạn nhiễm khuẩn: Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 13.6.

Yêu cầu về pH, tỷ trọng, định tính, định lượng và các yêu cầu kỹ thuật khác được quy định trong chuyên luận riêng. Bột hoặc cốm để pha sirô phải đáp ứng yêu cầu chung của dạng Thuốc bột (Phụ lục 1.7) hoặc Thuốc cốm (Phụ lục 1.8). Sau khi hoà tan hay tạo thành hỗn dịch, chế phẩm thu được phải đáp ứng các yêu cầu đối với sirô.

Sirô là hỗn dịch phải đáp ứng yêu cầu chung của Hỗn dịch thuốc (Phụ lục 1.5).

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi mát.

1.5 HỖN DỊCH THUỐC***Suspensiones*****Định nghĩa**

Hỗn dịch là dạng thuốc lỏng để uống, tiêm hoặc dùng ngoài, chứa ít nhất một dược chất rắn không hòa tan được phân tán đều dưới dạng tiểu phân mịn hoặc cực mịn trong chất dẫn là nước hoặc dầu. Hỗn dịch có thể lắng xuống đáy và khi lắc phải phân tán đều thành dạng huyền phù ổn định trong một khoảng thời gian đủ để lấy ra liều đúng theo quy định.

Hỗn dịch có thể chứa chất hoạt động bề mặt, chất tăng độ nhớt nhằm duy trì trạng thái phân tán đều và ngăn cản hiện tượng các chất lắng xuống bị đông bánh và trở lên rắn chắc. Hỗn dịch uống có thể chứa chất bảo quản kháng khuẩn, chất chống oxy hóa và các tá dược thích hợp khác như chất phân tán, chất tạo hương, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất ổn định. Các chất trong thành phần bảo chế của hỗn dịch phải đạt tiêu chuẩn Dược điển hoặc tuân thủ các quy định hiện hành của cơ quan có thẩm quyền.

Tùy theo hình thức cảm quan, hỗn dịch được chia làm hai loại:

Dạng hỗn dịch có thể sử dụng ngay: Là chất lỏng đục hay thể lỏng có một lớp cặn ở đáy chai, khi lắc nhẹ cặn này phải phân tán đều trở lại trong chất dẫn.

Dạng bột hoặc cốm để pha hỗn dịch: Trước khi sử dụng, chuyển thành hỗn dịch bằng cách lắc với một lượng chất dẫn thích hợp.

Thuốc tiêm hỗn dịch không được tiêm tĩnh mạch và không được tiêm ống sống.

Phương pháp điều chế

Có hai phương pháp điều chế hỗn dịch:

Phương pháp phân tán: Hỗn dịch được điều chế bằng cách thêm các chất tạo hỗn dịch, các tá dược thích hợp khác và nước hoặc dầu vào dược chất rắn đã được nghiền mịn và làm thành hỗn dịch đồng nhất bằng phương pháp thích hợp.

Phương pháp ngưng kết: Tạo ra dược chất rắn kết tủa trong chất dẫn ngay khi pha chế bằng cách làm thay đổi dung môi hay bằng phản ứng trao đổi ion.

Hỗn dịch dùng để tiêm hoặc nhỏ mắt phải pha chế trong điều kiện vô khuẩn và được thêm chất sát khuẩn thích hợp sau khi pha chế.

Hỗn dịch uống có thể chứa trong đồ đựng đơn liều hoặc đa liều. Đối với hỗn dịch đựng trong đồ đựng đơn liều, phải chứng tỏ có thể lấy ra lượng thuốc theo quy định từ đồ đựng. Đối với hỗn dịch chứa trong đồ đựng đa liều, phải có dụng cụ phù hợp để lấy ra thể tích đúng theo liều như đã quy định. Dụng cụ đo thể tích có thể là thìa, cốc đong 5 ml hoặc hơn có chia vạch hoặc bơm tiêm với thể tích khác nhau.

Yêu cầu chất lượng

Yêu cầu chung: Hỗn dịch khi để yên thì dược chất rắn phân tán có thể tách riêng nhưng phải trở lại trạng thái phân tán đồng nhất trong chất dẫn khi lắc nhẹ trong 1 min đến 2 min và giữ nguyên trạng thái đó trong vài phút.

Yêu cầu về cảm quan, pH, định tính, định lượng, sai số thể tích và các yêu cầu kỹ thuật khác: Phải đạt yêu cầu kỹ thuật chung của từng loại thuốc và theo qui định trong chuyên luận riêng.

Hỗn dịch dùng tiêm hoặc nhỏ mắt: Phải đáp ứng yêu cầu về Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7) và yêu cầu về kích thước tiểu phân cũng như các qui định theo chuyên luận chung. Hỗn dịch nhỏ mắt không được phân phối và sử dụng nếu có dấu hiệu đông bánh hoặc kết khối.

Bột hoặc cốm để pha hỗn dịch: Phải đáp ứng yêu cầu chung của Thuốc bột (Phụ lục 1.7) hoặc Thuốc cốm (Phụ lục 1.8).

Độ hòa tan: Yêu cầu được chi ra trong chuyên luận riêng. Phương pháp thử được ghi trong chuyên luận Phép thử độ hòa tan (Phụ lục 11.4).

Bảo quản và nhãn

Đóng hỗn dịch vào chai, lọ hoặc đồ đựng kín có dung tích lớn hơn thể tích thuốc.

Nhãn có ghi "*Lắc trước khi dùng*".

Bảo quản ở nơi khô, mát.

1.6 NHŨ TƯƠNG THUỐC***Emulsiones*****Định nghĩa**

Nhũ tương thuốc là dạng thuốc lỏng hoặc mềm để uống, tiêm hoặc dùng ngoài, được điều chế bằng cách sử dụng các chất nhũ hóa để trộn đều hai chất lỏng không đồng tan được gọi theo quy ước là:

Dầu (bao gồm các dầu, mỡ, sáp, tinh dầu, chất nhựa và những dược chất không tan trong nước) và Nước (bao gồm nước cất, nước thơm, nước sắc, nước hầm hoặc các dung dịch nước của các dược chất, v.v...).

Trong nhũ tương thuốc, một trong hai chất lỏng là pha phân tán hoặc pha nội, ở dạng tiểu phân có đường kính từ

0,1 μm trở lên, phân tán đều trong chất lỏng kia gọi là môi trường phân tán hoặc pha ngoại.

Khi dầu là pha phân tán và nước là môi trường phân tán thì nhũ tương là kiểu dầu trong nước, có ký hiệu là D/N;

Khi nước là pha phân tán và dầu là môi trường phân tán thì nhũ tương là kiểu nước trong dầu có ký hiệu là N/D.

Chất nhũ hóa quyết định kiểu nhũ tương và giúp ổn định chúng do ngăn cản sự kết tụ các giọt nhỏ thành giọt lớn, dẫn đến sự tách lớp. Chất nhũ hóa hòa tan trong nước sẽ tạo ra kiểu nhũ tương D/N; chất nhũ hóa hòa tan trong dầu, mỡ, sáp sẽ tạo ra kiểu nhũ tương N/D. Các chất nhũ hóa là chất hoạt động bề mặt, khi có lực phân tán, sẽ tập trung lên bề mặt tiếp xúc giữa hai pha tạo ra hàng rào ngăn cản không cho các giọt kết tụ lại, mặt khác làm giảm sức căng liên bề mặt giữa hai pha, nhờ vậy giúp sự nhũ hóa được dễ dàng. Các chất cao phân tử thân nước thiên nhiên, bán tổng hợp hay tổng hợp có thể được sử dụng phối hợp với chất nhũ hóa hoạt động bề mặt trong các nhũ tương kiểu D/N do chúng tích tụ lên bề mặt tiếp xúc và cũng làm tăng độ nhớt của pha nước, như vậy làm giảm sự kết hợp của các giọt. Sự kết hợp này thường sẽ dẫn đến hiện tượng: Sự nổi kem do các giọt dầu lớn nổi lên (trong nhũ tương D/N) hoặc sự lắng xuống đáy của các giọt nước lớn (trong nhũ tương N/D).

Phương pháp điều chế

Tùy theo điều kiện trang thiết bị, nhũ tương có thể được điều chế bằng cách:

Điều chế nhũ tương đậm đặc với chất nhũ hóa, được chất lỏng và lượng vừa đủ pha ngoại, sau đó pha loãng nhũ tương đậm đặc với pha ngoại.

Hòa tan chất nhũ hóa vào pha ngoại, sau đó cho được chất lỏng vào từ từ vừa dùng lực gây phân tán mạnh để nhũ hóa. Cần cho thêm các chất bảo quản thích hợp vào nhũ tương do pha nước là môi trường thuận lợi cho sự phát triển của vi khuẩn và nấm mốc. Hiệu lực của các chất bảo quản trong thành phẩm phải được kiểm tra.

Yêu cầu chất lượng

Tính chất: Khi quan sát bằng mắt thường, nhũ tương đặc phải mịn và đồng nhất giống như kem; còn nhũ tương lỏng phải đục trắng và đồng nhất giống như sữa.

Nhũ tương được coi như đã bị hỏng khi hai pha lỏng đã tách riêng nhau và bằng cách khuấy lắc cũng không thể khôi phục lại trạng thái phân tán đồng nhất nữa.

Yêu cầu về pH, định tính, định lượng, sai số thể tích và các yêu cầu kỹ thuật khác: Phải đạt qui định theo chuyên luận riêng.

Nhũ tương dùng để tiêm hoặc nhỏ mắt: Phải đáp ứng yêu cầu về Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Bảo quản

Ở nơi mát, nhiệt độ ít thay đổi.

Đóng nhũ tương thuốc vào chai lọ có dung tích hơi lớn hơn thể tích thuốc một chút và trên nhãn có ghi dòng chữ: *Lắc trước khi dùng*.

1.7 THUỐC BỘT

Pulveres

Định nghĩa

Thuốc bột là dạng thuốc rắn, gồm các hạt nhỏ, khô toát, có độ mịn xác định, có chứa một hay nhiều loại dược chất. Ngoài dược chất, thuốc bột còn có thể thêm các tá dược như tá dược độn, tá dược hút, tá dược màu, tá dược điều hương, vị ...

Thuốc bột có thể dùng để uống, để pha tiêm hay để dùng ngoài.

Các yêu cầu chất lượng chung

Tính chất

Quan sát màu sắc bằng mắt thường, dưới ánh sáng tự nhiên, với một lượng bột vừa đủ, được phân tán đều trên một tờ giấy trắng mịn. Bột phải khô toát, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Độ ẩm

Xác định độ ẩm thuốc bột theo phương pháp Xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6), hoặc Định lượng nước bằng thuốc thử Karl Fischer (Phụ lục 10.3), tùy theo chỉ dẫn trong chuyên luận riêng.

Thuốc bột không được chứa hàm lượng nước quá 9,0 %, trừ các chỉ dẫn khác.

Độ mịn

Nếu không có chỉ dẫn khác, độ mịn của thuốc bột được xác định qua phép thử Cỡ bột và rây (Phụ lục 3.5).

Thuốc bột phải đạt độ mịn quy định trong chuyên luận.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, phép thử này áp dụng cho thuốc bột để uống, để tiêm, được trình bày trong các đơn vị đóng gói 1 liều, trong đó có các dược chất có hàm lượng dưới 2 mg hoặc dưới 2 % (kl/kl) so với khối lượng bột đóng gói trong 1 liều.

Phép thử đồng đều hàm lượng được tiến hành sau phép thử định lượng và hàm lượng dược chất đã đạt trong giới hạn qui định.

Độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3)

Những thuốc bột không qui định thử độ đồng đều hàm lượng thì phải thử độ đồng đều khối lượng.

Nếu thuốc bột chứa nhiều hoạt chất, thì chỉ khi tất cả các dược chất đã được thử độ đồng đều hàm lượng mới không thử độ đồng đều khối lượng.

Định tính

Theo chuyên luận riêng.

Định lượng

Theo chuyên luận riêng.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Đáp ứng yêu cầu Thử giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6).

Ghi nhãn

Theo qui định hiện hành.

Đối với thuốc bột trong một đơn vị đóng gói 1 liều phải ghi tên và hàm lượng dược chất.

Thuốc bột đóng gói nhiều liều phải ghi tên, lượng dược chất trên tổng khối lượng.

Trên nhãn phải ghi tên và lượng chất bảo quản kháng vi khuẩn, hạn dùng, điều kiện bảo quản.

Bảo quản

Thuốc bột phải được bảo quản trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát.

Thuốc bột để uống

Thuốc bột để uống có thể dùng nuốt trực tiếp hoặc được sử dụng sau khi đã hòa tan hay phân tán trong nước hoặc chất lỏng thích hợp. Thuốc bột để uống phải đáp ứng các yêu cầu chất lượng chung của thuốc bột.

Thuốc bột sủi bọt để uống thường chứa tá dược sủi bọt, gồm các acid hữu cơ và muối carbonat hoặc hydrocarbonat, phản ứng khi có nước để giải phóng khí carbon dioxyl. Thuốc bột sủi bọt để uống phải đáp ứng các yêu cầu chung của thuốc bột. Ngoài ra thuốc bột sủi bọt để uống phải đạt yêu cầu về Độ tan như sau:

Độ tan: Cho một lượng bột tương ứng với một liều vào một cốc thủy tinh chứa 200 ml nước ở 15 °C đến 25 °C, xuất hiện nhiều bọt khí bay ra. Khi hết bọt khí, thuốc phải tan hoàn toàn. Thử như vậy với 6 liều đơn. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu mỗi liều thử đều tan trong vòng 5 min, trừ khi có chỉ dẫn riêng.

Thuốc bột dùng ngoài

Thuốc bột dùng ngoài thường đóng gói nhiều liều, có thể dùng để đắp, rắc trực tiếp lên da, vết thương hoặc được hòa tan, phân tán trong dung môi thích hợp để nhỏ mắt, rửa hoặc thụt.

Thuốc bột dùng ngoài phải đáp ứng các yêu cầu chung của thuốc bột, ngoài ra phải đạt các chỉ tiêu riêng sau:

Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7)

Thuốc bột để đắp, dùng cho vết thương rộng hoặc trên da bị tổn thương nặng, thuốc bột dùng cho mắt phải vô khuẩn.

Độ mịn

Thuốc bột dùng để đắp hoặc rắc phải là bột mịn hoặc rất mịn (Phụ lục 3.5).

Thuốc bột để pha tiêm

Thuốc bột pha tiêm phải đáp ứng các yêu cầu chung của thuốc bột và yêu cầu chất lượng đối với thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền dạng bột (Phụ lục 1.19).

1.8 THUỐC CÓM**Granulae****Định nghĩa**

Thuốc cóm hay thuốc hạt là dạng thuốc rắn có dạng hạt nhỏ xộp hay sợi ngắn xộp, thường dùng để uống với một ít nước hay một chất lỏng thích hợp, hoặc pha thành dung dịch, hỗn dịch hay sirô. Thuốc cóm chứa một hoặc nhiều dược chất, ngoài ra có thêm các tá dược như tá dược độn, tá dược dính, tá dược điều hương vị, tá dược màu...

Các yêu cầu chất lượng chung**Tính chất**

Thuốc cóm phải khô, đồng đều về kích thước hạt, không có hiện tượng hút ẩm, không bị mềm và biến màu.

Độ ẩm

Xác định nước trong các thuốc cóm nói chung theo phương pháp Xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6), trong các thuốc cóm chứa tinh dầu theo phương pháp cất với dung môi (Phụ lục 12.13). Các thuốc cóm có độ ẩm không quá 5,0 %, trừ các chỉ dẫn khác.

Độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3)

Thuốc cóm không quy định thử độ đồng đều về hàm lượng thì phải thử độ đồng đều khối lượng.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, phép thử này áp dụng cho các thuốc cóm đóng gói một liều, có chứa một hoặc nhiều dược chất, phải thử đồng đều hàm lượng với các dược chất có hàm lượng dưới 2 mg hoặc dưới 2 % (kl/kl) so với khối lượng cóm trong 1 liều.

Định tính, định lượng và các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo chuyên luận riêng.

Bảo quản

Thuốc cóm phải được bảo quản trong các đồ đựng kín, đóng từng liều hoặc nhiều liều, có nhãn đúng qui định. Để nơi khô mát.

Cốm sủi bọt

Cốm sủi bọt thường chứa tá dược sủi bọt gồm các acid hữu cơ và muối carbonat hoặc hydrocarbonat, phản ứng khi có nước để giải phóng khí carbon dioxyl. Cốm được hòa tan hoặc phân tán trong nước trước khi dùng.

Cốm sủi bọt phải đáp ứng các yêu cầu chất lượng chung của thuốc cóm, ngoài ra phải đạt yêu cầu về độ rã như sau:

Độ rã

Cho một lượng cốm đóng gói trong một đơn vị phân liều vào cốc chứa 200 ml nước ở 15 °C đến 25 °C, phải có nhiều bọt khí bay ra. Cốm được coi là rã hết nếu hòa tan hoặc phân tán hết trong nước. Thử với 6 liều, chế phẩm đạt yêu cầu phép thử nếu mỗi liều rã trong vòng 5 min, trừ khi có các chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng.

1.9 THUỐC DÁN THẨM QUA DA VÀ CAO DÁN

I. THUỐC DÁN THẨM QUA DA

Định nghĩa

Thuốc dán thẩm qua da (transdermal system, transdermal patch) là những chế phẩm bán rắn, giải phóng dược chất có kiểm soát, được dán trên vùng da nguyên vẹn nhằm đưa dược chất thẩm qua da vào hệ tuần hoàn để gây tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Trong đó, hệ trị liệu qua da (transdermal therapeutic system) thường được thiết kế để giải phóng dược chất ở tốc độ hằng định nhằm đạt được nồng độ trong máu ở trạng thái cân bằng và duy trì cho đến lúc bóc khỏi da.

Cấu tạo chung

Thuốc dán thẩm qua da thường có 4 lớp: Lớp nền, lớp chứa dược chất, lớp nền dính và màng bảo vệ.

Lớp nền là tấm mỏng dùng để trái lớp chứa thuốc, cấu tạo từ các vật liệu không thấm như màng polymer hoặc lá kim loại. Lớp này không tương kỵ với lớp chứa dược chất, ngoài vai trò mang thuốc, còn có tác dụng bảo vệ được chất tránh tác động của ngoại môi.

Lớp chứa dược chất: Có cấu tạo dưới dạng hệ cốt (matrix) hoặc bình chứa (reservoir). Ở hệ cốt, dược chất được hòa tan hoặc phân tán đồng nhất dưới dạng tiểu phân trong cốt polymer (như Eudragit, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidon, chitosan, HPMC,...); khi dùng, dược chất được giải phóng bằng cách khuếch tán qua cốt polymer và qua nền dính. Với hệ bình chứa, dược chất được hòa tan hoặc phân tán trong chất lỏng có độ nhớt cao (silicon, PEG lỏng,...) hoặc trong môi trường bột nhão, gel,... Khi dùng, dược chất được khuếch tán qua một màng kiểm soát giải phóng gắn với lớp chứa dược chất và khuếch tán tiếp qua nền dính.

Lớp nền dính: Có tác dụng làm cho hệ bắt dính da, giữ thuốc tại nơi dùng, gồm những polymer nhạy cảm với áp suất (polyacrylat, polyisobutilen, polysiloxan,...), có khả năng bắt dính da, không độc và không gây kích ứng hay dị ứng với da. Trong một số thuốc dán thẩm qua da, lớp chứa dược chất có thể đồng thời đóng vai trò là lớp nền dính.

Màng bảo vệ: Thường là màng mỏng polyethylen phủ lên mặt ngoài của lớp nền dính để bảo vệ thuốc dán trong quá trình bảo quản và được bóc bỏ trước khi dán. Khi bóc bỏ, màng không được làm hỏng cấu trúc của lớp nền dính.

Ngoài dược chất, hệ trị liệu qua da còn chứa các chất phụ như chất hóa dẻo, chất ổn định, chất tăng độ tan, chất tăng thẩm, chất bảo quản,...

Kỹ thuật bào chế

Chủ yếu sử dụng phương pháp tráng phim và đổ khuôn với các bước cơ bản như sau:

-- Chế tạo lớp chứa dược chất bằng cách đun chảy polymer tạo cốt hoặc hòa tan polymer trong dung môi hữu cơ. Thêm dược chất và các thành phần khác, khuấy trộn đồng nhất, kiểm nghiệm bán thành phẩm.

-- Trái hỗn hợp cốt lên lớp nền trong máy trái hoặc đổ dung dịch thuốc vào khuôn rồi bốc hơi dung môi, kiểm soát bề dày lớp chứa dược chất.

-- Sấy lớp chứa dược chất hoặc làm khô ở nhiệt độ phòng.

-- Gắn màng kiểm soát (nếu có).

-- Tráng tiếp lớp nền dính lên lớp chứa dược chất (nếu có).

-- Phủ màng bảo vệ lên nền dính.

-- Đóng gói sản phẩm.

Yêu cầu chất lượng

Thuốc thẩm qua da phải đạt các yêu cầu qui định trong chuyên luận riêng và các yêu cầu sau đây:

Tính chất

Chế phẩm phải đồng nhất, có độ bắt dính thích hợp (dễ dính và dễ bóc), không gây kích ứng trên da.

Độ đồng đều hàm lượng

Nếu như không có chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng, tiến hành trên 10 đơn vị riêng rẽ được lấy bất kỳ, kết quả được đánh giá như sau:

Chế phẩm đem kiểm tra đạt yêu cầu phép thử nếu hàm lượng trung bình của 10 đơn vị không nằm ngoài giới hạn từ 90 % đến 110 % so với hàm lượng ghi trên nhãn và không có đơn vị nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 75 % đến 125 % so với hàm lượng trung bình.

Độ đồng đều khối lượng lớp chứa dược chất

Nếu phép thử độ đồng đều hàm lượng đã được tiến hành với tất cả các dược chất có trong thuốc dán qua da thì không cần phải thử độ đồng đều khối lượng.

Tiến hành trên 20 đơn vị bất kỳ, xác định khối lượng lớp chứa dược chất của từng đơn vị và tính khối lượng trung bình của lớp chứa dược chất. Cho phép không quá 2 đơn vị có khối lượng lệch ra ngoài 5 % so với khối lượng trung bình và không có đơn vị nào có khối lượng lệch ra ngoài 10 % so với khối lượng trung bình.

Tiến hành: Cân từng đơn vị đã được loại bỏ lớp bảo vệ, ta được khối lượng m_1 , dùng hỗn hợp dung môi hữu cơ phù hợp để rửa hết lớp polymer chứa dược chất, làm khô, rồi cân lại khối lượng của lớp, ta được khối lượng m_2 . Khối lượng lớp chứa dược chất là hiệu số của m_1 và m_2 .

Độ đồng đều diện tích

Tiến hành trên 20 đơn vị bất kỳ. Đo diện tích của từng đơn vị (tùy hình dạng của thuốc dán là hình tròn hay hình vuông mà có phương pháp đo và tính toán phù hợp), tính diện tích trung bình. Cho phép không quá 2 đơn vị có diện tích lệch ra ngoài 5 % so với diện tích trung bình và không có đơn vị nào có diện tích lệch ra ngoài 10 % so với diện tích trung bình.

Tiến hành: Bóc lớp màng bảo vệ của từng đơn vị, đo và tính diện tích của lớp chứa dược chất.

Định tính, định lượng

Theo qui định trong chuyên luận riêng.

Giải phóng dược chất

Phương pháp thử nghiệm thích hợp được yêu cầu theo từng chuyên luận riêng để chứng minh sự giải phóng của dược chất là phù hợp. Thiết bị kiểu giò quay, kiểu cánh khuấy hoặc kiểu dòng chảy có thể được sử dụng tùy theo thành phần, kích thước và hình dạng của mẫu thử.

Sự giải phóng dược chất qua màng cũng được sử dụng. Màng có thể là màng cellulose hoặc màng silicon và phải không ảnh hưởng đến động học của giải phóng dược chất từ miếng thuốc dán. Màng có thể được xử lý một cách phù hợp trước khi thử nghiệm, được lưu giữ trong môi trường thích hợp để sử dụng cho thử nghiệm trong 24 h. Đặt bề mặt giải phóng dược chất của miếng thuốc dán lên màng, tránh sự hình thành bọt khí.

Điều kiện thử nghiệm và các yêu cầu tiến hành theo chuyên luận riêng.

Thử tính kích ứng

Tiến hành theo quy định hiện hành về thử tính kích ứng trên da áp dụng cho các sản phẩm dùng trong y tế và mỹ phẩm.

Bảo quản

Nếu không có qui định khác, chế phẩm được đựng trong bao bì kín, bảo quản nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

Nhãn

Nhãn ghi rõ nơi dán thuốc, tổng hàm lượng hoạt chất có trong một đơn vị, liều giải phóng cho mỗi đơn vị thời gian và diện tích bề mặt phóng thích và theo đúng qui định hiện hành.

II. CAO DÁN**Định nghĩa**

Cao dán (medicated plasters) là dạng thuốc quy ước có thể chất mềm dẻo, có khả năng bắt dính da, chứa một hoặc nhiều dược chất hòa tan hay phân tán trong nền dính được trải đều thành lớp mỏng trên một lớp vải hoặc vật liệu thích hợp. Cao dán thường được dán trên vùng da lành hoặc da tổn thương (viêm, sưng,...) để gây tác dụng tại chỗ.

Cấu tạo chung

Cấu tạo tương tự cấu tạo chung của thuốc dán thấm qua da.

Kỹ thuật bào chế

Ngoại trừ các trường hợp đặc biệt, cao dán thường được điều chế bởi phương pháp trộn đều hợp chất cao phân tử trong tự nhiên hoặc tổng hợp có thể tan hoặc không tan trong nước với các dược chất, rồi trải đều trên một miếng vải hoặc phim với một hình dạng thích hợp.

Các chất cao phân tử thường gặp: Chất béo, dầu béo, muối của acid béo, sáp, nhựa, chất dẻo, lanolin tinh chế, cao su hoặc một hỗn hợp đồng nhất của các chất trên.

Yêu cầu chất lượng

Cao dán phải đạt các yêu cầu qui định trong chuyên luận riêng và các yêu cầu chung sau đây:

Tính chất

Phải đồng nhất, có độ bắt dính thích hợp (dễ dính và dễ bóc), không gây kích ứng trên da.

Định tính, định lượng

Theo qui định trong chuyên luận riêng.

Giải phóng dược chất

Phương pháp thử nghiệm thích hợp được yêu cầu theo từng chuyên luận riêng để chứng minh sự giải phóng của hoạt chất là phù hợp. Thiết bị kiểu giò quay, kiểu cánh khuấy hoặc kiểu dòng chảy có thể được sử dụng tùy theo thành phần, kích thước và hình dạng của miếng thuốc dán. Sự giải phóng dược chất qua màng cũng được sử dụng. Màng có thể là màng cellulose hoặc màng silicon và phải không ảnh hưởng đến động học của giải phóng hoạt chất từ miếng thuốc dán. Màng có thể được xử lý một cách phù hợp trước khi thử nghiệm, được lưu giữ trong môi trường thích hợp để sử dụng cho thử nghiệm trong 24 h. Đặt bề mặt giải phóng dược chất của miếng thuốc dán lên màng, tránh sự hình thành bọt khí.

Điều kiện thử nghiệm và các yêu cầu tiến hành theo chuyên luận riêng.

Thử tính kích ứng

Tiến hành theo quy định hiện hành về thử tính kích ứng trên da áp dụng cho các sản phẩm dùng trong y tế và mỹ phẩm.

Bảo quản

Nếu không có qui định khác, chế phẩm được đựng trong bao bì kín, bảo quản nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

Nhãn

Theo qui định hiện hành.

1.10 THUỐC ĐẶT**Suppositoria****Định nghĩa**

Thuốc đặt là dạng thuốc rắn, chứa một hoặc nhiều dược chất, dùng để đặt vào các hốc tự nhiên của cơ thể. Thuốc có thể có tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân.

Khi đặt vào vị trí trên cơ thể, thuốc đặt thường chảy ra, mềm ở thân nhiệt hoặc hòa tan dần trong niêm dịch để giải phóng dược chất.

Tá dược dùng cho thuốc đặt bao gồm: Bơ cacao và chế phẩm của bơ cacao, hỗn hợp gelatin - glycerin - nước, dầu thực vật hydrogen hóa, glycerid bán tổng hợp, hỗn hợp polyethylen glycol khối lượng phân tử khác nhau (PEG 400, PEG 1500, PEG 1540, PEG 3000, PEG 4000), este của acid béo với PEG.

Phân loại

Thuốc đặt trực tràng: Thường có hình dạng giống như đầu viên đạn (hình nón cụt) hoặc hình thủy lôi, khối lượng khoảng 1 g đến 3 g.

Thuốc đặt âm đạo: Thường có hình trái xoan, khối lượng khoảng 3 g đến 10 g.

Thuốc đặt niệu đạo: Đường kính 1 mm đến 4 mm, chiều dài 6 cm đến 20 cm, khối lượng khoảng 0,5 g đến 4,0 g.

Yêu cầu chất lượng

Độ rõ

Đạt yêu cầu Phép thử độ rõ của thuốc đạn và thuốc trứng (Phụ lục 11.5).

Độ đồng đều khối lượng

Đạt yêu cầu Phép thử độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Nếu không có chỉ dẫn khác, thuốc đặt đơn liều có hàm lượng hoạt chất dưới 2 mg hoặc dưới 2 % (kl/kl) phải thử độ đồng đều hàm lượng. Đối với chế phẩm có từ 2 được chất trở lên, chỉ áp dụng yêu cầu này với thành phần có hàm lượng nhỏ như qui định ở trên. Thuốc đặt đã thử độ đồng đều về hàm lượng với tất cả các được chất có trong thành phần thì không phải thử độ đồng đều khối lượng.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Thử theo qui định trong chuyên luận riêng.

Bảo quản

Trong bao bì kín, thích hợp (hộp, màng nhôm, polymer), để nơi mát (nhiệt độ dưới 30 °C).

1.11 THUỐC HOÀN

Pilula

Định nghĩa

Thuốc hoàn là dạng thuốc rắn, hình cầu, được bào chế từ bột hoặc cao được liệu với các loại tá được thích hợp, thường dùng để uống.

Phân loại

Trong Y học cổ truyền, tùy theo tá được dính sử dụng mà người ta chia ra các loại hoàn như sau:

Thủy hoàn: Là hoàn được điều chế với tá được dính là nước, rượu, dấm, dịch chiết được liệu bằng phương pháp bồi viên và thường là hoàn nhỏ (khối lượng viên dưới 0,5 g).

Hồ hoàn: Là hoàn dùng hồ tinh bột làm tá được dính, điều chế bằng phương pháp chia viên hay bồi viên, thường là hoàn nhỏ.

Mật hoàn: Là hoàn bào chế với tá được dính là mật ong. Mật được luyện thành châu, trộn với bột thuốc khi còn nóng và bào chế hoàn bằng phương pháp chia viên. Hoàn mật thường gọi là "tế", khối lượng có thể đến 12 g, có thể chất nhuận dẽo.

Lạp hoàn: Lạp hoàn được điều chế với sáp ong bằng cách đun chảy và vẽ viên ở nhiệt độ gần nhiệt độ đông rắn của sáp, thường có khối lượng từ 0,3 g đến 0,5 g.

Phương pháp điều chế

Thuốc hoàn được điều chế bằng 2 phương pháp: Chia viên và bồi viên.

Phương pháp chia viên: Áp dụng khi dùng các tá được dính có độ nhớt cao như mật, hồ, sáp. Bột thuốc được trộn với tá được dính ở nhiệt độ thích hợp thành khối bánh viên đồng nhất rồi chia viên bằng bàn hay máy chia viên.

Phương pháp bồi viên: Áp dụng cho các tá được có độ dính thấp như nước, dịch chiết được liệu, hồ loãng, sirô hay mật ong pha loãng. Tá được dính lỏng và bột thuốc được bồi dần từng lớp lên nhân đã gây sẵn kết hợp với sấy cho đến khi viên đạt kích thước yêu cầu.

Thuốc hoàn có thể được bao bằng các lớp áo khác nhau để bảo quản hay tăng giá trị thẩm mỹ, viên hoàn mềm thường được đóng trong vỏ sáp.

Yêu cầu chất lượng

Nếu không có quy định riêng trong chuyên luận, bột thuốc dùng bào chế thuốc hoàn phải là bột mịn hay rất mịn.

Mật ong dùng trong viên hoàn thường là loại mật luyện: Thêm khoảng 20 % nước vào mật, đun sôi vớt bỏ bọt rồi lọc qua gạc và cô nhỏ lửa cho đến khi giọt mật thành "châu" (không tan trong nước lạnh).

Tính chất

Hoàn phải tròn, đều, đồng nhất về hình dạng, màu sắc khi bảo quản, có mùi đặc trưng của được liệu. Hoàn mềm phải nhuận, dẽo.

Hàm ẩm

Hoàn mật ong, hoàn chứa cao đặc: Không quá 15 %. Hoàn nước có kết hợp sirô, mật ong: Không quá 12 %. Hoàn nước và hoàn hồ: Không quá 9 % (hoàn sáp không xác định hàm ẩm).

Tiến hành theo phương pháp Xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6) hoặc Xác định hàm lượng nước bằng phương pháp cất với dung môi (Phụ lục 12.13).

Độ rõ

Chỉ áp dụng cho hoàn cứng: Viên rã trong vòng 1 h (riêng hoàn hồ trong vòng 2 h, hoàn sáp thử theo viên bao tan trong ruột).

Tiến hành theo Phép thử độ rõ của viên nén và viên nang (Phụ lục 11.6).

Độ đồng đều khối lượng

Đối với hoàn uống theo số viên:

Cân 10 viên, xác định khối lượng từng viên. Sự chênh lệch khối lượng của từng viên so với khối lượng trung bình phải nằm trong giới hạn ở Bảng 1.11.1, trong đó, không được có quá 2 viên vượt giới hạn cho phép và không được có viên nào gấp đôi giới hạn cho phép.

Bảng 1.11.1

Khối lượng trung bình 1 viên	Giới hạn cho phép
Từ 0,05 g đến 1,5 g	± 12 %
Trên 1,5 g đến 5 g	± 10 %
Trên 5,0 g đến 9,0 g	+ 7 %
Trên 9,0 g	+ 5 %

Đối với hoàn uống theo gam:

Cân 10 phần, mỗi phần 10 viên, xác định khối lượng trung bình chung. Sự chênh lệch khối lượng của từng phần so với khối lượng trung bình phải nằm trong giới hạn ở Bảng 1.11.2, trong đó, không được có quá 2 phần vượt giới hạn cho phép và không được có phần nào gấp đôi giới hạn cho phép.

Bảng 1.11.2

Khối lượng trung bình mỗi phần	Giới hạn cho phép
Từ 0,05 g đến 0,1 g	$\pm 12 \%$
Trên 0,1 g đến 1,0 g	$\pm 10 \%$
Trên 1,0 g	$\pm 7 \%$

Đối với đơn vị đóng gói đã chia liều:

Lấy 10 gói, cân từng gói. Sự chênh lệch khối lượng của từng gói so với khối lượng trên nhãn phải nằm trong giới hạn ở Bảng 1.11.3, trong đó, không được có quá 2 gói vượt giới hạn cho phép và không được có gói nào gấp đôi giới hạn đó.

Bảng 1.11.3

Khối lượng trên nhãn	Giới hạn cho phép
Từ 0,5 g trở xuống	$\pm 12 \%$
Trên 0,5 g đến 1,0 g	$\pm 11 \%$
Trên 1,0 g đến 2,0 g	$\pm 10 \%$
Trên 2,0 g đến 3,0 g	$\pm 8 \%$
Trên 3,0 g đến 6,0 g	$\pm 6 \%$
Trên 6,0 g đến 9,0 g	$\pm 5 \%$
Trên 9,0 g	$\pm 4 \%$

Định tính, định lượng

Đáp ứng theo quy định trong chuyên luận riêng.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Thuốc hoàn phải đạt yêu cầu về giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6).

1.12 THUỐC MỀM DÙNG TRÊN DA VÀ NIÊM MẠC

Praeparationes molles ad usum dermicum

Định nghĩa

Dạng thuốc có thể chất mềm, đồng nhất dùng để bôi lên da và niêm mạc nhằm gây tác dụng tại chỗ hoặc đưa được chất thấm qua da và niêm mạc, làm trơn hoặc bảo vệ.

Thành phần của thuốc gồm một hay nhiều dược chất, được hòa tan hay phân tán đồng đều trong một hoặc hỗn hợp tá dược, thuộc hệ phân tán một pha hoặc nhiều pha.

Tá dược sử dụng có nguồn gốc thiên nhiên hoặc tổng hợp, thân dầu hay thân nước. Ngoài ra, trong thành phần tá dược còn có thêm chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất ổn định, chất nhũ hóa, chất làm thơm và các chất làm tăng tính thấm của dược chất.

Phân loại:

- Thuốc mỡ (ointments)
- Bột nhào (pastes)
- Kem (creams)
- Gel (gels)

Yêu cầu chất lượng chung

Độ đồng nhất

Cách thử: Lấy 4 đơn vị đóng gói, mỗi đơn vị khoảng 0,02 g đến 0,03 g, trải đều chế phẩm trên 4 phiến kính. Đẩy mỗi phiến kính bằng một phiến kính thứ 2 và ép mạnh cho tới khi tạo thành một vết có đường kính khoảng 2 cm. Quan sát vết thu được bằng mắt thường (cách mắt khoảng 30 cm), ở 3 trong 4 tiêu bản không được nhận thấy các tiểu phân. Nếu có các tiểu phân nhìn thấy ở trong phần lớn số các vết thì phải làm lại với 8 đơn vị đóng gói. Trong số các tiêu bản này, các tiểu phân cho phép nhận thấy không được vượt quá 2 tiêu bản.

Độ đồng đều khối lượng

Đạt yêu cầu Phép thử độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3).

Độ nhiễm khuẩn

Đạt yêu cầu Phép thử giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6).

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Thử theo quy định trong chuyên luận riêng.

Bảo quản

Trong chai, lọ, tuýp kín chế tạo bằng vật liệu phù hợp (kim loại, polymer). Nếu chế phẩm vô khuẩn, cần bảo quản kín, vô khuẩn.

Thuốc mỡ

Định nghĩa

Tùy theo cách phối hợp và sử dụng tá dược, thuốc mỡ được chia ra 3 loại:

Thuốc mỡ thân dầu

Thuốc mỡ thân dầu có thể hút (hấp phụ) một lượng nhỏ nước hoặc dung môi phân cực. Tá dược điển hình gồm: Nhóm hydrocarbon no (vaselin, dầu parafin, parafin rắn), dầu, mỡ có nguồn gốc động vật, thực vật, glycerid bán tổng hợp, sáp và polyalkylsiloxan lỏng.

Thuốc mỡ thân nước

Thuốc mỡ thân nước có thể trộn lẫn với nước. Tá dược thường dùng là polyethylen glycol (macrogol, carbowax).

Thuốc mỡ nhũ hóa thân nước

Thuốc mỡ nhũ hóa thân nước có thể hút được một lượng lớn nước và chất lỏng phân cực để tạo thành nhũ tương nước-dầu (N/D) hoặc dầu-nước (D/N), tùy thuộc vào bản chất chất nhũ hóa có trong thành phần tá dược. Chất nhũ hóa cho nhũ tương N/D gồm: lanolin, este sorbitan (Span), monoglycerid và alcol béo. Chất nhũ hóa cho nhũ tương D/N gồm: Alcol béo sulfat, polysorbat (Tween), ether hoặc este của acid béo với polyethylen glycol.

Thuốc mỡ tra mắt

Thuốc mỡ tra mắt là những chế phẩm thuốc mỡ dùng cho mắt, chứa một hoặc nhiều dược chất hòa tan hoặc phân tán trong tá dược, được xếp vào nhóm các chế phẩm vô khuẩn. Tá dược và dược chất dùng cho thuốc mỡ tra mắt phải không bị phân hủy khi tiết khuẩn bằng nhiệt. Ngoài các yêu cầu của thuốc mỡ nói chung, thuốc mỡ tra mắt phải đạt các yêu cầu sau:

Thử vô khuẩn

Đạt yêu cầu Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7)

Các phân tử kim loại

Cách thử: Trừ trường hợp có chỉ dẫn riêng, lấy 10 tuýp thuốc, bóp hết thuốc chứa bên trong vào từng đĩa Petri riêng có đường kính 6 cm, đáy bằng, không có các vết xước và các phân tử lạ nhìn thấy được. Đậy các đĩa, đun nóng từ 80 °C đến 85 °C trong 2 h và để cho thuốc mỡ phân tán đồng đều. Làm nguội cho thuốc mỡ đông lại, lật ngược mỗi đĩa, đặt lên bàn soi của kính hiển vi thích hợp. Chiếu sáng từ trên xuống bằng một đèn chiếu đặt ở góc 45° so với mặt phẳng của bàn soi. Quan sát và đếm các phân tử kim loại sáng bóng, lớn hơn 50 µm ở bất kỳ kích thước nào. Không được có quá một tuýp trong 10 tuýp thuốc đem thử chứa nhiều hơn 8 phân tử và không được quá 50 phân tử tìm thấy trong 10 tuýp. Nếu chế phẩm không đạt ở lần thử thứ nhất, làm lại lần thử thứ hai với 20 tuýp thuốc khác. Mẫu thử được coi là đạt yêu cầu nếu không có quá 3 tuýp chứa quá 8 phân tử trong mỗi tuýp và tổng số không quá 150 phân tử trong 30 tuýp thử.

Giới hạn kích thước các phân tử

Trải một lượng nhỏ chế phẩm thành một lớp mỏng trên bàn soi của kính hiển vi, phủ phiến kính lên trên và soi. Không được có phân tử nào của thuốc có kích thước lớn hơn 75 µm.

Bảo quản

Trong lọ, tuýp có nắp hoặc nút kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Bao bì đựng thuốc mỡ tra mắt phải bền ở nhiệt độ tiết khuẩn và không ảnh hưởng tới chất lượng của thuốc.

Bột nhão

Bột nhão bôi da là các chế phẩm nửa rắn, chứa một tỷ lệ lớn dược chất rắn phân tán trong tá dược.

Kem

Kem bôi da là những chế phẩm thuộc hệ phân tán nhiều pha, bao gồm: Pha dầu, pha nước và chất nhũ hóa.

Kem N/D: Pha nội thân nước, pha ngoại (pha liên tục) thân dầu. Trong thành phần có các chất nhũ hóa tạo nhũ tương N/D như: Lanolin, este sorbitan (Span), monoglycerid và alcohol béo.

Kem D/N: Pha nội thân dầu, pha ngoại (pha liên tục) thân nước. Trong thành phần có các chất nhũ hóa tạo nhũ tương D/N như: Xà phòng kiềm hóa trị một (natri, kali),

xà phòng amin (mono, di và triethanolamin), alcohol béo sulfat, polysorbat (Tween), ether hoặc este của acid béo với polyethylen glycol.

Gel

Gel bôi da và niêm mạc là những chế phẩm thể chất mềm, sử dụng tá dược tạo gel thích hợp.

Gel thân dầu (oleogels): Trong thành phần sử dụng tá dược tạo gel, bao gồm dầu parafin phối hợp với tá dược thân dầu khác, có thêm keo silic, xà phòng nhôm hoặc xà phòng kẽm. Gel thân nước (hydrogels): Thành phần bao gồm nước, glycerin, propylen glycol, có thêm các tá dược tạo gel như polysacarid (tinh bột, tinh bột biến tính, acid alginic và natri alginat), dẫn chất cellulose, polymer của acid acrylic (carbomer, carbomer copolymer, carbomer interpolymer, methyl acrylat) và các chất vô cơ (magnesi - nhôm silicat).

1.13 THUỐC NANG

Capsulae

Định nghĩa

Thuốc nang là dạng thuốc uống chứa một hay nhiều dược chất trong vỏ nang với nhiều hình dạng và kích thước khác nhau. Vỏ nang được làm chủ yếu từ gelatin hoặc polyme như HPMC... Ngoài ra trong vỏ nang còn chứa các tá dược khác như chất hóa dẻo, chất màu, chất bảo quản...

Thuốc chứa trong nang có thể là dạng rắn (bột, cốm, pellet...) hay lỏng, nửa rắn (hỗn dịch, nhũ tương, bột nhão...).

Yêu cầu chất lượng chung

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Nếu không có các chỉ dẫn khác, yêu cầu này áp dụng cho các thuốc nang có chứa một hoặc nhiều dược chất, trong đó có các dược chất có hàm lượng dưới 2 mg hoặc dưới 2 % (kl/kl) so với khối lượng thuốc trong 1 nang. Đối với nang có từ 2 dược chất trở lên, chỉ thử độ đồng đều hàm lượng với thành phần nào có hàm lượng nhỏ như qui định ở trên.

Độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3)

Nếu phép thử độ đồng đều hàm lượng đã được tiến hành với tất cả các dược chất có trong nang thì không phải thử độ đồng đều khối lượng.

Định tính, định lượng và các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo qui định trong chuyên luận riêng.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Các thuốc nang có yêu cầu thử độ hòa tan sẽ có qui định cụ thể trong chuyên luận riêng. Không yêu cầu thử độ hòa tan đối với thuốc nang đã thử độ hòa tan.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nhiệt độ không quá 30 °C.

Thuốc nang cứng

Vỏ nang cứng gồm nắp nang và thân nang hình trụ lồng khít vào nhau bằng khớp trên vỏ nang hoặc được hàn kín sau khi đóng thuốc. Thuốc đóng trong nang thường ở dạng rắn (bột, hạt...). Quá trình chế tạo vỏ và đóng thuốc được thực hiện riêng.

Ngoài các yêu cầu chung của thuốc nang, thuốc nang cứng phải đạt các yêu cầu sau:

Độ rã (Phụ lục 11.6)

Nếu không có chỉ dẫn gì khác, dùng nước làm môi trường thử, thời gian rã phải trong vòng 30 min. Nếu thử trong môi trường nước không đạt, thay nước bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* hoặc *dịch dạ dày giả (TT)*. Nếu nang nổi trên mặt nước, có thể dùng đĩa khi thử.

Thuốc nang mềm

Thuốc nang mềm là một khối mềm chứa dược chất và tá dược đóng trong vỏ kín với nhiều hình dạng và kích cỡ khác nhau. Vỏ nang mềm làm bằng hỗn hợp gelatin, chất hóa dẻo, chất màu, chất bảo quản...

Thuốc đóng trong nang mềm thường ở dạng lỏng, dung dịch, hỗn dịch hay nhũ tương. Quá trình chế tạo vỏ và đóng thuốc được thực hiện đồng thời.

Thuốc nang mềm dùng để uống hoặc để đặt.

Ngoài các yêu cầu chung của thuốc nang, thuốc nang mềm phải đạt các yêu cầu sau:

Độ rã (Phụ lục 11.6)

Nếu không có chỉ dẫn gì khác, dùng nước làm môi trường thử, cho đĩa vào mỗi ống thử, thời gian rã phải trong vòng 30 min. Nếu thử trong môi trường nước không đạt, thay nước bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* hoặc *dịch dạ dày giả (TT)*.

Nếu dược chất có tương tác với đĩa, có thể thử không dùng đĩa.

Nếu nang không rã do dính vào đĩa, thử lại với 6 viên khác không dùng đĩa. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu cả 6 viên đều rã.

Thuốc nang tan trong ruột

Thuốc nang tan trong ruột là các nang cứng hay nang mềm có vỏ nang hoặc hạt đóng nang rã trong dịch ruột. Đối với các thuốc nang đóng hạt được bao tan ở ruột phải tiến hành thử độ hòa tan để kiểm tra sự giải phóng dược chất theo Phụ lục 11.4 và theo chuyên luận riêng.

Ngoài các yêu cầu chung của thuốc nang, thuốc nang tan trong ruột phải đáp ứng được các yêu cầu:

Độ rã

Đối với thuốc nang có vỏ nang bền với dịch dạ dày phải thử độ rã (Phụ lục 11.6). Dùng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* làm môi trường thử. Không dùng đĩa, nếu không có chỉ dẫn gì khác, vận hành thiết bị thử trong 2 h. Không có nang nào được rã hoặc nứt vỡ làm thuốc trong nang lọt ra ngoài.

Thay dung dịch acid bằng *dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (TT)*. Cho đĩa vào mỗi ống thử, vận hành thiết bị thử

trong 60 min. Kiểm tra từng nang, cả 6 nang phải rã hết. Nếu nang không rã do dính vào đĩa, thử lại với 6 viên khác không dùng đĩa. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu cả 6 viên đều rã.

Thuốc nang tác dụng kéo dài

Thuốc nang tác dụng kéo dài là thuốc nang cứng hay nang mềm, trong đó vỏ nang hay thuốc trong nang (hoặc cả 2) được bào chế để dược chất giải phóng kéo dài. Ngoài các yêu cầu chung của thuốc nang, thuốc nang tác dụng kéo dài phải thử độ hòa tan theo yêu cầu qui định trong chuyên luận riêng.

1.14 THUỐC NHỎ MẮT**Collyria****Định nghĩa**

Thuốc nhỏ mắt là dung dịch nước, dung dịch dầu hoặc hỗn dịch vô khuẩn của một hay nhiều hoạt chất, dùng để nhỏ vào mắt. Chế phẩm cũng có thể được bào chế dưới dạng khô (bột, bột đông khô, viên nén) vô khuẩn, được hòa tan hoặc phân tán vào một chất lỏng vô khuẩn thích hợp khi dùng.

Yêu cầu chung

Thuốc nhỏ mắt phải được pha chế - sản xuất trong điều kiện vô khuẩn. Các dụng cụ, thiết bị và đồ đựng dùng trong pha chế - sản xuất phải sạch và vô khuẩn.

Dung môi để pha chế thuốc nhỏ mắt thường là nước tinh khiết hoặc các dung dịch nước thích hợp hoặc là dầu thực vật trung tính đạt tiêu chuẩn để pha thuốc tiêm.

Trong thành phần của thuốc nhỏ mắt có thể có thêm các tá dược, để điều chỉnh độ đẳng trương, độ nhớt, điều chỉnh hay ổn định pH của chế phẩm, tăng độ tan và độ ổn định của hoạt chất, nhưng không được ảnh hưởng xấu đến tác dụng của thuốc và không gây kích ứng đối với mắt ở nồng độ sử dụng trong chế phẩm.

Những chế phẩm thuốc nhỏ mắt nước đóng nhiều liều trong một đơn vị đóng gói phải cho thêm chất sát khuẩn với nồng độ thích hợp, trừ khi tự chế phẩm có đủ tính chất sát khuẩn. Chất sát khuẩn phải không tương kỵ với các thành phần khác có trong chế phẩm và phải duy trì được hiệu quả sát khuẩn trong thời gian sử dụng chế phẩm kể từ lần mở nắp đầu tiên.

Không được thêm chất sát khuẩn hoặc chất chống oxy hóa vào các thuốc nhỏ mắt dùng cho phẫu thuật ở mắt. Các thuốc nhỏ mắt này phải pha chế - sản xuất trong điều kiện vô khuẩn và đóng gói một liều.

Không được cho thêm chất màu vào thuốc nhỏ mắt chỉ với mục đích nhuộm màu chế phẩm.

Đồ đựng thuốc nhỏ mắt nên có đủ độ trong cần thiết để kiểm tra được bằng mắt độ trong của dung dịch hay độ đồng nhất của hỗn dịch nhỏ mắt chứa trong đó. Đồ đựng thuốc nhỏ mắt phải vô khuẩn và không có tương tác về mặt vật lý hay hóa học với thuốc. Đồ đựng thuốc nhỏ mắt phải đáp ứng các yêu cầu nêu trong Phụ lục 17.3.3. Đồ đựng thuốc nhỏ mắt chứa nhiều liều phải có bộ phận nhỏ giọt

thích hợp, thể tích mỗi đơn vị đóng gói không nên vượt quá 10 ml.

Ghi nhãn: Nhãn thuốc nhỏ mắt phải ghi theo quy chế. Nhãn phải ghi tên chất sát khuẩn có trong chế phẩm. Đối với đơn vị đóng gói nhiều liều, trên nhãn phải ghi rõ thời hạn sử dụng tính từ khi thuốc được sử dụng lần đầu, sau thời gian đó thuốc còn lại phải bỏ đi, thường không quá 4 tuần, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Yêu cầu chất lượng

Độ trong (Thử theo Phụ lục 11.8. Phần B)

Dung dịch thuốc nhỏ mắt phải trong suốt, không có các tiểu phân quan sát được bằng mắt thường. Hỗn dịch nhỏ mắt có thể lắng đọng khi để yên nhưng phải dễ dàng phân tán đồng nhất khi lắc và phải duy trì được sự phân tán đồng nhất đó trong khi nhỏ thuốc để sử dụng đúng liều.

Kích thước tiểu phân (Thử theo Phụ lục 11.8. Phần A)

Nếu không có chỉ dẫn khác, thuốc nhỏ mắt dạng hỗn dịch phải đạt yêu cầu của phép thử sau: Lắc mạnh và chuyển một lượng chế phẩm tương đương với khoảng 10 µg pha rắn vào buồng đếm hoặc lên một phiến kính thích hợp và quan sát dưới kính hiển vi có độ phóng đại thích hợp. Không được có quá 20 tiểu phân có kích thước lớn hơn 25 µm và không có quá 2 tiểu phân có kích thước lớn hơn 50 µm, không có tiểu phân nào có kích thước lớn hơn 90 µm.

Thử vô khuẩn

Đạt yêu cầu Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Giới hạn cho phép về thể tích

+ 10 % thể tích ghi trên nhãn (Phụ lục 11.1).

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Thử theo quy định trong chuyên luận riêng.

Đối với dạng chế phẩm khô, dùng để pha thuốc nhỏ mắt trước khi dùng, sau khi pha phải đáp ứng các yêu cầu chất lượng của thuốc nhỏ mắt. Đối với chế phẩm đóng liều đơn phải đáp ứng các yêu cầu về phép thử độ đồng đều hàm lượng hoặc độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.2 hoặc 11.3), trừ khi có chỉ dẫn khác.

Đối với các dung dịch dùng để rửa mắt, ngâm mắt hoặc để thấm vào băng mắt, nhất thiết phải là các dung dịch đẳng trương với dịch nước mắt và phải đáp ứng các yêu cầu chất lượng của thuốc nhỏ mắt. Thuốc rửa mắt dùng trong phẫu thuật hoặc trong điều trị sơ cứu về mắt, không được chứa chất sát khuẩn, phải pha chế vô khuẩn và đóng gói một liều. Thuốc rửa mắt đóng nhiều liều phải có chất sát khuẩn ở nồng độ thích hợp và không đóng gói quá thể tích 200 ml cho một đơn vị đóng gói nhỏ nhất.

Nhãn thuốc theo quy định hiện hành và có ghi thời hạn sử dụng sau khi mở nắp.

1.15 THUỐC NHỎ MŨI VÀ THUỐC XỊT MŨI DẠNG LÔNG

Định nghĩa

Thuốc nhỏ mũi và thuốc xịt mũi dạng lỏng là các dung dịch, nhũ tương hay hỗn dịch dùng để nhỏ hoặc bơm xịt vào trong hốc mũi để gây tác dụng tại chỗ hay toàn thân. Thuốc nhỏ mũi thường được đóng vào lọ chứa đa liều có gắn bộ phận nhỏ giọt thích hợp. Thuốc xịt mũi dạng lỏng được đóng vào trong lọ chứa có gắn bộ phận phun hoặc đóng vào lọ dưới áp suất cao có hoặc không có van phân liều. Kích thước của các giọt thuốc khi phun ra phải cho phép thuốc bám được vào trong hốc mũi.

Phương pháp điều chế

Điều chế theo phương pháp thích hợp tùy theo thuốc là dung dịch, hỗn dịch hay nhũ tương.

Các chế phẩm có chất dẫn là nước thường phải đẳng trương và có thể cho thêm tá dược để điều chỉnh độ nhớt, điều chỉnh hay ổn định pH, để tăng tính tan của hoạt chất hay để ổn định chế phẩm.

Trong sản xuất, đóng gói, tồn trữ và phân phối, phải có những biện pháp thích hợp để đảm bảo yêu cầu về giới hạn vi sinh vật. Đối với các chế phẩm vô khuẩn, phải điều chế với các nguyên liệu và phương pháp thích hợp để đảm bảo tính vô khuẩn, tránh ô nhiễm và ngăn cản sự phát triển của các vi sinh vật.

Thuốc nhỏ mũi đóng trong lọ chứa đa liều và thuốc xịt mũi có sử dụng chất dẫn là nước, phải cho thêm chất bảo quản ở nồng độ thích hợp trừ trường hợp bản thân chế phẩm có tính sát khuẩn.

Yêu cầu chất lượng

Đạt yêu cầu chất lượng theo các chuyên luận riêng.

Chế phẩm không được gây kích ứng và gây ảnh hưởng đến chức năng của màng nhầy và hệ lông trong mũi.

Khi bảo quản, các chế phẩm dạng nhũ tương có thể có hiện tượng tách pha; dạng hỗn dịch có thể có hiện tượng lắng cặn xuống đáy lọ nhưng phải dễ dàng phân tán đều trở lại khi lắc để phân chia liều được chính xác.

Chế phẩm dạng hỗn dịch phải kiểm soát kích thước thích hợp của các tiểu phân tùy theo mục đích sử dụng.

Độ đựng thuốc nhỏ mũi phải đáp ứng các yêu cầu nêu trong Phụ lục 17.1 hoặc 17.3.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, thuốc nhỏ mũi được cung cấp dưới dạng đơn liều và các thuốc xịt mũi phân liều có tác động toàn thân, phải đáp ứng các yêu cầu của các thử nghiệm sau:

Độ đồng đều khối lượng

Thuốc nhỏ mũi đơn liều dạng dung dịch:

Cân riêng từng lượng thuốc được lấy cân thận ra từ 10 lọ và xác định khối lượng trung bình thuốc trong lọ. Không được có quá 2 đơn vị lệch hơn 10 % và không có đơn vị nào lệch hơn 20 % so với khối lượng trung bình của thuốc.

Thuốc xịt mũi phân liều dạng dung dịch:

Xịt bỏ liều đầu tiên, đợi ít nhất 5 s, xịt bỏ tiếp một lần nữa. Lặp lại quy trình này 3 lần nữa. Cân khối lượng của

lọ thuốc, xịt bỏ một liều và cân khối lượng còn lại của lọ thuốc. Tính chênh lệch giữa hai khối lượng. Lập lại quy trình như trên với 9 lọ thuốc xịt khác. Chế phẩm đạt yêu cầu của thử nghiệm nếu không có quá 2 giá trị lệch hơn 25 % và không có giá trị nào lệch hơn 35 % so với giá trị trung bình.

Độ đồng đều hàm lượng

Thuốc nhỏ mũi đơn liều dạng hỗn dịch hoặc nhũ tương phải đáp ứng thử nghiệm sau:

Lấy hết thuốc trong mỗi lọ ra và xác định hàm lượng riêng của thuốc trong từng lọ. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.2, phương pháp 1.

Độ đồng đều phân liều

Thuốc xịt mũi phân liều dạng hỗn dịch hay nhũ tương phải đáp ứng theo thử nghiệm sau:

Dùng một dụng cụ có khả năng giữ lại số lượng thuốc vừa phun ra khỏi bộ phận phun. Lắc lọ thuốc trong 5 s và xịt bỏ liều đầu tiên, đợi ít nhất 5 s, lắc trong 5 s và xịt bỏ tiếp một lần nữa. Lập lại quy trình này 3 lần nữa. Sau 2 s, xịt một liều thuốc vào trong dụng cụ hứng. Rửa dụng cụ hứng nhiều lần để thu hồi lại liều thuốc. Xác định hàm lượng của hoạt chất trong nước rửa. Lập lại quy trình như trên với 9 lọ thuốc khác. Nếu không có chỉ dẫn khác, chế phẩm đáp ứng thử nghiệm nếu không có quá một liều vượt ngoài giới hạn 75 % đến 125 % và không có giá trị nào vượt ngoài giới hạn 65 % đến 135 % so với giá trị trung bình của 10 liều (lấy từ 10 lọ). Nếu có 2 hoặc 3 giá trị vượt qua giới hạn 75 % đến 125 % nhưng vẫn nằm trong giới hạn 65 % đến 135 %, lập lại thử nghiệm với 20 lọ thuốc nữa. Chế phẩm đáp ứng thử nghiệm nếu không có quá 3 trong số 30 lọ vượt ra ngoài giới hạn 75 % đến 125 % và không có giá trị nào vượt ngoài giới hạn 65 % đến 135 % so với giá trị trung bình của 30 lọ.

Thế tích

+ 10 % thế tích ghi trên nhãn (Phụ lục 11.1).

Giới hạn nhiễm khuẩn

Đạt yêu cầu qui định trong Phụ lục 13.6.

Bảo quản

Đối với các thuốc vô khuẩn, bảo quản thuốc trong chai lọ vô khuẩn, kín, có niêm bảo đảm.

Các thuốc xịt mũi được đóng vào các lọ dưới áp suất cao phải được để nơi mát, xa nguồn nhiệt.

Nhãn thuốc theo qui định hiện hành và có ghi tên, nồng độ (hàm lượng) của chất bảo quản và thời hạn sử dụng sau khi mở nắp.

1.16 THUỐC NHỎ TAI VÀ THUỐC XỊT VÀO TAI

Định nghĩa

Thuốc nhỏ tai và thuốc xịt vào tai là các dung dịch, hỗn dịch hay nhũ tương của một hoặc nhiều dược chất trong các chất lỏng thích hợp (như nước, các glycol hoặc dầu

béo) để đưa vào trong hốc tai nhưng không được gây ra áp lực có hại lên màng nhĩ. Thuốc cũng có thể dùng bôi vào hốc tai nhờ một que bông được tẩm thuốc.

Thuốc nhỏ tai thường được đóng gói trong các lọ chứa đa liều làm bằng thủy tinh hay chất dẻo thích hợp có gắn hoặc kèm theo một bộ phận thích hợp để nhỏ giọt. Các thuốc xịt vào tai thường được đóng gói trong các lọ chứa đa liều gắn theo một bộ phận để phun thuốc. Các bộ phận này được thiết kế sao cho tránh sự gây nhiễm.

Phương pháp điều chế

Điều chế theo phương pháp thích hợp tùy theo thuốc là dung dịch, hỗn dịch hay nhũ tương.

Có thể cho thêm các tá dược để điều chỉnh độ đẳng trương, độ nhớt, điều chỉnh hay ổn định pH, tăng tính tan của dược chất hoặc ổn định chế phẩm. Các tá dược này không được làm giảm tác dụng trị liệu của thuốc hay gây độc tính hoặc gây kích ứng tại chỗ ở nồng độ sử dụng.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các thuốc nhỏ tai và thuốc xịt có chất dẫn là nước khi được đóng gói trong lọ chứa đa liều phải được cho thêm vào các chất bảo quản ở nồng độ thích hợp trừ khi bản thân chế phẩm có tính sát khuẩn.

Thuốc dùng để điều trị tai bị tổn thương, đặc biệt khi màng nhĩ bị thủng hay để sử dụng trước khi phẫu thuật, phải vô khuẩn, không được chứa các chất bảo quản và được cung cấp trong lọ chứa đơn liều. Khi đó thuốc được điều chế với các nguyên liệu và phương pháp thích hợp để đảm bảo tính vô khuẩn, tránh ô nhiễm và tránh sự phát triển của các vi sinh vật.

Yêu cầu chất lượng

Đạt yêu cầu chất lượng theo các chuyên luận riêng.

Khi bảo quản, chế phẩm dạng nhũ tương có thể có hiện tượng tách pha nhưng phải dễ dàng phân tán đều trở lại khi lắc.

Chế phẩm dạng hỗn dịch khi bảo quản có thể có hiện tượng lắng cặn nhưng phải dễ dàng phân tán đều trở lại khi lắc và duy trì tình trạng ổn định này đủ để cho phép phân liều chính xác. Có biện pháp kiểm soát để đảm bảo kích thước tiểu phân phù hợp tùy theo mục đích sử dụng.

Đồ đựng thuốc nhỏ tai phải đáp ứng các yêu cầu nêu trong Phụ lục 17.1 hoặc 17.3.

Độ đồng đều hàm lượng

Trừ khi có chỉ dẫn riêng, các chế phẩm đơn liều có hàm lượng được chất dưới 2 mg hay chiếm dưới 2 % khối lượng của đơn vị phân liều và các thuốc xịt phân liều phải đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.2 Phép thử độ đồng đều hàm lượng, phương pháp 1. Nếu thuốc có nhiều dược chất, yêu cầu này được áp dụng cho thành phần có các điều kiện như trên.

Độ đồng đều khối lượng

Các chế phẩm đơn liều phải đạt yêu cầu của Phụ lục 11.3 Phép thử độ đồng đều khối lượng. Nếu đã thử độ đồng đều hàm lượng của tất cả các dược chất thì không phải thử độ đồng đều khối lượng.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Đạt yêu cầu qui định trong Phụ lục 13.6.

Nếu có yêu cầu vô khuẩn, thuốc phải đạt các yêu cầu của thử nghiệm về *Thử vô khuẩn* (Phụ lục 13.7) và tính chất này phải được ghi trên nhãn thuốc.

Thể tích

+ 10 % thể tích ghi trên nhãn (Phụ lục 11.1).

Bảo quản

Đối với các thuốc vô khuẩn, bảo quản thuốc trong chai lọ vô khuẩn, kín.

Thuốc xịt được đóng gói trong các lọ chứa đóng dưới áp suất cao được bảo quản nơi mát, xa nguồn nhiệt.

Nhãn thuốc theo quy định hiện hành và có ghi tên của chất bảo quản và thời hạn sử dụng sau khi mở nắp (thường không quá 4 tuần trừ khi có chỉ dẫn khác).

1.17 THUỐC HÍT**Inhalationis****Định nghĩa**

Thuốc hít là dạng bào chế rắn hoặc lỏng, đóng gói kín, khi dùng thuốc sẽ bay hơi, thăng hoa trong không khí hoặc do khí đẩy tạo ra những hạt thuốc mịn phân tán trong khí để hít vào đường hô hấp, có tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân.

Thuốc hít chứa một hoặc nhiều hoạt chất hòa tan trong dung môi hoặc phân tán đều trong khối thuốc và các tá dược thích hợp như chất dẫn, chất bảo quản kháng khuẩn, chất ổn định,... Các tá dược phải đảm bảo không ảnh hưởng tới chức năng hoặc gây tổn thương, kích ứng niêm mạc đường hô hấp.

Phân loại

Theo trạng thái: Thuốc hít có thể dưới dạng lỏng hoặc rắn. **Dạng lỏng** như dung dịch tinh dầu dễ bay hơi hoặc dung dịch thuốc đóng trong bao bì chai, lọ được nạp khí để đẩy thuốc qua van kiểu khí dung hoặc dùng thuốc với dụng cụ thích hợp.

Dạng rắn là các bột để hít thường đóng dạng khí dung ở áp suất cao hoặc hít bởi các dụng cụ chuyên khoa mũi họng hoặc dạng khối rắn của hoạt chất dễ bay hơi, thăng hoa trong ống hít.

Theo dạng bào chế: Ở dạng bào chế hoàn chỉnh có thuốc khí dung để hít và ống hít.

Thuốc khí dung để hít: Dạng thuốc đóng gói dưới áp suất cao dùng qua đường hô hấp bằng cách hít vào miệng hoặc mũi. Hoạt chất trong thuốc có thể ở dạng dung dịch, hỗn dịch, hoặc nhũ tương. Nếu thuốc ở dạng hỗn dịch hoặc nhũ tương, cần lắc đều trước khi dùng. Thuốc có thể đóng gói với van phân liều hoặc không phân liều.

Tùy theo yêu cầu trị liệu mà hạt khí dung có độ mịn phù hợp. Riêng khí dung dùng để điều trị bệnh phổi có các hoạt chất kháng sinh, kháng viêm,... kích thước hạt phải nhỏ hơn 5 µm. Mặt khác, áp lực khí đẩy phải đảm bảo đưa thuốc tới được vị trí thuốc cần tác dụng, đồng thời phù hợp

với đặc điểm sinh lý đường hô hấp và an toàn cho người sử dụng.

Thuốc ống hít: Dùng cho các hoạt chất dễ bay hơi, hay thăng hoa thành khí: Tinh dầu bạc hà, camphor, menthol, eucalytol, v.v... hoặc hoạt chất được hòa tan, phân tán đều trong tá dược dầu sáp, dung môi và trộn hoặc thấm vào các vật liệu thích hợp tạo thành khối xốp, đặt trong ống để hít. Cấu tạo của ống hít gồm: Phần thân ống có dây kín, chứa khối thuốc xốp và phía trên để rỗng chứa thuốc ở trạng thái khí. Phần đầu trên của ống có hình dạng thích hợp và đục lỗ để hít qua mũi. Nắp bảo vệ để thuốc không thoát ra khỏi ống khi bảo quản.

Bảo quản: Cần bảo quản ống hít nơi khô, mát, tránh ánh sáng.

Các thuốc khác để xông hít:

Hộp chứa bột thuốc để hít: Hộp có ngăn chứa một liều thuốc ở dạng bột mịn và nối với một đầu để hít vào miệng. Hộp mang nhiều ngăn và có thể xoay các ngăn luân phiên cho mỗi lần sử dụng.

Nang thuốc để hít: Thuốc được cấp kèm theo một dụng cụ có bộ phận nghiền thuốc thành bột mịn để hít.

Dung dịch thuốc để xông hít: Thuốc được cấp để hít trên một máy hoặc dụng cụ phân tán thuốc thành thể hạt mịn trong khí để xông hít. Máy tạo hạt để hít từ dung dịch thuốc bằng rung động siêu âm hoặc kiểu máy nén khí qua đầu phun thuốc; máy xông hơi nước dùng nhiệt độ,... Ngoài ra, dụng cụ gây mê hồi sức cũng áp dụng kiểu trị liệu tương tự như thuốc hít.

Phương pháp sản xuất

Các dạng thuốc để xông hít nhất là thuốc hít theo đường hô hấp phải chọn lựa tá dược để phù hợp không gây kích ứng niêm mạc hô hấp, không gây nguy hiểm cho bệnh nhân. Các thuốc lỏng phải chọn pH trong khoảng 3,0 đến 8,5 vừa phù hợp sinh lý vừa giúp ổn định hoạt chất. Thuốc có chứa chất bảo quản kháng khuẩn phải chứng tỏ hiệu lực ổn định theo quy định.

Đồ đựng của thuốc hít phải được lựa chọn theo quy định chung.

Tiêu chuẩn chất lượng

Đạt yêu cầu chất lượng theo các chuyên luận riêng.

Khí dung để hít đóng dưới áp suất khí đẩy phải đáp ứng các yêu cầu chung của thuốc khí dung, theo Phụ lục 1.18. Các thuốc nếu bào chế để dùng kèm theo các y cụ để xông hít thuốc phải đáp ứng các quy định hiện hành về thuốc xông hít của ngành dược. Các y cụ để xông hít thuốc phải đáp ứng các quy định chung hiện hành về trang thiết bị y tế.

Nhãn thuốc

Nhãn thuốc theo quy định hiện hành.

Nhãn có các nội dung về liều lượng nếu ở dạng khí dung và các quy định khác theo từng chuyên luận riêng.

1.18 THUỐC KHÍ DUNG**Aerosolum**

Thuốc khí dung là dạng bào chế mà trong quá trình sử dụng, hoạt chất được phân tán thành những hạt nhỏ trong không

khí do thuốc được nén qua đầu phun bởi một luồng khí đẩy ở áp suất cao để tới vị trí tác dụng.

Thuốc khí dung có thể dùng ngoài da, tóc, mũi - họng, răng miệng hoặc tai,... và hay dùng để hít theo đường hô hấp có tác dụng tại chỗ hoặc tác dụng toàn thân.

Các dạng thuốc khí dung

Thuốc khí dung hoàn chỉnh: Dạng thuốc này là một hệ thống gồm: Thuốc, chai, lọ kín chứa thuốc có gắn đầu phun cùng với van và khí đẩy được nén ở áp suất thích hợp. Khi nhấn đầu phun, thuốc sẽ tự động đẩy ra khỏi đầu van. Van có thể là loại không phân liều, nhưng nếu cần thiết thuốc phải gắn van phân liều chính xác.

Thuốc khí dung khi đóng trong đồ đựng thường ở thể lỏng như: Dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương. Đồ đựng thuốc có thể là chai, lọ hoặc bình được chế tạo đặc biệt để có thể gắn kết với các bộ phận gồm ống dẫn thuốc, van, đầu phun và nắp đậy. Đồ đựng thuốc được chế bằng vật liệu thích hợp như thủy tinh, nhựa, kim loại hoặc phối hợp. Khí đẩy có chức năng nén thuốc qua đầu phun và lượng khí nén đóng trong thuốc khí dung phải đảm bảo đủ để đẩy hết liều lượng thuốc theo chỉ định. Khí đẩy thường dùng là hỗn hợp các loại khí như khí trơ carbonic (CO_2), nitrogen hoặc khí hydrocarbon và dẫn chất halogen của hydrocarbon. Hai nhóm sau thường dùng ở dạng khí nén hóa lỏng.

Thuốc khí dung hoàn chỉnh được sản xuất công nghiệp, tuy nhiên, kiểu đóng thuốc dưới áp lực cao của khí đẩy còn gặp ở một số chế phẩm không phải là thuốc khí dung như thuốc bột, thuốc lỏng để xoa da hoặc sirô thuốc và mỹ phẩm...

Thuốc khí dung kiểu piston: Thuốc này không nén sẵn khí đẩy như thuốc khí dung hoàn chỉnh, mà gắn van kiểu piston để người dùng tự bơm nén không khí để đẩy thuốc. Khi nhấn, piston hoạt động như van một chiều chỉ cho khí đi vào, sau vài lần ấn áp suất đạt tới mức nhất định, van mở cho thuốc phun ra. Tiếp tục nhấn piston, chu kỳ phun thuốc được lặp lại. Đây là một dạng thuốc khí dung chưa hoàn chỉnh.

Thuốc khí dung dùng quả bóp: Thuốc đựng trong đồ đựng riêng, khi dùng thuốc được cho vào một đầu phun có gắn quả bóp (bằng nhựa hoặc cao su). Khi bóp, không khí sẽ nén với áp lực đủ để đẩy thuốc ra khỏi đầu phun. Đầu phun có hình dạng khác nhau, tùy trường hợp cho thuốc qua miệng hoặc mũi...

Đầu phun này là dụng cụ tạo khí dung cho cá nhân hay được dùng trong bệnh viện bằng cách nối chung với máy nén khí trị liệu khí dung.

Ngoài các dạng bào chế trên, còn có thể dùng dụng cụ, thiết bị khác như máy rung động siêu âm, máy dùng điện thể tạo ra thuốc khí dung để xông hít.

Kỹ thuật và điều kiện sản xuất

Kỹ thuật sản xuất thuốc khí dung phải đảm bảo cho hoạt chất ổn định trong thời hạn bảo quản. Các hoạt chất kém ổn định: Oxytetracyclin, hydrocortison, streptomycin, rifampicin,... phải sản xuất ở trạng thái khí dung khô, trong

thành phần của thuốc không được chứa nước. Nếu hoạt chất ổn định với dung môi nước thì có thể bào chế thuốc ở thể dung dịch nhũ tương hoặc hỗn dịch.

Kích thước của các hạt mang hoạt chất trong thuốc khí dung phải đủ mịn và phân tán đều khi được đẩy ra khỏi đầu phun. Với khí dung trị bệnh phổi thường có hoạt chất kháng sinh, kháng viêm,... và kích thước hạt phải nhỏ hơn $5\text{ }\mu\text{m}$. Mặt khác, áp lực khí đẩy của chế phẩm phải đảm bảo đưa thuốc tới được bề mặt vị trí thuốc cần tác dụng, đồng thời phù hợp với đặc điểm sinh lý đường hô hấp và an toàn cho người sử dụng.

Thuốc khí dung phải được sản xuất trong điều kiện đảm bảo chất lượng chung và phù hợp với đường sử dụng thuốc; phải kiểm tra giới hạn vi sinh vật (Phụ lục 13.6 Thử giới hạn nhiễm khuẩn). Thuốc sử dụng cho vết thương phải vô khuẩn (Phụ lục 13.7 Thử vô khuẩn). Chất liệu của đồ đựng thuốc phải lựa chọn đúng quy định.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc thành phẩm

Đạt yêu cầu chất lượng theo các chuyên luận riêng.

Tiêu chuẩn áp dụng cho thuốc khí dung hoàn chỉnh gồm: Áp suất khí nén, cỡ hạt và phân bố cỡ hạt khi phun thuốc, khả năng phân liều của van, tốc độ phun. Đặc tính an toàn: Điểm bắt lửa của thuốc khi phun, khả năng chịu áp lực của bình, độ kín của bao bì.

Nếu dung môi dùng trong khí dung có chứa ethanol thì phải xây dựng tiêu chuẩn và phương pháp định lượng hàm lượng ethanol trong thuốc.

Thuốc thành phẩm phải đáp ứng các tiêu chuẩn chung về: Nồng độ, hàm lượng hoạt chất,...

Ghi nhãn theo quy định hiện hành và có tên các chất khí đẩy, các chất phụ.

Đồ đựng

Đồ đựng thuốc khí dung cần có độ bền vững không ảnh hưởng tới hoạt chất và các thành phần của thuốc, đồng thời phải an toàn cho sản xuất và sử dụng. Phải chịu được áp lực cao của khí đẩy. Vật liệu có thể bằng thủy tinh, kim loại, nhựa hoặc phối hợp các vật liệu này.

Đồ đựng bằng thủy tinh: Nên dùng loại trung tính và có thể được bọc nhựa dẻo ở mặt ngoài.

Đồ đựng bằng kim loại: Phải dùng loại không rỉ như nhôm, thiếc và có thể tráng các lớp vecni bảo vệ bề mặt trong của bình hay chai lọ nhất là bình bằng nhôm.

Đồ đựng bằng nhựa dẻo: Như polyethylen PE, polypropylen PP,...

Đồ đựng thuốc trước khi đưa vào quy trình sản xuất cần phải xử lý theo qui định. Riêng mặt trong của đồ đựng phải kiểm soát để giảm thiểu bụi, vi sinh vật theo yêu cầu và không chứa tạp chất bôi trơn khuôn đúc đồ đựng hoặc từ chất tẩy rửa.

Van và ống dẫn thuốc

Van giữ cho bình kín dưới áp suất cao và phun thuốc với lượng quy định. Có 2 loại van: Không phân liều và phân liều.

Van không phân liều: Van cho thuốc phun liên tục khi nhấn lên van. Thuốc sẽ phun những lượng phụ thuộc vào thời gian nhấn van, thường vài giây, song có thể kéo dài hơn nếu cần.

Van phân liều: Van chỉ phun những liều thuốc chính xác, không phun liên tục, mà theo từng liều. Liều thuốc thường tính theo thể tích thuốc lỏng tương đương với lượng hoạt chất đáp ứng yêu cầu trị liệu. Các van có thể được chế tạo để phun thuốc theo thể thẳng đứng hoặc dốc ngược bao bì để hít thuốc qua mũi hay miệng.

Ống nhúng: Là một ống nhỏ nhúng trong thuốc và nối với van. Ống nhúng có chiều dài phù hợp với chiều cao của bao bì và trạng thái tập hợp của thuốc. Đường kính trong của ống nhúng phải phù hợp với kích thước hạt và độ nhớt của thuốc. Ống nhúng và thân van thường xuyên tiếp xúc với thuốc nên ngoài đặc tính bền hóa lý, không độc, còn phải có bề mặt trong nhẵn, trơn, không bị đọng thuốc, nghẹt thuốc trong sử dụng. Nhựa polyethylen PE, polypropylen PP và nylon hay được dùng.

Đầu phun, nút bấm và nắp bảo vệ

Đầu phun là một ống dẫn thuốc có lỗ nhỏ với cấu tạo đặc biệt, gắn liền với van để đưa thuốc ra khỏi van. Đầu phun thuốc có thể theo thể thẳng đứng hay nằm ngang và có hình dạng, kích cỡ phù hợp với cơ quan đưa thuốc tới như miệng, mũi, tai, để hít hoặc dùng ngoài da.

Nút bấm là bộ phận gắn liền trong hệ thống van - đầu phun, khi ấn hay di chuyển vị trí sẽ đẩy van về vị trí mở cho thuốc phát ra khỏi đầu phun. Đầu phun và nút bấm thường được chế tạo liền một khối để dễ sử dụng, nhưng đầu phun cũng có thể tháo rời, khi dùng mới lắp.

Nắp bảo vệ có chức năng bảo vệ giữ đầu phun khỏi biến dạng và luôn sạch trong sử dụng.

Độ bền và độ an toàn sinh học của đồ đựng

Đồ đựng thuốc cần có độ bền vững không ảnh hưởng tới hoạt chất, đặc biệt không giải phóng những thành phần độc hại khi thuốc tiếp xúc với da, niêm mạc đường hô hấp. Các bộ phận của đồ đựng tiếp xúc trực tiếp với thuốc như: Chai, lọ hoặc ống dẫn thuốc, van bằng nhựa, vòng đệm bằng cao su hoặc bao bì có lớp tráng bảo vệ bên trong cần phải chọn lựa kỹ và có thử nghiệm đánh giá độ bền và độ an toàn sinh học. Các chất nhả ra từ cao su lưu hóa hoặc nhựa như các chất đa nhân thơm, nitrosamin, chất chống oxy hóa, các monome dẫn chất từ nhựa dẻo.

Vật liệu chế tạo đồ đựng có bộ phận tiếp xúc trực tiếp với thuốc cần đạt giới hạn các chất trên thông qua những thử nghiệm hóa học thích hợp.

Van và ống dẫn thuốc bằng nhựa phải có đánh giá về an toàn sinh học, tương tự đồ đựng thuốc tiêm (Phụ lục 17.3.2. Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm).

Khí đẩy

Chức năng: Khí đẩy là thành phần đặc trưng trong thuốc khí dung, chúng có có chức năng ép đẩy thuốc và tạo hệ phân tán mịn của thuốc qua đầu phun. Nhưng nhiều trường

hợp khí đẩy còn tham gia với vai trò như là dung môi hòa tan hoạt chất, tham gia vào hệ phân tán trong bào chế để hình thành hệ nhũ tương trong khí dung bột, như nhóm khí hóa lỏng. Khí đẩy có thể đóng sẵn nhưng cũng có thể nén vào khi dùng thuốc. Trong loại khí dung đóng sẵn khí đẩy, lượng khí đẩy được nén vào đồ đựng thuốc tương ứng với trạng thái áp suất dư, sao cho đảm bảo đẩy hết lượng thuốc đóng gói. Đa số thuốc khí dung đóng sẵn khí đẩy có áp suất ở khoảng 2 kg/cm² đến 7 kg/cm².

Các loại khí đẩy: Khí đẩy có thể ở trạng thái khí hoặc trạng thái lỏng (khí hóa lỏng). Khí đẩy dùng đơn giản nhất là không khí như trong trường hợp khí dung kiểu piston hoặc loại tương ứng, khí dùng khí mới được bơm vào theo chỉ dẫn. Với trường hợp khí đẩy đóng sẵn thường dùng hỗn hợp các loại khí như khí trơ, hydrocarbon và dẫn chất. Nhóm khí trơ: Khí carbonic (CO₂), nitrogen (N₂), nitơ oxyd (N₂O). Nhóm khí hóa lỏng: Hydrocarbon và dẫn chất halogenocarbon thường là dẫn chất của butan, pentan. Khí được chọn phải an toàn, phù hợp với thành phần của thuốc và phối hợp ở tỷ lệ thích hợp để đạt được đặc tính về áp suất hơi nén.

Phương pháp sản xuất

Tùy vào kiểu thuốc khí dung hoàn chỉnh hay không hoặc là thiết bị, dụng cụ cung cấp khí dung mà có phương pháp chế tạo phù hợp. Sau đây chỉ nêu phương pháp sản xuất thuốc khí dung hoàn chỉnh chứa khí đẩy ở áp suất cao. Ở dạng thuốc này có thể tiến hành theo một trong hai quy trình: Quy trình tiến hành ở nhiệt độ thường, nén khí đẩy ở áp suất cao và quy trình tiến hành ở nhiệt độ lạnh.

Quy trình tiến hành ở nhiệt độ thường, nén khí đẩy ở áp suất cao: Áp dụng được cho cả hai trạng thái của khí đẩy: Dạng khí hoặc khí hóa lỏng. Các công đoạn của quy trình này gồm: Chuẩn bị nguyên phụ liệu và chuẩn bị bao bì để đựng thuốc. Pha chế thuốc và đóng thuốc vào bao bì sạch. Đặt van và phụ tùng, gắn chặt chúng với bao bì cho kín. Đóng khí đẩy đến áp suất ấn định. Dán nhãn. Nhập kho, bảo quản chế phẩm.

Quy trình tiến hành ở nhiệt độ lạnh: Dùng riêng cho khí hóa lỏng. Tiến hành pha chế thuốc ở nhiệt độ thích hợp nhưng công đoạn đóng khí đẩy phải tiến hành ở nhiệt độ thấp, thường dưới 0 °C. Các công đoạn của quy trình này gồm: Chuẩn bị nguyên phụ liệu và chuẩn bị bao bì để đựng thuốc. Pha chế thuốc và đóng thuốc vào bao bì sạch. Đóng khí đẩy với lượng thích hợp theo phương pháp cân. Đặt van và phụ tùng, gắn chặt chúng với bao bì cho kín. Dán nhãn. Nhập kho, bảo quản chế phẩm.

Quá trình pha chế, sản xuất thuốc khí dung cần phải kiểm soát các thông số như khối lượng thuốc, lượng khí đẩy và áp suất, khả năng hoạt động của van, độ kín của bao bì,...

Nhãn thuốc

Nhãn thuốc khí dung thành phẩm phải có nội dung phù hợp với quy định hiện hành. Ngoài ra, nhãn cần có những lưu ý, cảnh báo riêng biệt cần thiết cho người sử dụng ở từng loại thuốc khí dung, chẳng hạn:

Thuốc khi dung không được phun trực tiếp vào mắt hoặc niêm mạc.

Thuốc khi dung dùng riêng để hít, khi hít phải thận trọng, phải thực hiện theo những chỉ dẫn của đơn thuốc hoặc hướng dẫn của thầy thuốc. Không nên tự dùng thuốc khi dung để hít nếu không được chỉ định vì có thể ngạt thở hoặc nguy hiểm đến tính mạng.

Thuốc khi dung là chế phẩm đóng gói khí nén ở áp suất cao. Tuyệt đối không để những loại thuốc này gần lửa hoặc để ở nơi nhiệt độ cao từ 50 °C trở lên. Không đốt, không để nén, không chọc vật nhọn vào thuốc.

Phải để thuốc khi dung xa tầm tay trẻ em.

Việc sản xuất các thuốc khi dung có sử dụng khí đẩy là các hydrocarbon hoặc dẫn chất halogenohydrocarbon, phải tuân thủ các quy định hiện hành.

1.19 THUỐC TIÊM, THUỐC TIÊM TRUYỀN

Inyecciones, infusiones

Định nghĩa

Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền là những chế phẩm thuốc vô khuẩn dùng để tiêm hoặc tiêm truyền vào cơ thể.

Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền được phân thành 3 loại:

- Thuốc tiêm (dung dịch, hỗn dịch hay nhũ tương).
- Thuốc tiêm truyền (dung dịch nước hay nhũ tương dầu trong nước).
- Bột pha tiêm hoặc dung dịch đậm đặc để pha thuốc tiêm hay thuốc tiêm truyền.

A. Quy định chung

Yêu cầu về pha chế thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền

Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền được pha chế - sản xuất bằng cách hòa tan, phân tán hoặc nhũ hóa dược chất và các tá dược vào một dung môi hoặc hỗn hợp dung môi hay chất dẫn thích hợp, trong điều kiện tuân thủ đầy đủ các yêu cầu về pha chế - sản xuất các chế phẩm thuốc vô khuẩn, để tránh nhiễm tạp và nhiễm vi sinh vật vào thuốc. Các thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền phải được tiệt khuẩn theo phương pháp quy định (Phụ lục 16.1). Trường hợp vô khuẩn bằng cách lọc thì phải sử dụng dụng cụ, thiết bị, đồ đựng đã tiệt khuẩn và pha chế trong điều kiện tuyệt đối vô khuẩn.

Quá trình pha chế một mẻ thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền từ khi pha thuốc, đóng thuốc, hàn kín và tiệt khuẩn cần hoàn thành càng nhanh càng tốt, thường trong vòng 12 h. Nếu không, phải bảo quản thuốc trong điều kiện vô khuẩn.

Thành phần

Dược chất phải là loại nguyên liệu đáp ứng yêu cầu dùng để pha thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền.

Dung môi thường dùng pha thuốc tiêm là nước cất để pha thuốc tiêm, dung môi hòa trộn với nước (ethanol, propylen glycol,...), dầu thực vật trung tính hoặc các dung môi thích hợp khác. Dung môi dùng trong thuốc tiêm phải đảm bảo an toàn và không ảnh hưởng đến hiệu lực điều trị ở thể tích tiêm.

Các tá dược: Tùy theo bản chất của dược chất, trong thành phần thuốc tiêm có thể thêm các chất để tăng cường, điều chỉnh pH, tăng độ tan, độ ổn định của dược chất, chất gây thẩm, nhũ hóa,... nhưng phải đảm bảo an toàn và không ảnh hưởng đến hiệu lực điều trị của thuốc ở nồng độ sử dụng trong chế phẩm.

Thuốc tiêm đóng nhiều liều trong một đơn vị đóng gói, thuốc tiêm không được tiệt khuẩn bằng nhiệt, sau khi đóng ống (lọ) phải cho thêm chất sát khuẩn với nồng độ thích hợp, trừ khi bản thân chế phẩm có đủ tính sát khuẩn cần thiết.

Không được cho chất sát khuẩn vào thuốc tiêm với liều trên 15 ml, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Không được cho chất sát khuẩn vào thuốc tiêm để tiêm vào nội sọ, màng cứng, dịch não tủy hoặc các tổ chức ở mắt, trừ khi có chỉ dẫn riêng. Các chế phẩm này phải được đóng gói dưới dạng đơn liều.

Không được cho chất màu vào thuốc tiêm với mục đích nhuộm màu chế phẩm.

Khi dược chất trong thuốc tiêm dễ bị oxy hóa có thể cho thêm các chất chống oxy hóa thích hợp và/hoặc đóng thuốc dưới dòng khí nitrogen hoặc khí trơ thích hợp.

Đồ đựng

Đồ đựng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền (chai, lọ, ống, túi...) được làm từ các nguyên liệu, sao cho đồ đựng đủ trong để cho phép kiểm tra được bằng mắt thuốc chứa bên trong, trừ trường hợp đặc biệt. Đồ đựng không được tương tác về vật lý hay hóa học với thuốc chứa trong nó. Đồ đựng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền phải đạt các chỉ tiêu chất lượng quy định trong các Phụ lục 17.1, mục 17.3.2.

Nút chai lọ thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền phải đạt các chỉ tiêu quy định trong Phụ lục 17.5.

Đồ đựng và nút chai lọ thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền phải được xử lý theo những quy trình thích hợp, đảm bảo sạch và vô khuẩn mới được dùng để đóng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền.

Ghi nhãn

Nhãn thuốc tiêm theo quy định hiện hành.

Nhãn không che kín đồ đựng để có thể kiểm tra được thuốc ở bên trong.

Nhãn thuốc cần có tên chế phẩm, nồng độ dược chất hoặc lượng dược chất trong một thể tích xác định đối với thuốc tiêm lỏng, hoặc lượng dược chất đối với thuốc tiêm bột, tên và nồng độ chất bảo quản (nếu có).

Đối với bột pha tiêm và dung dịch đậm đặc để pha thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền thì phải ghi rõ loại dung môi và lượng dung môi dùng để pha thuốc trước khi sử dụng, điều kiện bảo quản và thời gian sử dụng sau khi pha. Nếu có ống dung môi kèm theo thì trên ống phải có nhãn ghi rõ thành phần và thể tích dung môi.

B. Các loại thuốc tiêm, tiêm truyền**THUỐC TIÊM****Định nghĩa**

Thuốc tiêm là các dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương vô khuẩn, để tiêm vào cơ thể bằng các đường tiêm khác nhau. Đối với thuốc tiêm hỗn dịch, thông thường kích thước của phần lớn (trên 90 %) các tiểu phân được chất phải dưới 15 μm , không quá 10 % số tiểu phân kích thước 15 μm đến 20 μm và hầu như không có tiểu phân kích thước 20 μm đến 50 μm .

Yêu cầu chất lượng**Cảm quan**

Màu sắc: Không màu hoặc có màu của dược chất (theo chuyên luận riêng).

Trạng thái phân tán: Thuốc tiêm hỗn dịch có thể lắng cặn nhưng phải dễ dàng phân tán đồng nhất khi lắc và phải giữ được sự đồng nhất trong thời gian đủ để lấy đúng liều thuốc.

Thuốc tiêm nhũ tương phải không có bất kỳ biểu hiện nào của sự tách lớp.

Độ trong

Thuốc tiêm dạng dung dịch phải trong suốt và không có các tiểu phân không tan khi kiểm tra bằng mắt thường ở điều kiện quy định (Phụ lục 11.8, mục B) và phải đáp ứng các yêu cầu về số lượng và giới hạn kích thước các tiểu phân không quan sát được bằng mắt thường (Phụ lục 11.8, mục A).

Thể tích

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.1.

Thử vô khuẩn

Phải vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Nội độc tố vi khuẩn

Phép thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2) thực hiện trong những trường hợp có quy định trong chuyên luận riêng. Khi chuyên luận có quy định thử nội độc tố vi khuẩn thì không phải thử chất gây sốt, nếu không có chỉ dẫn khác.

Chất gây sốt

Không được có chất gây sốt (Phụ lục 13.4).

Độ đồng đều hàm lượng

Áp dụng đối với thuốc tiêm hỗn dịch đóng liều đơn có hàm lượng dược chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2 % so với khối lượng thuốc thì phải đáp ứng yêu cầu về độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2), trừ khi có chỉ dẫn riêng. Nếu chế phẩm có nhiều thành phần dược chất, yêu cầu này chỉ áp dụng cho thành phần dược chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2 % so với khối lượng thuốc. Yêu cầu này không áp dụng với thuốc tiêm chứa các vitamin và nguyên tố vi lượng.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

THUỐC TIÊM TRUYỀN**Định nghĩa**

Thuốc tiêm truyền là dung dịch nước hoặc nhũ tương dầu trong nước vô khuẩn, không có chất gây sốt, không chứa chất sát khuẩn, thường đẳng trương với máu, dùng để tiêm truyền tĩnh mạch với thể tích lớn và tốc độ chậm.

Đối với thuốc tiêm truyền dạng nhũ tương, thông thường đường kính của phần lớn (80 %) các giọt phân tán phải nhỏ hơn 0,5 μm và không có giọt có đường kính lớn hơn 5 μm , trừ khi có chỉ dẫn riêng.

Yêu cầu chất lượng

Thuốc tiêm truyền phải đạt các yêu cầu chất lượng đối với thuốc tiêm và các yêu cầu sau đây:

Độ trong

Các dung dịch tiêm truyền phải đạt quy định về độ trong của thuốc tiêm khi kiểm tra bằng mắt thường (Phụ lục 11.8, mục B) và phải đáp ứng các yêu cầu về số lượng và giới hạn kích thước các tiểu phân không quan sát được bằng mắt thường (Phụ lục 11.8, mục A).

Các nhũ tương tiêm truyền không được có dấu hiệu của sự tách lớp.

Thể tích

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.1.

Thử vô khuẩn

Phải vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Chất gây sốt

Không được có chất gây sốt (Phụ lục 13.4).

Chi không phải thử chất gây sốt nếu đã có quy định thử nội độc tố vi khuẩn, trừ những chỉ dẫn khác. Tiêm 10 ml cho mỗi kg thể trọng nếu không có chỉ dẫn khác.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

BỘT PHA TIÊM ĐỂ PHA THUỐC TIÊM HAY THUỐC TIÊM TRUYỀN**Định nghĩa**

Bột pha tiêm hay bột để pha thuốc tiêm (bao gồm cả các chế phẩm đông khô) để pha thuốc tiêm hay thuốc tiêm truyền là những chế phẩm vô khuẩn, phải pha với một thể tích quy định của một chất lỏng vô khuẩn thích hợp ngay trước khi dùng.

Yêu cầu chất lượng**Độ đồng đều khối lượng**

Bột để pha thuốc tiêm hay thuốc tiêm truyền phải thử độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3). Yêu cầu này không áp dụng với các chế phẩm đã thử độ đồng đều về hàm lượng với tất cả các dược chất.

Độ đồng đều hàm lượng

Bột để pha thuốc tiêm hay thuốc tiêm truyền có hàm lượng được chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2 % so với khối lượng thuốc hoặc có khối lượng thuốc bằng hay nhỏ hơn 40 mg thì phải đáp ứng yêu cầu độ đồng đều về hàm lượng (Phụ lục 11.2), trừ khi có chỉ dẫn riêng. Nếu chế phẩm có nhiều thành phần được chất, yêu cầu này chỉ áp dụng cho thành phần được chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2 % so với khối lượng thuốc. Yêu cầu này không áp dụng với thuốc tiêm chứa các vitamin và nguyên tố vi lượng.

Chất gây sốt - nội độc tố vi khuẩn

Sau khi pha, thuốc phải đáp ứng yêu cầu đối với thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

Sau khi pha, thuốc phải đáp ứng các yêu cầu chất lượng đối với thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền.

DUNG DỊCH ĐẬM ĐẶC ĐỂ PHA THUỐC TIÊM HAY THUỐC TIÊM TRUYỀN

Dung dịch đậm đặc để pha thuốc tiêm hay thuốc tiêm truyền là những chế phẩm vô khuẩn, phải pha với một thể tích quy định của một chất lỏng vô khuẩn thích hợp ngay trước khi dùng.

Yêu cầu chất lượng**Chất gây sốt - nội độc tố vi khuẩn**

Sau khi pha, thuốc phải đáp ứng yêu cầu đối với thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

Sau khi pha, thuốc phải đáp ứng các yêu cầu chất lượng đối với thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền.

1.20 THUỐC VIÊN NÉN**Tabellae****Định nghĩa**

Viên nén là dạng thuốc rắn, mỗi viên là một đơn vị phân liều, dùng để uống, nhai, ngậm, đặt hoặc hòa với nước để uống, để súc miệng, để rửa.... Viên nén chứa một hoặc nhiều dược chất, có thể thêm các tá dược độn, tá dược rã, tá dược dính, tá dược trơn, tá dược bao, tá dược màu... được nén thành khối hình trụ dẹt; tròn (caplet) hoặc các hình dạng khác. Viên có thể được bao.

Yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén**Tính chất**

Viên rắn, mặt viên nhẵn hoặc lồi, trên mặt có thể có rãnh, chữ hoặc ký hiệu, cạnh và thành viên lành lặn. Viên không bị gãy vỡ, bở vụn trong quá trình bảo quản, phân phối và vận chuyển.

Độ rã

Nếu không có chỉ dẫn gì khác, viên nén phải đạt yêu cầu về độ rã qui định, được thử theo Phụ lục 11.6 Phép thử độ rã của viên nén và nang.

Viên nén và viên bao đã thử độ hòa tan với tất cả các dược chất có trong thành phần thì không phải thử độ rã.

Độ đồng đều khối lượng

Thử theo Phụ lục 11.3 Phép thử độ đồng đều khối lượng. Viên nén và viên bao đã thử độ đồng đều về hàm lượng với tất cả các dược chất có trong thành phần thì không phải thử độ đồng đều khối lượng.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Nếu không có chỉ dẫn khác, viên nén có hàm lượng được chất dưới 2 mg hoặc dưới 2 % (kl/kl) phải thử độ đồng đều hàm lượng. Đối với viên nén có từ 2 dược chất trở lên, chỉ áp dụng yêu cầu này với thành phần có hàm lượng nhỏ như qui định ở trên.

Độ hòa tan

Yêu cầu được chỉ ra trong chuyên luận riêng. Phương pháp thử được ghi trong chuyên luận Phép thử độ hòa tan của dạng thuốc rắn phân liều (Phụ lục 11.4).

Định lượng và các yêu cầu kỹ thuật khác

Thử theo qui định trong chuyên luận riêng.

Bảo quản - ghi nhãn

Thuốc viên nén phải đựng trong bao bì kín, chống ẩm và chống va chạm cơ học.

Ghi nhãn theo qui định. Nếu là viên bao cần phải ghi rõ: Bao đường, bao phim hay bao tan trong ruột.

Viên nén không bao

Viên nén không bao gồm các loại viên điều chế bằng cách nén các hạt nhỏ của một dược chất hoặc nhiều dược chất thành viên nén một lớp hoặc viên nén nhiều lớp. Các tá dược cho thêm vào viên không được làm thay đổi hoặc hạn chế việc giải phóng dược chất trong dịch tiêu hóa.

Độ rã

Viên nén không bao phải đáp ứng yêu cầu về độ rã qui định trong chuyên luận Phép thử độ rã của viên nén và nang (Phụ lục 11.6). Dùng nước làm môi trường thử, cho đĩa vào mỗi ống thử, thời gian rã không được quá 15 min, nếu không có chỉ dẫn khác.

Nếu viên không đáp ứng được yêu cầu do viên bị dính vào đĩa thì thử lại với 6 viên khác, nhưng không cho đĩa vào ống. Viên nhai không phải thử độ rã.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén và theo chuyên luận riêng.

Viên sủi bọt

Viên sủi bọt là viên nén không bao, thường chứa tá dược sủi bọt gồm các acid hữu cơ và muối carbonat hoặc

hydrocarbonat, phản ứng khi có nước giải phóng khi carbon dioxyd. Viên được hòa tan hoặc phân tán trong nước trước khi dùng.

Độ rã

Cho một viên vào cốc chứa 200 ml nước ở 15 °C đến 25 °C, phải có nhiều bọt khí bay ra. Viên được coi là rã hết nếu hòa tan hoặc phân tán hết trong nước, không còn các hạt kết vón. Thử với 6 viên, chế phẩm đạt yêu cầu phép thử nếu mỗi viên rã trong vòng 5 min, trừ khi có các chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén và theo chuyên luận riêng.

Viên bao

Viên bao là viên nén được bao bằng một hay nhiều lớp của hỗn hợp các chất bao khác nhau như các chất nhựa tự nhiên hoặc tổng hợp, gồm, gelatin, chất bao không có hoạt tính và không tan, đường, chất hóa dẻo, chống dính, chất màu.... Tá được bao thường được điều chế dưới dạng dung dịch hay hỗn dịch trong dung môi hay dẫn chất thích hợp. Sau khi bao, dung môi phải được loại bỏ khỏi viên. Khi viên nén có lớp bao là màng polymer rất mỏng thì gọi là viên nén bao phim.

Tính chất

Viên bao có bề mặt nhẵn, có thể có màu, được đánh bóng. Khi bề viên có thể quan sát thấy lớp bao.

Độ rã

Viên bao phải đáp ứng yêu cầu về độ rã qui định trong chuyên luận Phép thử độ rã của viên nén và nang (Phụ lục 11.6). Dùng nước làm môi trường thử, cho đĩa vào mỗi ống thử. Nếu không có chỉ dẫn khác, viên bao phim phải rã trong 30 min, viên bao khác phải rã trong 60 min. Nếu có viên nào không rã thì thử lại với 6 viên khác, thay nước bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Nếu phép thử không đạt yêu cầu do viên bị dính vào đĩa thì thử lại với 6 viên khác không dùng đĩa. Viên nén nhai có bao không phải thử độ rã.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén và theo chuyên luận riêng.

Viên ngậm

Viên ngậm thường là viên nén không bao được điều chế để được chất giải phóng tại khoang miệng gây tác dụng tại chỗ hay hấp thu qua niêm mạc dưới lưỡi.

Độ rã

Viên ngậm phải rã trong vòng 4 h, thử theo chuyên luận Phép thử độ rã của viên nén và nang (Phụ lục 11.6). Nếu không có chỉ dẫn khác, dùng nước làm môi trường thử, cho đĩa vào mỗi ống thử.

Các yêu cầu kỹ thuật

Theo yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén và theo chuyên luận riêng.

Viên nén tan trong nước

Viên nén tan trong nước là viên nén không bao hoặc viên nén bao phim, được hòa tan trong nước trước khi dùng. Dung dịch sau khi hòa tan phải trong suốt hoặc hơi đục nhẹ.

Độ rã

Viên nén phải rã trong vòng 3 min, thử theo chuyên luận Phép thử độ rã của viên nén và nang (Phụ lục 11.6). Dùng môi trường nước ở 15 °C đến 25 °C để thử, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén và theo chuyên luận riêng.

Viên nén phân tán trong nước

Viên nén phân tán trong nước là viên nén không bao hoặc viên nén bao phim, được phân tán đồng đều trong nước tạo thành hỗn dịch đồng nhất trước khi dùng.

Độ rã

Theo yêu cầu của mục Viên nén tan trong nước.

Độ đồng đều phân tán

Cho 2 viên vào 100 ml nước, khuấy cho đến khi hoàn toàn phân tán. Độ phân tán đạt yêu cầu khi dung dịch phân tán chảy hết qua lỗ mắt rây có kích thước mắt rây 710 µm.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén và theo chuyên luận riêng.

Viên nén phân tán trong miệng

Viên nén phân tán trong miệng là viên nén không bao, khi đặt vào miệng phải phân tán nhanh trong nước bọt trước khi nuốt.

Độ rã

Viên nén phải rã trong 3 min, thử theo chuyên luận Phép thử độ rã của viên nén và viên nang (Phụ lục 11.6). Nếu không có chỉ dẫn khác, dùng nước làm môi trường thử, cho đĩa vào mỗi ống thử.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén và theo chuyên luận riêng.

Viên nén giải phóng biến đổi

Viên nén giải phóng biến đổi là viên nén không bao hay bao được bào chế với các tá được đặc biệt hoặc bằng phương pháp đặc biệt hoặc bằng cả hai cách, để thay đổi tốc độ, vị trí hoặc thời gian giải phóng dược chất.

Viên nén giải phóng biến đổi bao gồm viên giải phóng kéo dài, viên giải phóng muộn và viên giải phóng theo nhịp.

Độ hòa tan

Phải thử độ hòa tan theo chuyên luận riêng để chứng minh sự giải phóng được chất.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén và theo chuyên luận riêng.

Viên nén tan trong ruột

Viên nén tan trong ruột là viên nén giải phóng muôn, kháng dịch dạ dày và giải phóng được chất trong dịch ruột. Viên thường được bào chế từ cốm hoặc hạt được bao lớp bao kháng dịch dạ dày hoặc viên được bao lớp bao kháng dịch dạ dày.

Tính chất

Viên nén tan trong ruột phải đạt các tính chất chung của viên bao.

Độ hòa tan

Viên nén chứa cốm hoặc hạt đã được bao lớp bao kháng dịch dạ dày phải tiến hành thử độ hòa tan để kiểm tra sự giải phóng được chất theo Phụ lục 11.4 Phép thử độ hòa tan của dạng thuốc rắn phân liều và theo chuyên luận riêng.

Độ rã

Viên nén bao tan trong ruột nếu không thử độ hòa tan thì phải đáp ứng yêu cầu về độ rã qui định trong chuyên luận Phép thử độ rã của viên bao tan trong ruột (Phụ lục 11.7).

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén và theo chuyên luận riêng.

1.21 THUỐC BỌT Y TẾ***Musci medicati***

Thuốc bột là dạng thuốc lỏng đóng trong bao bì kín với khí đẩy ở áp suất cao thích hợp, trong đó có một lượng khí phân tán đều trong môi trường lỏng tạo bọt, khi dùng bột tự vỡ do khí thoát đi còn lại thuốc ở dạng mềm dễ bám dính. Thuốc bột y tế dùng để sát trùng da, niêm mạc, vết thương, trị bỏng,... hoặc vào việc thích hợp khác. Thuốc chứa một hoặc nhiều hoạt chất, thường gặp như menthol, tinh dầu tràm, clorocresol, hexetidin,... và các tá dược thích hợp như chất dẫn, chất sát trùng bảo quản, chất tạo nhũ, tạo bọt và chất ổn định. Các tá dược phải đảm bảo không ảnh hưởng tới chức năng hoặc gây tổn thương, kích ứng nơi dùng thuốc,... Thuốc bột được hình thành bởi sự phân tán khí trong môi trường lỏng chứa hoạt chất, tá dược và trạng thái bọt phải hình thành ổn định. Thuốc được đóng trong chai, lọ chứa với khí đẩy và có phụ tùng như van, nút bấm để đẩy thuốc ra khỏi bao bì khi sử dụng.

Phương pháp sản xuất

Thuốc bột được bào chế dưới dạng nhũ tương, thường là nhũ tương Dầu trong Nước, trong đó hoạt chất được hòa

tan vào một trong 2 pha tùy đặc tính thân nước hoặc thân dầu của chúng. Thuốc được đóng vào một bình chứa kiểu khí dung và đặt van, nút bấm phù hợp. Khí đẩy được nén vào bình với áp suất thích hợp, khí đẩy sẽ phân tán trong tương dầu của nhũ tương tạo ra bọt ở áp lực cao trong bình kín.

Khí đẩy thường dùng là khí hóa lỏng hydrocarbon và dẫn chất.

Tiêu chuẩn chất lượng

Đạt yêu cầu chất lượng theo các chuyên luận riêng.

Thuốc bột y tế dạng đóng khí đẩy dưới áp suất cao phải đáp ứng các yêu cầu chung của thuốc khí dung (Phụ lục 1.18). Nếu thuốc bột dùng trên vết thương, phải đạt yêu cầu vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Tiêu chuẩn riêng cho thuốc bột gồm: Tỷ trọng của thuốc, khả năng tạo bọt.

Xác định tỷ trọng tương đối của thuốc bột: Đặt chai (lọ) thuốc còn nguyên vẹn ở nhiệt độ 25 °C ít nhất trong 24 h. Lấy chai thuốc ra, cẩn thận không làm cho thuốc nóng lên, và gắn 1 ống cứng có đường kính trong 1 mm và chiều dài 70 mm đến 100 mm vào lỗ phun thuốc ở đầu bấm. Lắc chai để thuốc đồng nhất và bấm nút để bỏ lượng thuốc thoát ra ban đầu khoảng 5 ml đến 10 ml. Cân bi một đĩa đáy bằng có chiều cao khoảng 35 mm và dung tích khoảng 60 ml. Cho đầu ống chạm góc của đĩa và bấm cho thuốc chuyển vào đĩa, chuyển đầu ống xoay tròn trên khắp mặt đĩa cho bột thuốc phủ đều và cao hơn mặt đĩa. Dùng một phiến mỏng gạt cho bột bằng phẳng và vừa đúng thể tích của đĩa. Cân khối lượng thuốc (m_1). Tiếp theo cho một thể tích *mức cất* tương tự. Cân khối lượng nước (m_n).

Tỷ trọng tương đối của thuốc = m_1 / m_n

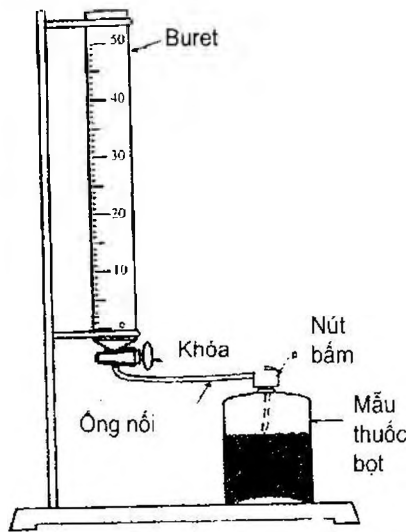
Tiến hành thí nghiệm 3 lần, lấy kết quả trung bình.

Kết quả mỗi lần thử không được lệch quá 20 % so với giá trị trung bình.

Khả năng tạo bọt của thuốc: Chuẩn bị dụng cụ (Hình 1.21) gồm: Một buret dung tích 50 ml, chia vạch đến khoảng 0,1 ml có đường kính trong 15 mm và khóa có lỗ thoát 4 mm. Gắn 1 ống dẫn bằng chất dẻo có đường kính trong 4 mm và chiều dài không quá 50 mm vào đầu ra của buret. Đặt chai (lọ) thuốc còn nguyên vẹn ở nhiệt độ 25 °C ít nhất trong 24 h. Lấy chai thuốc ra, cẩn thận không làm cho thuốc nóng lên. Lắc chai để thuốc đồng nhất và bấm nút để bỏ lượng thuốc thoát ra ban đầu khoảng 5 ml đến 10 ml. Gắn ống đã nối với buret vào lỗ phun thuốc ở đầu bấm. Bấm cho thuốc đi vào buret được 30 ml tính theo chiều cao của khối bọt cho một lần thử nghiệm. Khóa buret, đồng thời bấm đồng hồ và đọc thể tích khối bọt trên buret. Cứ mỗi 10 s đọc và ghi nhận thể tích tăng thêm đến khi khối bọt đạt thể tích cao nhất. Khi đọc, do bề mặt của khối bọt không phẳng, nên có thể đọc vạch cao nhất và vạch thấp nhất, cộng lại chia trung bình.

Tiến hành thí nghiệm 3 lần.

Kết quả: Không có lần nào cần quá 5 min để đạt được thể tích cao nhất.



Hình 1.21 - Dụng cụ xác định khả năng tạo bột của thuốc bột y tế

Nhãn thuốc

Theo quy định hiện hành.

1.22 RƯỢU THUỐC

Alcoholaturae

Định nghĩa

Rượu thuốc là dạng thuốc lỏng dùng để uống hay đôi khi dùng ngoài, được điều chế bằng cách ngâm dược liệu (thảo mộc hoặc động vật) trong rượu trắng hoặc ethanol loãng trong một thời gian nhất định (tùy theo quy định của từng công thức) rồi gạn hoặc lọc lấy dịch trong.

Rượu thuốc phải đáp ứng các yêu cầu sau đây:

Dược liệu: Được chế biến và chuẩn bị theo yêu cầu của từng công thức. Các vị thuốc là thảo mộc được chia nhỏ đến kích thước thích hợp. Dược liệu động vật có thể dùng tươi hay sấy khô, tán bột.

Phương pháp điều chế: Rượu thuốc có thể điều chế theo phương pháp thích hợp (ngâm hoặc chiết). Khi điều chế rượu thuốc từ thang thuốc, do thành phần dược liệu đa dạng, bản chất dược liệu khác nhau nên có thể phải chiết riêng một số dược liệu để chiết xuất được tối đa hoạt chất. Dung môi để ngâm thường dùng rượu trắng hoặc ethanol loãng. Tỷ lệ dung môi, hàm lượng ethanol, nhiệt độ ngâm, thời gian ngâm, tốc độ chiết theo yêu cầu quy định của từng công thức.

Yêu cầu chất lượng

Màu sắc: Theo yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng.

Cách tiến hành: Lấy ở 2 chai rượu trong mỗi lô sản xuất,

mỗi chai 5 ml, cho vào 2 ống nghiệm (thủy tinh không màu, đồng cỡ). Quan sát màu của hai ống ở ánh sáng ban ngày bằng cách nhìn ngang, màu sắc của hai ống phải như nhau và đúng như màu sắc đã quy định trong chuyên luận riêng. **Mùi vị:** Theo yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng. Rượu thuốc có thể có mùi thơm của dược liệu, có vị ngọt do thêm đường hoặc mật ong.

Độ trong và độ đồng nhất: Rượu thuốc phải trong, đồng nhất, không có cặn bã dược liệu và vật lạ.

Cách tiến hành: Quan sát toàn chai rượu, không được có vẩn đục. Hút 5 ml rượu thuốc ở vị trí cách đáy chai khoảng 2 cm, cho vào ống nghiệm (thủy tinh không màu, dung tích 10 ml đến 20 ml), quan sát ở ánh sáng ban ngày bằng cách nhìn ngang. Thuốc phải trong và đồng nhất. Nếu không đạt yêu cầu, thử lại lần thứ hai với một chai thuốc khác. Lần này không đạt thì lô thuốc coi như không đạt tiêu chuẩn.

Hàm lượng ethanol: Theo yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng. Xác định hàm lượng ethanol theo Phụ lục 10.12.

Tỷ trọng: Theo yêu cầu quy định trong chuyên luận. Xác định tỷ trọng theo Phụ lục 6.5.

Độ lắng cặn: Theo yêu cầu quy định trong từng chuyên luận.

Cách tiến hành: Quan sát toàn chai rượu (thể tích 500 ml, nếu không có qui định khác), nếu thấy có cặn thì để yên khoảng 48 h, sau đó mở nút và thận trọng dùng ống cao su hay ống nhựa làm xiphông, hút phần rượu ở phía trên, để còn lại 15 ml đến 20 ml (đối với rượu có thể tích cặn không quá 0,5 ml) hoặc 40 - 50 ml (đối với rượu có thể tích cặn trên 0,5 ml). Lắc cặn trong chai cho tan, rót hết sang ống đong 25 ml (chia độ 0,5 ml) hoặc 50 ml (chia độ 1 ml) có nút. Lấy phần rượu trong đã hút xiphông để tráng chai, đổ vào ống đong rồi thêm rượu thuốc vừa đủ 25 ml hoặc 50 ml. Để lắng 48 h, đọc kết quả trên vạch chia của ống đong. Mỗi loại rượu phải đạt được yêu cầu của tiêu chuẩn đề ra.

Sau khi đọc kết quả, nghiêng ống đong nhẹ để gạn lớp rượu ở trên, lấy lớp cặn ra bát sứ trắng để quan sát. Trong lớp cặn phải không được có bã dược liệu và vật lạ.

Cần sau khi sấy khô: Theo yêu cầu quy định trong từng chuyên luận. Tiến hành theo một trong hai phương pháp sau đây:

Phương pháp 1: Áp dụng với các rượu thuốc có chứa đường hoặc mật ong.

Lấy chính xác 50 ml chế phẩm vào cốc miệng rộng, bốc hơi đến khô trên cách thủy, chiết bằng ethanol (TT) bằng cách thêm vào cân lần lượt, 4 lần, mỗi lần 10 ml ethanol (TT), dùng thìa thủy tinh khuấy kỹ, lọc. Gộp các dịch lọc vào một chén sứ đã được xác định khối lượng, bay hơi trên cách thủy đến khô, sấy cân ở 105 °C trong 3 h, để nguội trong bình hút ẩm 30 min, cân. Xác định khối lượng cân thu được.

Phương pháp 2: Áp dụng với các rượu thuốc không chứa đường hoặc mật ong.

Lấy chính xác 50 ml chế phẩm vào một chén sứ đã được xác định khối lượng, bay hơi trên cách thủy đến khô, sấy cân ở 105 °C trong 3 h, để nguội trong bình hút ẩm 30 min, cân. Xác định khối lượng cân thu được.

Thể tích: Theo yêu cầu và cách thử ở Phụ lục 11.1.

Methanol (Nếu không có chỉ dẫn khác): Không quá 0,05 % (t/t) (Phụ lục 10.13).

Giới hạn nhiễm khuẩn: Rượu thuốc phải đạt yêu cầu về giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6).

Định tính, định lượng và các chỉ tiêu khác: Theo yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng.

Bảo quản

Trong đồ đựng thích hợp, đậy kín. Để ở nơi khô mát, tránh ánh sáng.

1.23 THUỐC THANG

Thuốc thang được cấu tạo từ các vị thuốc đã qua chế biến và phối hợp theo phương pháp của y học cổ truyền, bao gồm 2 dạng: Thuốc sắc và ngâm rượu. Với dạng sắc, thường được bào chế bằng cách đun sôi với nước sạch; dạng ngâm rượu, thường được ngâm với ethanol 30 % đến 40 %, trong thời gian thích hợp.

Đặc điểm của thuốc thang

Là dạng thuốc rất thông dụng, được dùng rộng rãi để phòng và điều trị nhiều chứng bệnh khác nhau, đối với các lứa tuổi, các mùa trong năm.

Để gia giảm theo triệu chứng của bệnh, do đó thường cho hiệu quả cao trong điều trị.

Được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Tuy vậy thuốc thang thường dùng cho từng người bệnh, bởi vậy, cũng gặp khó khăn nhất định trong bào chế.

Cấu tạo

Với thuốc thang dùng để uống thường được cấu tạo theo nguyên lý của y học cổ truyền; mỗi thang thuốc phải có đủ các thành phần: Quân, Thần, Tá, Sứ, với các công năng, chủ trị, cách dùng cụ thể của nó (cổ phương, tân phương). Đôi khi, những phương thuốc gia truyền, hoặc các phương thuốc trong dân gian, cũng không hoàn toàn theo nguyên tắc đó, nhưng phải đảm bảo tính an toàn và hiệu quả cao trong điều trị cho người bệnh.

Liều lượng của thuốc thang

Số vị trong thang, nhiều hay ít tùy theo từng thang, khối lượng của từng vị trong thang tùy theo tuổi, theo tình trạng của người bệnh (nếu là cổ phương thường được giữ nguyên số vị và khối lượng). Tuy nhiên, trong những điều kiện cụ thể có thể thay đổi cho phù hợp. Đối với các vị thuốc có tính độc, liều lượng phải thực hiện theo đúng với quy định hiện hành.

Yêu cầu chất lượng

Các vị thuốc trước khi phối hợp thành thang thuốc phải đạt yêu cầu chất lượng qui định trong từng chuyên luận riêng.

Độ đồng đều khối lượng: Thang thuốc phải đạt yêu cầu Phép thử độ đồng đều khối lượng như hướng dẫn trong chuyên luận Thuốc hoàn (Phụ lục 1.11. Bảng 1.11.3).

Giới hạn nhiễm khuẩn: Thuốc thang phải đạt yêu cầu về giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6).

Dụng cụ để sắc thuốc

Dụng cụ để sắc thuốc rất đa dạng, có thể dùng siêu đất, hoặc dụng cụ bằng thép không gỉ, không dùng các dụng cụ bằng gang, đồng, sắt. Hiện nay có nhiều loại dụng cụ sắc thuốc được đun nóng bằng điện, cần chú ý theo dõi để tránh ảnh hưởng đến chất lượng của thuốc.

Nước dùng để sắc thuốc

Nước dùng để sắc thuốc phải là nước sạch, dùng để uống được. Lượng nước đưa vào mỗi thang cần vừa đủ để hoạt chất có thể chiết xuất được. Tùy theo dung tích của dụng cụ sắc, mức nước thường cao hơn mặt thoáng của thuốc khoảng 2 cm.

Nhiệt độ và thời gian sắc thuốc

Nhiệt độ và thời gian sắc thuốc phụ thuộc vào tính chất của thang thuốc.

Nếu thang thuốc lấy khí là chính (chất bay hơi), trong thành phần chứa tinh dầu, và các chất bay hơi: Thuốc giải biểu, thuốc ôn trung..., lúc đầu thường dùng lửa to (vũ hỏa), để nhanh chóng nâng nhiệt độ của thuốc đến sôi, sau đó giảm độ lửa, duy trì ở 70 °C đến 80 °C trong thời gian 10 min đến 15 min. Nếu thang thuốc lấy vị là chính (thuốc bổ, thuốc thanh nhiệt...), có thể đun sôi 1 h đến 2 h. Tuy nhiên trên thực tế, trong một thang thuốc, thường bao gồm cả vị thuốc lấy khí và lấy vị, do đó trong quá trình sắc thuốc cần chú ý duy trì nhiệt độ và thời gian thích hợp.

Nhiên liệu dùng sắc thuốc

Nhiên liệu sắc thuốc rất đa dạng, có thể dùng củi, rơm, rạ..., song tránh dùng củi khi cháy cho chất độc hoặc có mùi khó chịu; có thể dùng than khi đã cháy hồng để tránh mùi khí than; hiện nay còn dùng điện, dùng khí đốt. Cần chú ý rằng, với nguồn nhiên liệu khác nhau thì nhiệt lượng cung cấp sẽ khác nhau, do đó thời gian sắc thuốc nên tính từ lúc sôi và cần theo dõi để tránh bị cháy.

Cách uống thuốc

Tùy theo tính chất của bệnh và tính chất của thang thuốc mà cách uống thuốc có khác nhau. Các bệnh thuộc thể hàn: cảm mạo phong hàn, trúng hàn... tính chất của thang thuốc thường ôn, nhiệt, cần uống khi còn nóng. Các bệnh thể nhiệt, tính chất của thang thuốc thường hàn, lương, thường uống nguội.

Các thang thuốc mang tính chất tả (tả hạ, thanh nhiệt...), thường uống lúc đói. Tuy nhiên, nếu đói quá dễ cồn cào, buồn nôn, do đó cần ăn một chút ít để tránh cồn ruột.

Các thang thuốc mang tính chất bổ (bổ khí, huyết, âm, dương), thường uống sau khi ăn 1,5 h đến 2 h.

Kiểm kê khi dùng thuốc thang

Khi dùng thuốc thang, cũng kiểm kê theo nguyên tắc chung của y học cổ truyền. Nếu uống thuốc mang tính ôn nhiệt, cần kiêng các thức ăn sống lạnh: ốc, rau giền... Nếu uống thuốc mang tính hàn lương, cần kiêng các thức ăn cay nóng và kích thích: ớt, rượu, hạt tiêu... Một số vị thuốc kiêng đặc biệt: miết giáp kỵ rau giền, hành kỵ mật ong, kinh

giới kỵ thịt gà... Ngoài ra cần chú ý đến một số thang thuốc có các vị có tính độc, phải kiêng cho phụ nữ có thai, hoặc sau khi đẻ, hoặc trẻ em dưới 15 tuổi: phụ tử chế, quế chi, cà độc dược...

Lưu ý khi dùng thuốc thang

Để phát huy được hiệu quả của thuốc thang, người ghi đơn cần chú ý:

Không ghi các vị thuốc mang tính chất tương kỵ.

Ghi các vị thuốc cần sắc sau, để người cân thuốc có thể dễ dàng.

Để có thể phối hợp hài hòa giữa các lần sắc thuốc: Lần 1, đun sôi (kể từ lúc sôi) 20 min đến 30 min; lần 2, đun sôi 40 min đến 1 h; lần 3, đun sôi 1 h. Dịch thuốc sắc của mỗi lần, lấy khoảng 1 bát (100 ml). Có thể uống riêng từng lần; hoặc uống riêng nước lần 1, nước lần 2 và 3 trộn đều chia đôi, uống 2 lần nữa; hoặc trộn đều cả 3 lần sắc, rồi chia 3 lần uống.

1.24 CHÈ THUỐC

Định nghĩa

Là dạng thuốc rắn được bào chế từ hoa, lá hoặc bột thô được liệu và các tá dược thích hợp dưới dạng gói hay bánh nhỏ. Khi dùng, đem hãm với nước sôi trong khoảng thời gian thích hợp để uống.

Phương pháp bào chế

Chè gói: Được bào chế chủ yếu từ các dược liệu là hoa lá mỏng manh. Dược liệu được sao nhỏ lửa hay sấy nhẹ (dưới 80 °C) đến khô rồi vò thành mảnh nhỏ, xát qua sàng (rây) có cỡ mắt rây 2 mm đến 5 mm. Các dược liệu có cấu tạo rắn chắc nếu có ở tỉ lệ thích hợp, thường được nghiền thành bột thô hoặc bào chế thành cao lỏng để phun vào chè trong khi sấy. Trộn đều dược liệu theo tỉ lệ trong công thức rồi đóng túi theo khối lượng quy định (nếu có cao lỏng thì phun vào chè, tiếp tục sấy khô rồi đóng gói). Túi đựng chè có thể là túi giấy thường, túi giấy lọc hay túi PE. Việc đóng gói túi có thể thực hiện bằng các loại máy đóng túi tự động. Túi chè cần được đóng kín, hạn chế sự hút ẩm trở lại trong quá trình bảo quản.

Chè bánh: Thường được bào chế từ các dược liệu có cấu tạo rắn chắc như thân, cành, rễ,... Dược liệu được chế biến, sấy khô rồi nghiền thành bột thô qua rây có số rây 1000 đến 2000. Thêm tá dược dính thích hợp tạo thành khối ẩm (hồ tinh bột, sirô, cao đặc, bột đường,...) rồi lèn hay nén thành bánh theo khuôn. Chè bánh sau khi tháo khỏi khuôn đưa sấy đến độ ẩm quy định rồi đóng gói thích hợp.

Tiêu chuẩn chất lượng

Phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận riêng và các qui định dưới đây:

Độ ẩm

Chè gói: Độ ẩm không được quá 10 % (Phụ lục 9.6), nếu không có chỉ dẫn khác.

Chè bánh: Độ ẩm không được vượt quá 7 % (Phụ lục 9.6), nếu không có chỉ dẫn khác.

Độ đồng đều khối lượng

Cân riêng biệt 10 đơn vị đóng gói, xác định khối lượng trung bình. So sánh khối lượng từng đơn vị với khối lượng trung bình. Chênh lệch khối lượng phải nằm trong giới hạn sau:

Khối lượng trung bình	Giới hạn chênh lệch cho phép (%)
Tới 2 g	15
Trên 2 g đến 5 g	12
Trên 5 g đến 10 g	10
Trên 10 g đến 20 g	6
Trên 20 g đến 40 g	5
Trên 40 g	4

Giới hạn nhiễm khuẩn: Chè thuốc phải đạt yêu cầu về giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6).

1.25 DUNG DỊCH RỬA VẾT THƯƠNG

Định nghĩa

Dung dịch rửa vết thương là những dung dịch nước vô khuẩn với dung tích lớn, được sử dụng để rửa các khoang cơ thể, các vết thương hở và bề mặt tiếp xúc trong quá trình phẫu thuật.

Sản xuất

Dung dịch rửa vết thương được điều chế bằng cách hòa tan một hoặc nhiều dược chất, chất điện giải và những chất có tính thẩm thấu trong nước để pha thuốc tiêm hoặc chỉ riêng là nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải được dán nhãn là Dung dịch rửa vết thương. Các dung dịch này thường được điều chỉnh đạt độ đẳng trương đối với máu.

Dung dịch rửa vết thương được đóng gói đơn liều trong các đồ đựng. Đồ đựng và nút phải đáp ứng các quy định của Đồ đựng dùng cho chế phẩm thuốc tiêm (Phụ lục 17.1; 17.3.2), nhưng bộ phận thoát dung dịch của đồ đựng này phải không được tương thích với bộ dây truyền dịch. Không cho phép dùng bộ dây truyền dịch để dẫn truyền Dung dịch rửa vết thương khi sử dụng.

Những nguyên liệu được dùng và các phương pháp áp dụng trong quá trình sản xuất Dung dịch rửa vết thương phải đảm bảo tính vô khuẩn và ngăn ngừa sự xâm nhập của các chất gây ô nhiễm cũng như sự phát triển của vi sinh vật (Phụ lục 16.1).

Trong quá trình đóng gói phải đảm bảo một lượng nhỏ chế phẩm có thể lấy ra được từ đồ đựng.

Yêu cầu chất lượng

Kiểm tra trong điều kiện ánh sáng thích hợp, Dung dịch rửa vết thương phải trong và không có các tiểu phân.

Yêu cầu về tính chất, pH, định tính, định lượng, sai số thể tích và các yêu cầu kỹ thuật khác
Theo quy định trong chuyên luận riêng.

Thử vô khuẩn

Phải vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Nội độc tố vi khuẩn

Dưới 0,5 EU/ml chế phẩm (Phụ lục 13.2).

Chất gây sốt

Những chế phẩm không kiểm tra nội độc tố vi khuẩn phải đáp ứng phép thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4), với liều tiêm 10 ml chế phẩm/kilôgam khối lượng cơ thể của thỏ, trừ những chỉ dẫn khác.

Ghi nhãn và bảo quản

Theo quy định hiện hành và ghi rõ:

Chế phẩm không được sử dụng để tiêm.

Chế phẩm chỉ được phép dùng một lần và toàn bộ phần thuốc còn lại phải loại bỏ.

Bảo quản nơi khô mát.

Chế phẩm thường dùng

Dung dịch rửa vết thương clorhexidin.

Dung dịch rửa vết thương glucose.

Dung dịch rửa vết thương glycin.

Dung dịch rửa vết thương natri clorid.

Dung dịch rửa vết thương natri citrat.

1.26 YÊU CẦU CHUNG ĐỐI VỚI CÁC CHẾ PHẨM PROBIOTIC

Probiotic được sản xuất bằng cách nuôi cấy và gặt vi khuẩn, có nguồn gốc từ hệ vi sinh vật thông thường có trong cơ thể người hoặc từ vi khuẩn vô hại có tác dụng tăng cường sự phát triển và hoạt động của hệ vi khuẩn đường ruột, sau đó trộn với chất phụ gia phù hợp và làm khô. Probiotic được dùng để phòng và điều trị bệnh hay các triệu chứng bệnh liên quan do sự thiếu vi khuẩn gây ra. Probiotic được cấu thành từ vi khuẩn sống không có hại và tình trạng sống của vi khuẩn phải tiếp tục được duy trì ổn định trong suốt quá trình sản xuất, bảo quản và sử dụng. Chế phẩm đơn thành phần là chế phẩm chỉ chứa một loài vi khuẩn. Chế phẩm đa thành phần là chế phẩm chứa nhiều loài vi khuẩn. Dựa theo đường dùng và phương pháp sử dụng khác nhau, probiotic được sản xuất dưới dạng viên nén, viên nang, cốm, bột hay các dạng bào chế khác.

Yêu cầu cơ bản

Phương pháp và qui trình sản xuất probiotic cần đảm bảo đủ lượng vi khuẩn còn sống trong thành phẩm cuối cùng, đồng thời đảm bảo độ ổn định của thành phẩm và ngăn ngừa được sự tạp nhiễm.

Sản xuất

Chủng vi khuẩn dùng trong sản xuất

Tên và nguồn gốc

Chủng vi khuẩn dùng trong sản xuất được phân lập từ hệ vi sinh vật thông thường trong cơ thể người hoặc từ vi khuẩn vô hại, không độc có tác dụng tăng cường sự phát triển và hoạt động của hệ vi khuẩn đường ruột. Qui trình phân lập và cấy truyền chủng cần được ghi rõ trong hồ sơ, đặc tính sinh hóa và đặc tính gen của vi khuẩn phải ổn định. Chủng phải có khả năng duy trì tình trạng sống ổn định, độ an toàn và thời hạn sử dụng chủng vi khuẩn phải được khẳng định bằng các nghiên cứu tại phòng thí nghiệm hay thử nghiệm lâm sàng.

Thiết lập hệ thống chủng

Giống sản xuất cần phải được thiết lập thành hệ thống chủng giống. Chủng vi khuẩn được đông khô và bảo quản ở nhiệt độ thích hợp. Cần phải hạn chế số lần cấy truyền chủng, số lần cấy truyền từ chủng gốc không quá 10 lần, số lần cấy truyền từ chủng làm việc không quá 5 lần.

Kiểm tra chủng vi khuẩn

Việc phân loại và định tính chi, loài, kiểu của chủng có thể được tiến hành theo tài liệu *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* và *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, bao gồm việc kiểm tra hình thái học, sự phát triển, đặc tính sinh hóa của chủng vi khuẩn. Đối với chủng gốc thì cần kiểm tra đặc tính gen và độ nhạy cảm với kháng sinh.

Kiểm tra chủng vi khuẩn đông khô:

(1) Đặc điểm khuẩn lạc và hình thái tế bào vi khuẩn dưới kính hiển vi

Nuôi cấy chủng vi khuẩn trong môi trường dinh dưỡng phù hợp trong điều kiện hiếu khí và kỵ khí một cách riêng rẽ. Quan sát hình dáng, kích thước, bề mặt, mép, độ trong đục, màu sắc và độ bóng của một khuẩn lạc riêng lẻ trên đĩa môi trường thạch. Quan sát khả năng phát triển trong điều kiện nhiệt độ, pH hoặc nồng độ natri clorid khác nhau. Tiến hành nhuộm Gram và quan sát dưới kính hiển vi kết quả phản ứng nhuộm Gram bao gồm hình dáng, kích thước, cách sắp xếp của tế bào vi khuẩn. Nếu vi khuẩn có bào tử, cần tiến hành quan sát hình dáng, kích thước và vị trí của bào tử (có thể dùng phương pháp nhuộm bào tử). Hình thái khuẩn lạc và phản ứng nhuộm Gram của vi khuẩn phải giống với kết quả thu được từ giống gốc.

(2) Phản ứng sinh hóa

Sử dụng môi trường nuôi cấy và phương pháp thử phù hợp với chủng vi khuẩn. Phản ứng sinh hóa của vi khuẩn phải giống với kết quả thu được từ giống gốc.

(3) Thử độc tính

Thử độc tính trên động vật nhằm phát hiện liệu vi khuẩn có chứa độc tính ảnh hưởng đến sự an toàn của người hay không.

Tiêm phúc mạc cho 5 chuột nhắt có khối lượng mỗi chuột từ 18 g đến 22 g, mỗi con 0,3 ml hỗn dịch chủng vi khuẩn thuần khiết (nồng độ không dưới 1×10^9 CFU/0,3 ml), quan sát chuột trong 3 ngày liên tiếp. Phép thử đạt yêu cầu nếu

các chuột đều khỏe mạnh và tăng cân trong 3 ngày theo dõi. Có thể tiến hành phép thử bằng cách cho 5 chuột nhất uống mỗi con 0,5 ml hỗn dịch chủng vi khuẩn thuần khiết (nồng độ không dưới 1×10^9 CFU/0,5 ml) trong 3 ngày liên tiếp. Phép thử đạt yêu cầu nếu các chuột đều khỏe mạnh và tăng cân trong 7 ngày theo dõi.

Kiểm tra chủng vi khuẩn gốc, trừ khi có chỉ dẫn riêng:

(1) Xác định sản phẩm chuyển hóa - acid béo

Tiến hành theo Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2) hoặc phương pháp thử phù hợp khác, kết quả xác định acid béo của chủng vi khuẩn gốc phải tương đồng với kết quả thu được trên chủng vi khuẩn chuẩn.

(2) Phân tích đặc tính về ADN

Chủng vi khuẩn phải đáp ứng nồng độ mol % G+C khi xác định trên ADN vi khuẩn hoặc xác định bằng phương pháp thử phù hợp khác. Kết quả xác định nồng độ G+C của của chủng vi khuẩn gốc phải tương đồng với kết quả thu được trên chủng vi khuẩn chuẩn.

(3) Độ nhạy cảm với kháng sinh

Chủng vi khuẩn phải đáp ứng yêu cầu khi thử bằng phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch hoặc phương pháp thử phù hợp khác. Kết quả thu được trên chủng vi khuẩn gốc phải tương đồng với kết quả thu được trên chủng vi khuẩn chuẩn.

(4) Độ ổn định

Cấy truyền 30 lần chủng vi khuẩn vào môi trường dinh dưỡng phù hợp. Sử dụng chủng vi khuẩn ở lần cấy truyền thứ 30 để tiến hành các phép thử qui định trên. Tất cả các kết quả thu được trên chủng vi khuẩn phải tương đồng với kết quả thu được trên chủng vi khuẩn gốc.

Bảo quản chủng vi khuẩn

Chủng vi khuẩn giống và gốc phải được đông khô và bảo quản dưới 8 °C. Chủng vi khuẩn sản xuất có thể được bảo quản ở nhiệt độ phù hợp.

Sản xuất bán thành phẩm

Sản xuất bán thành phẩm bao gồm quá trình chuẩn bị hỗn dịch chủng vi khuẩn, nuôi cấy vi khuẩn bằng phương pháp lên men, gặt tế bào vi khuẩn (hoặc gặt bào tử), làm khô. Nếu sản xuất chế phẩm probiotic đa thành phần thì phải sản xuất bán thành phẩm của từng vi khuẩn một cách riêng biệt tương tự trên.

Chủng vi khuẩn sản xuất dùng cho sản xuất bán thành phẩm

Cây chủng vi khuẩn sản xuất sang môi trường dinh dưỡng phù hợp để vi khuẩn nhân lên về mặt số lượng. Cần kiểm tra chủng vi khuẩn sau khi đã được nhân về số lượng bằng phản ứng nhuộm Gram. Kết quả phản ứng nhuộm Gram, hình dạng của tế bào vi khuẩn phải đồng nhất và phải tương đồng với kết quả thu được trên chủng vi khuẩn gốc. Quá trình nhân số lượng vi khuẩn phải đảm bảo không tạp nhiễm. Số lần cấy truyền từ chủng vi khuẩn sản xuất phải tuân theo qui định.

Môi trường nuôi cấy dùng cho sản xuất

Cần lựa chọn môi trường nuôi cấy phù hợp cho quá trình sản xuất.

Nuôi cấy

Nên sử dụng môi trường dạng lỏng. Cây chủng vi khuẩn vào môi trường dinh dưỡng trong nồi lên men và nuôi cấy

ở điều kiện phù hợp (điều kiện hiếu khí hoặc kỵ khí, nhiệt độ, thời gian). Cần lấy mẫu để kiểm tra nhuộm Gram và kiểm tra tính chất bắt màu Gram dưới kính hiển vi, giá trị pH trong quá trình nuôi cấy. Đối với chủng có bào tử, cần xác định tốc độ hình thành bào tử. Cần lấy mẫu để kiểm tra độ tinh khiết của vi khuẩn khi kết thúc quá trình nuôi cấy. Nếu thấy có sự tạp nhiễm, cần hủy ngay lô chủng sản xuất đó.

Đối với việc sản xuất chế phẩm probiotic đa thành phần, cần nuôi cấy riêng biệt các chủng vi khuẩn theo qui trình trên để thu được các bán thành phẩm đơn thành phần.

Gặt và sản xuất bột bán thành phẩm

Gặt tế bào vi khuẩn bằng phương pháp ly tâm, trộn với chất phân tán và chất ổn định phù hợp. Tiến hành đông khô hoặc làm khô ở nhiệt độ phù hợp (đối với chủng vi khuẩn sinh bào tử) hỗn hợp thu được ở trên, nghiền và rây để thu được nguyên liệu bột ban đầu.

Điều kiện bảo quản và thời hạn sử dụng của bán thành phẩm

Xác định điều kiện bảo quản và thời hạn sử dụng của bán thành phẩm dựa vào nghiên cứu độ ổn định.

Yêu cầu chất lượng bán thành phẩm

Bán thành phẩm phải đạt yêu cầu chất lượng các chỉ tiêu ghi trong mục Kiểm tra chất lượng bán thành phẩm. Bán thành phẩm cuối cùng chỉ được được sản xuất sau khi bán thành phẩm đã đạt yêu cầu các chỉ tiêu chất lượng.

Sản xuất bán thành phẩm cuối cùng

Bán thành phẩm cuối cùng được sản xuất bằng cách trộn nhiều nhất 2 lô bán thành phẩm (các lô này phải được sản xuất từ cùng một lô giống vi khuẩn sản xuất) với chất phụ gia với tỷ lệ phù hợp. Đối với bán thành phẩm để sản xuất các chế phẩm probiotic đa thành phần, thì từng bán thành phẩm đơn lẻ sẽ được trộn theo thứ tự với chất phụ gia với tỷ lệ phù hợp. Cần tránh tạp nhiễm trong quá trình sản xuất bán thành phẩm cuối cùng.

Bán thành phẩm cuối cùng phải đạt yêu cầu chất lượng các chỉ tiêu ghi trong mục Kiểm tra chất lượng bán thành phẩm cuối cùng.

Sản xuất thành phẩm

Dạng bào chế: Dạng bào chế được lựa chọn dựa trên cách dùng chế phẩm, người sử dụng, đường dùng.

Đánh số lô: Số lô của thành phẩm được xác định sau khi sản xuất nguyên liệu cuối cùng. Cần xác định nguồn gốc và chất lượng của từng lô thành phẩm. Lấy mẫu kiểm tra để đánh giá toàn bộ một lô thành phẩm xem lô đó có đạt các yêu cầu chất lượng hay không.

Thời gian đóng gói bán thành phẩm cuối cùng phải được xác định dựa trên kết quả thăm định quá trình sản xuất. Nếu thời gian đóng bán thành phẩm cuối cùng vượt quá 24 h, thì cần đánh số lô phụ dựa vào các thời gian đóng gói khác nhau.

Yêu cầu chất lượng thành phẩm: Thành phẩm phải đạt yêu cầu chất lượng các chỉ tiêu ghi trong mục Kiểm tra chất lượng thành phẩm.

Kiểm tra chất lượng

Việc kiểm tra chất lượng chế phẩm probiotic được tiến hành trên bán thành phẩm, bán thành phẩm cuối cùng và thành phẩm.

Kiểm tra chất lượng bán thành phẩm

Cảm quan: Bán thành phẩm có màu trắng, trắng xám hoặc vàng xám.

Kiểm tra vi khuẩn: Lấy một lượng nhỏ bột nguyên liệu cho vào nước muối sinh lý vô khuẩn hoặc dung dịch pha loãng phù hợp khác, cấy trải trên đĩa môi trường thạch phù hợp, ủ trong điều kiện phù hợp. Hình thái khuẩn lạc và kết quả phản ứng nhuộm Gram phải tương đồng với kết quả thu được trên chủng vi khuẩn được dùng để sản xuất lô nguyên liệu đó.

Độ nhiễm khuẩn: Tiến hành thử giới hạn nhiễm khuẩn theo Thử giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6). Đánh giá kết quả theo mục Giới hạn nhiễm khuẩn cho phép của chế phẩm probiotic. Cần hủy bỏ lô bán thành phẩm nếu lô bán thành phẩm không đạt chỉ tiêu này.

Giảm độ sống do làm khô: Độ ẩm có thể ảnh hưởng trực tiếp tới khả năng sống của vi khuẩn, do đó cần kiểm soát độ ẩm của bán thành phẩm. Tiến hành theo Phụ lục 9.6.

Xác định số lượng vi khuẩn sống: Số lượng vi khuẩn sống trong bán thành phẩm phải đạt yêu cầu đưa ra. Tiến hành thử theo mục Xác định số lượng vi khuẩn sống trong chế phẩm probiotic.

Kiểm tra chất lượng bán thành phẩm cuối cùng

Cần kiểm tra độ nhiễm khuẩn của lô nguyên liệu cuối cùng. Giới hạn nhiễm khuẩn cho phép dựa theo đường dùng của chế phẩm. Tiến hành thử giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6) và đánh giá kết quả theo mục Giới hạn nhiễm khuẩn cho phép của chế phẩm probiotic.

Kiểm tra chất lượng thành phẩm

Định tính: Phép thử định tính nhằm xác định xem các đặc điểm của vi khuẩn trong thành phẩm có tương đồng với các đặc điểm của chủng vi khuẩn dùng để sản xuất ra lô thành phẩm đó không. Cần tiến hành kiểm tra các đặc điểm nuôi cấy (hình thái khuẩn lạc...), tính chất bắt màu Gram, phản ứng sinh hóa như mô tả trong mục *Kiểm tra chủng vi khuẩn* của phần Chủng vi khuẩn dùng trong sản xuất và kết quả kiểm tra phải đạt yêu cầu.

Đối với thành phẩm probiotic đa thành phần, cần tiến hành các phép thử nêu trên với từng loại vi khuẩn.

Tính chất vật lý, hóa học:

(1) Hình thức cảm quan

Quan sát hình thức, màu sắc, độ bóng có phù hợp với dạng bào chế đó không.

Viên nén phải còn nguyên vẹn, bóng mịn, màu trắng hoặc trắng sữa có bột vi khuẩn phân tán đều trong viên. Đối với dạng thuốc cốm, thuốc bột, viên nang, kích thước và màu sắc của bột phải đồng nhất và có bột vi khuẩn phân tán đều.

(2) Mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6).

Đối với chế phẩm probiotic có bào tử: Không được quá 7,0 %.

Đối với chế phẩm probiotic khác: Không được quá 5,0 %.

(3) Kích thước hạt

Tiến hành kiểm tra kích thước hạt đối với dạng thuốc cốm, thuốc bột (Phụ lục 3.5).

(4) Đồng đều khối lượng

Phải đạt yêu cầu về độ đồng đều khối lượng Đối với mỗi dạng bào chế (Phụ lục 11.3).

(5) Độ rã

Viên nén, viên nang phải đạt yêu cầu về độ rã theo qui định (Phụ lục 11.6).

Xác định số lượng vi khuẩn sống:

Số lượng vi khuẩn sống trong thành phẩm phải đạt yêu cầu đưa ra. Đối với chế phẩm probiotic đa thành phần, số lượng vi khuẩn sống của từng loại vi khuẩn đều phải đáp ứng qui định.

Tiến hành xác định số lượng vi khuẩn sống trong chế phẩm probiotic như sau:

Trong điều kiện vô khuẩn, cân khoảng 5 g đến 10 g bột thuốc vào bình nón vô khuẩn (đã có sẵn vài viên bi thủy tinh vô khuẩn), thêm nước muối sinh lý vô khuẩn hoặc dung dịch pha loãng phù hợp khác với thể tích tính theo mililit gấp 9 lần khối lượng bột thuốc đã cân, lắc đều. Tiếp tục pha loãng 10 lần liên tiếp để thu được hỗn dịch pha loãng cuối cùng có nồng độ 30 - 300 CFU/ml (đối với phương pháp cấy trộn) hoặc 300 - 3000 CFU/ml (đối với phương pháp cấy trải bề mặt). Số độ pha loãng phụ thuộc vào hàm lượng vi khuẩn trong từng chế phẩm probiotic.

(1) Phương pháp cấy trộn

Chuyển vào 3 đĩa petri mỗi đĩa 1000 µl hỗn dịch có độ pha loãng cuối cùng. Cấy trộn với môi trường dinh dưỡng phù hợp và nuôi cấy trong điều kiện phù hợp. Sau thời gian nuôi cấy, đếm số lượng khuẩn lạc trong các đĩa petri. Nếu số khuẩn lạc trong một đĩa nhỏ hơn 30 hoặc lớn hơn 300, cần thay đổi độ pha loãng và lặp lại phép thử từ đầu.

Tính số lượng vi khuẩn (CFU/g) theo công thức:

$$\text{Số lượng vi khuẩn (CFU/g)} = C/3 \times D$$

Trong đó:

C là tổng số khuẩn lạc đếm được trên 3 đĩa petri.

D là độ pha loãng cuối cùng.

(2) Phương pháp cấy trải bề mặt

Chuyển vào 3 đĩa petri đã chứa sẵn môi trường dinh dưỡng phù hợp mỗi đĩa 100 µl hỗn dịch có độ pha loãng cuối cùng, láng đều hỗn dịch vi khuẩn trên bề mặt môi trường (có thể sử dụng thêm bi thủy tinh để trợ giúp) và nuôi cấy trong điều kiện phù hợp. Sau thời gian nuôi cấy, đếm số lượng khuẩn lạc trong các đĩa petri. Nếu số khuẩn lạc trong một đĩa nhỏ hơn 30 hoặc lớn hơn 300, cần thay đổi độ pha loãng và lặp lại phép thử từ đầu.

Tính số lượng vi khuẩn (CFU/g) theo công thức:

$$\text{Số lượng vi khuẩn (CFU/g)} = C/3 \times 10 \times D$$

Trong đó:

C là tổng số khuẩn lạc đếm được trên 3 đĩa petri.

D là độ pha loãng cuối cùng.

Kiểm tra tạp khuẩn:

Cần kiểm tra tạp khuẩn của sản phẩm nhằm đảm bảo an toàn cho người dùng. Tiến hành thử giới hạn nhiễm khuẩn theo Phụ lục 13.6. Đánh giá kết quả theo mục Giới hạn nhiễm khuẩn cho phép của chế phẩm probiotic.

Thử độ an toàn:

Thử độ an toàn chính là phép thử độc tính không đặc hiệu được tiến hành trên động vật. Phương pháp thử dựa trên đường dùng và liều dùng của chế phẩm probiotic.

(1) Thử độ an toàn đối với probiotic dùng theo đường uống
Lấy 2 g thành phẩm hòa trong 8 ml nước muối sinh lý, lắc đều, cho 5 chuột nhắt có khối lượng mỗi chuột từ 18 g đến 22 g, mỗi con uống 0,5 ml hỗn dịch này, mỗi ngày uống 1 lần, cho uống trong 3 ngày liên tiếp. Quan sát chuột trong 7 ngày, các chuột phải khỏe mạnh và tăng cân. Nếu không đạt yêu cầu, có thể tiến hành lại phép thử 1 lần trên 10 chuột khác, lần này kết quả phải đạt yêu cầu.

(2) Thử độ an toàn đối với probiotic dùng theo đường âm đạo
Chọn 5 chuột nhắt cái có khối lượng mỗi chuột từ 24 g đến 26 g. Lấy 10 mg thành phẩm cho vào mỗi âm đạo của 5 con chuột nhắt mỗi ngày 1 lần trong 3 ngày liên tiếp và quan sát chuột trong 7 ngày. Thành phẩm đạt yêu cầu nếu trong thời gian quan sát tất cả chuột đều khỏe mạnh, tăng cân, không bị đỏ da, sưng phồng, tiết dịch ở âm đạo.

Bảo quản, vận chuyển, hạn sử dụng

Điều kiện bảo quản và vận chuyển phải được phê duyệt. Thời hạn sử dụng được tính từ ngày sản xuất bán thành phẩm cuối cùng.

Giới hạn nhiễm khuẩn cho phép của chế phẩm probiotic

Chế phẩm probiotic dùng theo đường uống (bán thành phẩm, thành phẩm):

Tổng số vi sinh vật hiếu khí không quá 10^4 CFU/g.

Tổng số vi khuẩn Gram âm dung nạp mật không quá 100 CFU/g.

Tổng số nấm không quá 100 CFU/g.

Không có *E. coli*, *Salmonella* sp., *P. aeruginosa*, *S. aureus* trong 1 g

Chế phẩm probiotic dùng theo đường đặt âm đạo (bán thành phẩm, thành phẩm):

Tổng số vi sinh vật hiếu khí không quá 100 CFU/g.

Tổng số nấm không quá 10 CFU/g.

Không có *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* trong 1 g.

phụ thuộc chủ yếu vào tính chất vốn có của dược chất. Khi thử độ hòa tan, dược chất thường được giải phóng ngay khỏi dạng thuốc, do đó dạng thuốc giải phóng quy ước còn được gọi là dạng thuốc giải phóng tức thời (immediated-release form).

Dạng thuốc giải phóng biến đổi (modified-release dosage form): Hay còn gọi là dạng thuốc giải phóng có kiểm soát, là dạng thuốc trong đó áp dụng các giải pháp đặc biệt thuộc về thiết kế công thức và/hoặc kỹ thuật sản xuất để làm thay đổi tốc độ hoặc/và nơi giải phóng dược chất so với dạng thuốc giải phóng quy ước có cùng đường dùng. Dạng thuốc giải phóng biến đổi bao gồm các dạng thuốc giải phóng kéo dài, giải phóng muộn và giải phóng theo chương trình.

Dạng thuốc giải phóng kéo dài (prolonged-release dosage form, extended-release dosage form): Là dạng thuốc giải phóng biến đổi, trong đó các giải pháp đặc biệt về thiết kế công thức và/hoặc kỹ thuật sản xuất được áp dụng để làm chậm và kéo dài quá trình giải phóng dược chất nhằm kéo dài tác dụng điều trị của thuốc (thuốc tác dụng kéo dài).

Dạng thuốc giải phóng muộn (delayed-release dosage form): Hay còn gọi là dạng thuốc giải phóng chậm, là dạng thuốc giải phóng biến đổi, trong đó các giải pháp thuộc về công thức và/hoặc kỹ thuật sản xuất được áp dụng để trì hoãn giải phóng dược chất sau một khoảng thời gian tiềm tàng nhất định. Dạng thuốc giải phóng muộn bao gồm dạng thuốc bao tan trong ruột (bao kháng dịch vị) và dạng thuốc giải phóng theo nhịp (pulsatile-release dosage form).

Dạng thuốc giải phóng theo chương trình (programmed-release dosage form): Là dạng thuốc giải phóng biến đổi, trong đó các giải pháp đặc biệt về thiết kế công thức và/hoặc kỹ thuật sản xuất được áp dụng để kiểm soát quá trình giải phóng dược chất khỏi dạng thuốc theo chương trình đã định sẵn. Hệ điều trị (therapeutic systems) là những chế phẩm giải phóng dược chất theo mô hình này.

1.27 THUẬT NGỮ DẠNG THUỐC THEO MÔ HÌNH GIẢI PHÓNG (PHÓNG THÍCH) DƯỢC CHẤT

Dạng thuốc giải phóng quy ước (conventional-release dosage form): Là dạng thuốc trong đó không dùng các giải pháp đặc biệt thuộc về thiết kế công thức và/hoặc kỹ thuật sản xuất để tác động đến sự giải phóng dược chất khỏi dạng thuốc. Với các dạng thuốc rắn, đồ thị hòa tan