

Yêu cầu chất lượng chung

Tính chất

Nếu ở dạng dung dịch, sirô thuốc phải trong, không được lẫn tạp chất, không có mùi lạ, bọt khí hoặc có sự biến chất khác trong quá trình bảo quản. Nếu ở dạng hỗn dịch, sirô thuốc có thể có hiện tượng các tiểu phân rắn lắng xuống đáy nhưng phải được phân tán đều trở lại sau khi lắc để tạo thành dạng huyền phù ổn định trong một khoảng thời gian đủ để lấy được liều dùng đúng theo quy định.

Thể tích (Phụ lục 11.1)

Sirô thuốc phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Giới hạn cho phép về thể tích của các dạng thuốc lỏng. Không yêu cầu thực hiện phép thử này với các thuốc đã thử Độ đồng đều đơn vị liều hoặc Độ đồng đều khối lượng.

Độ đồng đều đơn vị liều, Độ đồng đều hàm lượng và Độ đồng đều khối lượng

Sirô thuốc dạng dung dịch đáp ứng các yêu cầu đối với dung dịch uống quy định tại Phụ lục 1.3 Dung dịch thuốc. Sirô thuốc dạng hỗn dịch đáp ứng các yêu cầu đối với hỗn dịch uống quy định tại Phụ lục 1.5 Hỗn dịch thuốc.

Độ đồng đều khối lượng của các liều đơn đối với chế phẩm đóng gói đa liều

Cần riêng biệt 20 liều được lấy ngẫu nhiên từ một hoặc một vài đơn vị đóng gói bằng dụng cụ đóng thuốc được cung cấp kèm theo. Nếu sirô thuốc ở dạng hỗn dịch, cần lắc kỹ để các tiểu phân rắn phân tán đều trong hỗn dịch trước khi lấy thuốc đem thử. Xác định khối lượng từng liều và khối lượng trung bình. Không quá 2 liều có khối lượng chênh lệch quá 10 % so với khối lượng trung bình và không có liều nào có khối lượng chênh lệch quá 20 % so với khối lượng trung bình.

pH, Tỷ trọng, Định tính, Định lượng và các yêu cầu chất lượng khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

Bột hoặc cốm để pha sirô thuốc phải đáp ứng yêu cầu chung quy định tại Phụ lục 1.7 Thuốc bột hoặc Phụ lục 1.8 Thuốc cốm tương ứng. Sau khi được hòa tan hay phân tán, chế phẩm thu được phải đáp ứng các yêu cầu đối với sirô thuốc.

Bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín. Cần xem xét sử dụng các đồ đựng tránh ánh sáng khi sự biến đổi hóa học do ánh sáng có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc.

Ghi nhãn

Nhãn phải đáp ứng các quy định hiện hành.

Ghi rõ loại đường polyol hoặc chất tạo ngọt cho sirô và nồng độ sử dụng trên nhãn.

Nếu có sử dụng chất bảo quản, ghi tên chất bảo quản trên nhãn.

1.5 HỖN DỊCH THUỐC

Định nghĩa

Hỗn dịch thuốc là các chế phẩm thuốc dạng lỏng chứa một hoặc nhiều dược chất rắn không hòa tan được phân tán đều dưới dạng tiểu phân mịn hoặc cực mịn trong dung môi dạng lỏng. Các tiểu phân rắn trong hỗn dịch có thể lắng xuống đáy nhưng khi lắc phải được phân tán đều trở lại thành dạng huyền phù ổn định trong một khoảng thời gian đủ để lấy được liều dùng đúng theo quy định. Hỗn dịch thuốc có thể được dùng theo nhiều đường khác nhau như uống, tiêm, hít, niêm mạc miệng, mắt, mũi, tai, trực tràng, bàng quang, âm đạo và dùng trên da.

Hỗn dịch thuốc có thể chứa chất hoạt động bề mặt, chất làm tăng độ nhớt nhằm duy trì trạng thái phân tán đều và ngăn cản hiện tượng các chất rắn bị lắng xuống, đông thành bánh và khó phân tán đều trở lại. Ngoài ra, tùy đặc tính của dược chất và đường dùng thuốc, hỗn dịch thuốc có thể có thêm các tá dược khác như chất bảo quản kháng khuẩn, chất chống oxy hóa, chất gây phân tán, chất gây thấm, chất điều chỉnh pH, chất đẩy, chất tạo hương, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất ổn định,... Các tá dược này không được ảnh hưởng bất lợi đến tác dụng điều trị dự kiến của thuốc cũng như không gây độc tính hay kích ứng tại chỗ quá mức khi dùng ở nồng độ sử dụng trong công thức.

Các chế phẩm thuốc ở dạng hỗn dịch có thể thuộc một trong hai loại sau:

Dạng hỗn dịch có thể sử dụng ngay: Là chất lỏng đục hay thể lỏng có một lớp các tiểu phân rắn lắng ở đáy, khi lắc nhẹ các tiểu phân này phải phân tán đều trở lại trong dung môi.

Dạng bột, cốm hoặc viên nén để pha hỗn dịch: Trước khi sử dụng, chuyển thành hỗn dịch bằng cách lắc với một lượng dung môi thích hợp theo hướng dẫn.

Sản xuất

Trong quá trình điều chế hỗn dịch thuốc, phải áp dụng các biện pháp thích hợp để kiểm soát kích thước các tiểu phân chất rắn phân tán sao cho phù hợp với mục đích sử dụng. Trường hợp phải sử dụng chất bảo quản kháng khuẩn trong công thức pha chế, cần chứng minh sự cần thiết cũng như hiệu quả kháng khuẩn của chất bảo quản được lựa chọn, sử dụng phương pháp và tiêu chuẩn đánh giá quy định tại Phụ lục 13.8 Xác định hiệu quả kháng khuẩn của chất bảo quản. Không yêu cầu thực hiện phép thử này với mục đích để kiểm tra chất lượng thuốc.

Đối với các hỗn dịch thuốc có yêu cầu vô khuẩn, phải sử dụng nguyên liệu và phương pháp pha chế phù hợp nhằm đảm bảo thu được chế phẩm vô khuẩn đồng thời phòng tránh việc phát sinh các tạp nhiễm cũng như sự phát triển của vi sinh vật trong chế phẩm. Liên quan đến các phương pháp sản xuất thuốc vô khuẩn, tham khảo Phụ lục 16.1 Các phương pháp tiệt khuẩn.

Đối với các hỗn dịch thuốc không vô khuẩn, phải áp dụng các biện pháp thích hợp trong pha chế, đóng gói, bảo quản và phân phối nhằm đảm bảo mức độ nhiễm vi sinh vật của thuốc nằm trong giới hạn cho phép theo quy định tại Phụ lục 13.6 Thử giới hạn nhiễm vi sinh vật.

Đối với các hỗn dịch thuốc đóng đơn liều, lượng thuốc được đóng gói phải đảm bảo để có thể lấy ra được lượng thuốc ghi trên nhãn.

Yêu cầu chất lượng chung

Tính chất

Hỗn dịch khi để yên thì chất rắn phân tán có thể lắng xuống đáy nhưng phải trở lại trạng thái phân tán đồng nhất trong dung môi khi lắc nhẹ trong 1 min đến 2 min và giữ nguyên trạng thái đó trong vài phút. Khi hỗn dịch bị thay đổi màu sắc, có thể đó là dấu hiệu của sự biến đổi hóa học hoặc nhiễm khuẩn.

Thể tích (Phụ lục 11.1)

Nếu không có chỉ dẫn khác, hỗn dịch thuốc phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Giới hạn cho phép về thể tích của các thuốc dạng lỏng. Không yêu cầu thực hiện phép thử này với các thuốc đã thử Độ đồng đều đơn vị liều hoặc Độ đồng đều khối lượng.

pH, Định tính, Định lượng và các yêu cầu chất lượng khác

Phải đáp ứng yêu cầu chất lượng chung của từng loại thuốc và theo quy định trong chuyên luận riêng.

Bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín. Các hỗn dịch thuốc có yêu cầu vô khuẩn được bảo quản trong đồ đựng vô khuẩn. Cần xem xét sử dụng các đồ đựng tránh ánh sáng khi sự biến đổi hóa học do ánh sáng có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc.

Ghi nhãn

Nhãn phải đáp ứng các quy định hiện hành.

Nếu thuốc là chế phẩm vô khuẩn, cần ghi rõ thông tin này trên nhãn.

Trường hợp thuốc là hỗn dịch hít/hỗn dịch khí dung có định liều đóng gói đa liều, ghi rõ hàm lượng được chất trong mỗi liều phân phối (liều xịt), số liều phân phối để tạo thành một liều khuyến cáo tối thiểu và khi cần, tổng số liều phân phối của 1 đơn vị đóng gói.

Nếu có sử dụng chất bảo quản, ghi tên chất bảo quản trên nhãn.

Đối với các hỗn dịch uống có liều tính theo giọt, ghi rõ số giọt của mỗi mililít hay mỗi gam chế phẩm.

Phải có câu chỉ dẫn “Lắc kỹ trước khi dùng”.

Hỗn dịch tiêm

Đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.19 Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy. Trừ khi có chỉ dẫn khác, hỗn dịch tiêm không được dùng để tiêm tĩnh mạch, tiêm ngoài màng cứng hoặc tiêm ống sống.

Hỗn dịch uống

Hỗn dịch uống là hỗn dịch thuốc dùng đường uống, được đóng gói đơn liều hay đa liều. Dạng đóng gói đa liều có dụng cụ đong thuốc đi kèm để lấy được thể tích liều quy định. Dụng cụ này thường là một chiếc thìa hoặc một cốc đong thể tích 5 ml hoặc bội số của 5 ml, hoặc là một ống dạng bơm tiêm để lấy các thể tích khác.

Hỗn dịch uống nhỏ giọt được uống ở các thể tích nhỏ như giọt bằng dụng cụ thích hợp.

Hỗn dịch uống cũng có thể thu được bằng cách pha loãng chế phẩm đậm đặc để pha hỗn dịch uống hoặc phân tán thuốc bột/thuốc cốm để pha hỗn dịch uống trong dung môi thích hợp theo hướng dẫn sử dụng. Thuốc bột hoặc thuốc cốm để pha hỗn dịch uống phải đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.7 Thuốc bột hoặc Phụ lục 1.8 Thuốc cốm tương ứng. Sau khi pha, hỗn dịch thuốc thu được phải đáp ứng các yêu cầu của hỗn dịch uống.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Hỗn dịch uống đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều đơn vị liều. Phép thử này cũng có thể được thay thế bằng phép thử Độ đồng đều hàm lượng được đề cập dưới đây khi được chứng minh là phù hợp. Không yêu cầu thực hiện phép thử này với các thành phần được liệt kê trong thuốc.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Nếu không có chỉ dẫn khác, hỗn dịch uống đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều hàm lượng, Phương pháp 1. Lắc kỹ từng đơn vị đóng gói, lấy hết toàn bộ lượng thuốc trong từng đơn vị để định lượng.

Độ đồng đều khối lượng của các liều đơn đối với chế phẩm đóng gói đa liều

Lắc kỹ từng đơn vị đóng gói trước khi lấy thuốc. Dùng dụng cụ đong thuốc cung cấp kèm theo để lấy riêng rẽ, ngẫu nhiên 20 liều từ một hoặc nhiều đơn vị đóng gói. Xác định khối lượng từng liều và khối lượng trung bình. Không quá 2 liều có khối lượng chênh lệch quá 10 % và không có liều nào có khối lượng chênh lệch quá 20 % so với khối lượng trung bình. Không áp dụng phép thử này với các hỗn dịch uống nhỏ giọt.

Liều và độ đồng đều liều của hỗn dịch uống nhỏ giọt

Lắc kỹ một đơn vị đóng gói. Chuyển số giọt thuốc hoặc lượng thuốc theo quy định cho 1 liều vào một ống đong có chia vạch thích hợp bằng dụng cụ nhỏ giọt hoặc dụng cụ đong thuốc được đóng kèm theo. Tốc độ nhỏ giọt không quá 2 giọt/giây. Cân thuốc. Chuyển thêm 1 liều thuốc nữa vào ống đong và cân lại. Lặp lại các thao tác lắc, thêm thuốc và cân lại như trên đến khi thu được khối lượng của 10 đơn vị liều. Xác định khối lượng từng liều và khối lượng trung bình. Không có liều nào có khối lượng chênh lệch quá 10 % so với khối lượng trung bình.

Nếu nhãn ghi liều theo khối lượng, tổng khối lượng của 10 liều cân được không chênh lệch quá 15 % so với khối lượng của 10 liều được tính theo thông tin trên nhãn.

Nếu nhãn ghi liều theo thể tích, xác định tổng thể tích của 10 liều. Tổng thể tích của 10 liều đóng được không chênh lệch quá 15 % so với thể tích của 10 liều được tính theo thông tin trên nhãn.

Độ hòa tan

Khi được áp dụng, hỗn dịch uống phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ hòa tan theo quy định trong chuyên luận riêng.

Sirô thuốc dạng hỗn dịch

Sirô thuốc dạng hỗn dịch là hỗn dịch thuốc dùng đường uống có vị ngọt và độ nhớt cao. Sirô thuốc dạng hỗn dịch đáp ứng các quy định của hỗn dịch uống và các quy định tại Phụ lục 1.4 Sirô thuốc.

Hỗn dịch dùng tại niêm mạc miệng

Hỗn dịch dùng tại niêm mạc miệng là hỗn dịch thuốc được đưa vào khoang miệng hoặc một vùng cụ thể trong khoang miệng như răng, lợi, dưới lưỡi hoặc họng bằng các cách khác nhau thông qua các dụng cụ thích hợp nhằm phát huy tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân, bao gồm hỗn dịch dùng cho răng và lợi, hỗn dịch nhỏ giọt vào niêm mạc miệng, hỗn dịch xịt niêm mạc miệng (như các hỗn dịch xịt dưới lưỡi, hỗn dịch xịt họng,...).

Các hỗn dịch xịt dùng tại niêm mạc miệng thường được đóng gói đa liều trong đồ đựng có kèm theo dụng cụ xịt để tạo hạt mịn hoặc trong đồ đựng có áp suất thích hợp được gắn với đầu phun có hoặc không có van định liều kèm theo. Tùy thuộc kích thước của các giọt được tạo ra sau khi xịt, thuốc sẽ được lắng đọng tại khoang miệng hoặc họng như mong muốn. Với đồ đựng có kèm theo van định liều, sau mỗi lần xịt, chỉ một lượng thuốc xác định được giải phóng.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Hỗn dịch dùng tại niêm mạc miệng đóng gói đơn liều và có tác dụng toàn thân phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều đơn vị liều. Phép thử này có thể được thay thế bằng phép thử Độ đồng đều hàm lượng được đề cập dưới đây khi được chứng minh là phù hợp. Không yêu cầu thực hiện phép thử này với các thành phần dược liệu có trong thuốc.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, hỗn dịch dùng tại niêm mạc miệng đóng gói đơn liều có tác dụng toàn thân phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều hàm lượng, Phương pháp 1. Lắc kỹ từng đơn vị đóng gói, lấy hết toàn bộ lượng thuốc trong từng đơn vị để định lượng.

Độ đồng đều liều phân phối trong một đơn vị đóng gói

Các hỗn dịch xịt định liều dưới lưỡi và xịt định liều tại niêm mạc miệng có tác dụng toàn thân phải đáp ứng yêu cầu của phép thử sau:

Sử dụng một thiết bị có khả năng thu giữ toàn bộ lượng

thuốc của một liều được giải phóng ra khỏi đồ đựng thuốc. Trừ khi có chỉ dẫn khác, thực hiện lấy 10 liều riêng biệt từ cùng một đơn vị đóng gói, trong đó 3 liều là các liều đầu, 4 liều là các liều ở giữa và 3 liều là các liều cuối, theo quy trình như sau:

Lấy 1 đơn vị đóng gói, lắc kỹ trong 5 s và xịt bỏ 1 liều, cách xịt theo đúng hướng dẫn sử dụng. Đợi tối thiểu 5 s, tiếp tục lắc trong 5 s và xịt bỏ 1 liều nữa. Lặp lại các thao tác trên thêm 3 lần nữa. Sau 2 s, xịt 1 liều thuốc vào thiết bị thu mẫu. Lấy toàn bộ lượng thuốc ra khỏi thiết bị thu mẫu bằng cách tráng rửa nhiều lần và xác định hàm lượng được chất trong dịch rửa gộp thu được. Lặp lại quy trình xịt thuốc vào dụng cụ thu mẫu và định lượng với 2 liều nữa.

Tiếp tục xịt thuốc ra khỏi đồ đựng và loại bỏ lượng thuốc này đến khi số lần xịt thuốc còn lại trong đồ đựng là $(n/2 + 1)$, trong đó n là tổng số liều xịt của một đơn vị đóng gói ghi trên nhãn. Lặp lại việc xịt thuốc vào thiết bị thu mẫu và định lượng từng liều thuốc theo quy trình nêu trên với 4 liều tiếp theo. Tiếp tục xịt thuốc ra khỏi đồ đựng và loại bỏ lượng thuốc này đến khi trong đồ đựng chỉ còn lại số lần xịt thuốc tương đương 3 liều. Tiến hành xịt thuốc vào thiết bị thu mẫu và định lượng từng liều thuốc theo quy trình nêu trên với 3 liều cuối cùng này.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, chế phẩm đạt yêu cầu của phép thử nếu có không quá một liều có giá trị nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % và không có liều nào có giá trị nằm ngoài khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 10 liều. Nếu có 2 hoặc 3 liều có giá trị nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % nhưng trong khoảng 65 % đến 135 % của giá trị trung bình, lặp lại phép thử trên với 2 đơn vị đóng gói nữa (tổng cộng 30 liều). Chế phẩm đạt yêu cầu của phép thử nếu có không quá 3 liều trong tổng số 30 liều đem thử có giá trị nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % và không có liều nào có giá trị nằm ngoài khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 30 liều. Trừ khi có chỉ dẫn khác, giá trị trung bình của các liều được thử phải nằm trong khoảng 85 % đến 115 % hàm lượng 1 liều công bố trên nhãn.

Hỗn dịch hít, Hỗn dịch khí dung

Đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.17 Thuốc hít.

Hỗn dịch nhỏ mắt

Đáp ứng các yêu cầu quy định của Thuốc nhỏ mắt tại Phụ lục 1.14 Thuốc dùng tại mắt. Hỗn dịch nhỏ mắt không được phân phối và sử dụng nếu có dấu hiệu bị đóng bánh hoặc kết khối.

Hỗn dịch nhỏ mũi, xịt mũi

Đáp ứng các yêu cầu quy định của Thuốc nhỏ mũi, xịt mũi tại Phụ lục 1.15 Thuốc dùng tại mũi.

Hỗn dịch nhỏ tai, xịt tai

Đáp ứng các yêu cầu quy định của Thuốc nhỏ tai, xịt tai tại Phụ lục 1.16 Thuốc dùng tại tai.

Hỗn dịch dùng đường âm đạo

Hỗn dịch dùng đường âm đạo là hỗn dịch thuốc được đưa vào âm đạo để phát huy tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân hoặc để chẩn đoán bệnh. Thuốc thường được đóng đơn liều trong các đồ đựng được chế tạo thích hợp hoặc được gắn kèm một dụng cụ thích hợp để đưa thuốc vào âm đạo. Hỗn dịch dùng đường âm đạo cũng có thể thu được bằng cách phân tán thuốc bột hoặc viên nén để pha hỗn dịch dùng đường âm đạo trong dung môi thích hợp theo hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thuốc bột để pha hỗn dịch dùng đường âm đạo phải đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.7 Thuốc bột. Viên nén để pha hỗn dịch dùng đường âm đạo phải đáp ứng các yêu cầu chung của viên nén và yêu cầu riêng của viên nén phân tán trong nước quy định tại Phụ lục 1.20 Thuốc viên nén. Hỗn dịch thuốc thu được sau khi pha đáp ứng các yêu cầu của Hỗn dịch dùng đường âm đạo.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Hỗn dịch dùng đường âm đạo đóng gói đơn liều và có tác dụng toàn thân phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều đơn vị liều. Không yêu cầu thực hiện phép thử này với các thành phần được liệt kê có trong thuốc.

Hỗn dịch dùng đường trực tràng

Hỗn dịch dùng đường trực tràng là hỗn dịch thuốc được đưa vào trực tràng để phát huy tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân, hoặc để chẩn đoán bệnh. Thuốc được đóng trong các đồ đựng được chế tạo thích hợp hoặc được gắn kèm một dụng cụ thích hợp để đưa thuốc vào trực tràng. Hỗn dịch dùng đường trực tràng cũng có thể thu được bằng cách phân tán thuốc bột hoặc viên nén để pha hỗn dịch dùng đường trực tràng trong dung môi thích hợp theo hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thuốc bột để pha hỗn dịch dùng đường trực tràng phải đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.7 Thuốc bột. Thuốc viên nén để pha hỗn dịch dùng đường trực tràng phải đáp ứng các yêu cầu chung của viên nén và yêu cầu riêng của viên nén phân tán trong nước quy định tại Phụ lục 1.20 Thuốc viên nén. Hỗn dịch thuốc thu được sau khi pha đáp ứng các yêu cầu của Hỗn dịch dùng đường trực tràng.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Hỗn dịch dùng đường trực tràng đóng gói đơn liều và có tác dụng toàn thân phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều đơn vị liều. Không yêu cầu thực hiện phép thử này với các thành phần được liệt kê có trong thuốc.

Hỗn dịch nội bàng quang

Hỗn dịch nội bàng quang là hỗn dịch thuốc pha trong nước để truyền vào bàng quang qua đường niệu đạo bằng một dụng cụ thích hợp. Hỗn dịch nội bàng quang có thể được đóng gói trong đồ đựng bằng thủy tinh, bằng chất dẻo hoặc trong bơm tiêm đóng sẵn thuốc để nối được với ống thông tiểu.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, hỗn dịch nội bàng quang phải vô khuẩn.

Nước dùng để sản xuất hỗn dịch nội bàng quang phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận riêng Nước để pha thuốc tiêm.

Các chất dùng trong pha chế hỗn dịch nội bàng quang phải đáp ứng yêu cầu trong Phụ lục 13.2 Phép thử nội độc tố vi khuẩn.

Hỗn dịch nội bàng quang thường chứa các tá dược để điều chỉnh độ đẳng trương so với máu.

Hỗn dịch nội bàng quang cũng có thể thu được bằng cách pha loãng chế phẩm đậm đặc vô khuẩn để pha hỗn dịch nội bàng quang hoặc phân tán thuốc bột/thuốc bột đông khô vô khuẩn để pha hỗn dịch nội bàng quang trong dung môi thích hợp theo hướng dẫn sử dụng ngay trước khi dùng. Dung môi để pha loãng hay phân tán thuốc phải vô khuẩn. Hỗn dịch thuốc thu được sau khi pha phải đáp ứng các yêu cầu của Hỗn dịch nội bàng quang.

Trừ các phép thử Xác định giới hạn các tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường và Xác định giới hạn các tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường, thuốc bột/thuốc bột đông khô để pha hỗn dịch nội bàng quang phải đáp ứng các yêu cầu của Bột pha tiêm và chế phẩm đậm đặc để pha hỗn dịch nội bàng quang phải đáp ứng các yêu cầu của Chế phẩm đậm đặc để pha thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền quy định tại Phụ lục 1.19 Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Hỗn dịch nội bàng quang đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều đơn vị liều. Phép thử này cũng có thể được thay thế bằng phép thử Độ đồng đều hàm lượng được đề cập dưới đây khi được chứng minh là phù hợp.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Nếu không có chỉ dẫn khác, hỗn dịch nội bàng quang đóng gói đơn liều có hàm lượng được chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2 % so với khối lượng của 1 đơn vị liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều hàm lượng, Phương pháp 1. Lắc kỹ từng đơn vị đóng gói, lấy hết toàn bộ lượng thuốc trong từng đơn vị để định lượng. Đối với thuốc có từ 2 được chất trở lên, chỉ yêu cầu thử độ đồng đều hàm lượng với thành phần được chất nào có hàm lượng nhỏ như quy định ở trên.

Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, hỗn dịch nội bàng quang phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Thử vô khuẩn.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2) và Chất gây sốt (Phụ lục 13.4)

Hỗn dịch nội bàng quang, bao gồm cả hỗn dịch thu được sau khi pha loãng chế phẩm đậm đặc hoặc phân tán thuốc bột/thuốc bột đông khô trong dung môi vô khuẩn theo hướng dẫn sử dụng, phải đáp ứng yêu cầu của Phép thử nội độc tố vi khuẩn hoặc Phép thử chất gây sốt theo quy định trong chuyên luận riêng.

Hỗn dịch dùng trên da

Hỗn dịch dùng trên da là hỗn dịch thuốc dùng để bôi hoặc phun lên da nhằm đưa dược chất tới bề mặt da hoặc thấm qua da. Các chế phẩm dùng trên da như chế phẩm gội đầu, thuốc bột, lotion đều có thể ở dạng hỗn dịch. Hỗn dịch dùng trên da dự định để dùng trên các vùng da bị tổn thương nặng phải vô khuẩn.

Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7)

Khi có yêu cầu phải vô khuẩn, hỗn dịch dùng trên da phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Thử vô khuẩn.

1.6 NHŨ TƯƠNG THUỐC

Định nghĩa

Nhũ tương thuốc là các chế phẩm thuốc dạng lỏng hoặc mềm có chứa một hoặc nhiều dược chất 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 của các dược chất trong nước, v.v...). Nhũ tương thuốc có thể dùng theo nhiều đường khác nhau như tiêm, uống, hít, niêm mạc miệng, mắt, mũi, tai, trực tràng, bàng quang, âm đạo và dùng trên da.

Trong nhũ tương thuốc, một trong hai chất lỏng là pha phân tán hoặc pha nội, ở dạng giọt có đường kính từ 0,1 μm đến 100 μm , phân tán đều trong chất lỏng kia gọi là môi trường phân tán hoặc pha ngoại. Với các vi nhũ tương và nano nhũ tương, kích thước giọt phân tán nhỏ hơn 0,1 μm .

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, làm giảm sức căng liên bề mặt, tạo ra hàng rào ngăn cản không cho các giọt kết tụ lại, nhờ vậy nhũ tương được hình thành và ổn định. 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 tập hợp lên bề mặt tiếp xúc giữa hai pha và làm tăng độ nhớt của pha nước, nhờ vậy làm giảm sự kết tụ các giọt pha phân tán là nguyên nhân dẫn đến hiện tượng tách pha. Ngoài tá dược nhũ hóa, tùy thuộc đặc tính của dược chất và đường dùng thuốc, các nhũ tương thuốc có thể có thêm một số tá dược khác như chất chống oxy hóa, chất điều

chỉnh pH, chất làm tăng độ tan, chất điều chỉnh độ nhớt, chất điều chỉnh độ đẳng trương so với máu và mô, chất bảo quản kháng khuẩn, chất thơm, chất làm ngọt, chất màu, chất đẩy,... Các tá dược này không được gây ảnh hưởng bất lợi đến tác dụng điều trị dự kiến của thuốc cũng như không gây độc tính hay kích ứng tại chỗ quá mức khi dùng ở nồng độ sử dụng trong công thức.

Theo thể chất, nhũ tương thuốc có thể chia thành 2 loại:

- Nhũ tương thuốc dạng lỏng, thường được gọi ngắn gọn là nhũ tương, có thể chất lỏng, sánh, có thể rót được.

- Nhũ tương thuốc dạng mềm, thường được gọi là kem và trong một số trường hợp có thể là mỡ (thuốc mỡ thể nhũ tương), có thể chất mềm, mịn, có thể phết thành lớp.

Sản xuất

Trong quá trình điều chế nhũ tương thuốc, phải áp dụng các biện pháp thích hợp để kiểm soát kích thước các tiểu phân pha phân tán sao cho phù hợp với mục đích sử dụng. Trường hợp phải sử dụng chất bảo quản kháng khuẩn trong công thức pha chế, cần chứng minh sự cần thiết cũng như hiệu quả kháng khuẩn của chất bảo quản được lựa chọn, sử dụng phương pháp và tiêu chuẩn đánh giá quy định tại Phụ lục 13.8 Xác định hiệu quả kháng khuẩn của chất bảo quản. Không yêu cầu thực hiện phép thử này với mục đích để kiểm tra chất lượng thuốc.

Đối với các nhũ tương thuốc có yêu cầu vô khuẩn, phải sử dụng nguyên liệu và phương pháp pha chế phù hợp nhằm đảm bảo thu được chế phẩm vô khuẩn đồng thời phòng tránh việc phát sinh các tạp nhiễm cũng như sự phát triển của vi sinh vật trong chế phẩm. Liên quan đến các phương pháp sản xuất thuốc vô khuẩn, tham khảo Phụ lục 16.1 Các phương pháp tiệt khuẩn.

Đối với các nhũ tương thuốc không vô khuẩn, phải áp dụng các biện pháp thích hợp trong pha chế, đóng gói, bảo quản và phân phối nhằm đảm bảo mức độ nhiễm vi sinh vật của thuốc nằm trong giới hạn cho phép theo quy định tại Phụ lục 13.6 Thử giới hạn nhiễm vi sinh vật.

Đối với các nhũ tương thuốc đóng đơn liều, lượng thuốc được đóng gói phải đảm bảo để có thể lấy ra được lượng thuốc ghi trên nhãn.

Yêu cầu chất lượng chung

Tính chất

Khi quan sát bằng mắt thường, nhũ tương thuốc dạng lỏng phải có thể chất lỏng, đục trắng và đồng nhất giống như sữa, nhũ tương thuốc dạng mềm phải có thể chất mềm, mịn và đồng nhất giống như kem. Trừ các nhũ tương thuốc dùng đường tiêm và đường nội bàng quang không được có hiện tượng tách lớp, một số nhũ tương thuốc dạng lỏng khác có thể bị tách lớp nhưng phải trở lại trạng thái đồng nhất ngay sau khi lắc. Khi nhũ tương bị thay đổi màu sắc, có thể đó là dấu hiệu của biến đổi hóa học hoặc nhiễm khuẩn.

Thể tích (Phụ lục 11.1)

Nếu không có chỉ dẫn khác, nhũ tương thuốc dạng lỏng