

Trừ khi có các chỉ dẫn khác, dung dịch nội bằng quang phải vô khuẩn. Khi quan sát ở các điều kiện thích hợp, dung dịch nội bằng quang không có các tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường.

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

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

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

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

Trừ phép thử Xác định giới hạn các tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường, thuốc bột/thuốc bột đông khô để pha dung dịch nội bằng quang phải đáp ứng các yêu cầu của Bột pha tiêm; dung dịch đậm đặc để pha dung dịch nội bằng 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.

Dung dịch dùng để rửa bằng quang phải đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.25 Dung dịch rửa vết thương.

Xác định giới hạn tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường (Phụ lục 11.8, mục B)

Dung dịch nội bằng quang, bao gồm cả dung dịch thu được sau khi pha loãng dung dịch đậm đặc hoặc hòa tan thuốc bột/thuốc bột đông khô theo chỉ dẫn, phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Xác định tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường.

Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, dung dịch nội bằng quang, bao gồm cả dung dịch thu được sau khi pha loãng dung dịch đậm đặc hoặc hòa tan thuốc bột/thuốc bột đông khô theo chỉ dẫn, 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)

Dung dịch nội bằng quang, bao gồm cả dung dịch thu được sau khi pha loãng dung dịch đậm đặc hoặc hòa tan thuốc bột/thuốc bột đông khô theo chỉ dẫn, 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.

Dung dịch rửa vết thương

Đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.25 Dung dịch rửa vết thương.

Dung dịch dùng trên da

Dung dịch dùng trên da là dung 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 nước gội đầu, thuốc bột, dầu xoa bóp, đều có thể ở dạng dung dịch. Dung 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, dung dịch dùng trên da phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Thử vô khuẩn.

Cồn thuốc

Đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.2 Cồn thuốc.

1.4 SIRÔ THUỐC

Định nghĩa

Sirô thuốc là các chế phẩm thuốc dạng lỏng chứa một hoặc nhiều dược chất được hòa tan hoặc phân tán trong nước, có thể chất sánh, có vị ngọt, dùng đường uống. Sirô thuốc có thể chứa đường trắng ở nồng độ tối thiểu 45 % (kl/kl). Vị ngọt cũng có thể thu được từ các loại đường khác hoặc từ chất tạo ngọt. Dược chất hoặc dịch chiết dược liệu được hòa tan, trộn hoặc phân tán trong sirô.

Các tá dược trong sirô thuốc có thể gồm: chất bảo quản, chất màu, chất làm thơm, chất điều vị, chất ổn định, chất điều chỉnh pH, chất làm tăng độ nhớt,... với nồng độ thích hợp.

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

Sirô thuốc cũng bao gồm những chế phẩm ở dạng rắn như thuốc bột hoặc thuốc cốm để pha sirô (sirô khô). Trước khi sử dụng, tùy theo tính chất của dược chất, thuốc được hòa tan hoặc phân tán trong nước thành sirô ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch.

Sirô thuốc thường được đóng gói đa liều và có dụng cụ đóng thuốc đi kèm để lấy được thể tích liều quy định. Dụng cụ đóng này thường là một chiếc thìa hoặc một cốc đóng dung tích 5 ml hoặc bội số của 5 ml.

Sản xuất

Đối với các thuốc trong công thức có sử dụng chất bảo quản kháng khuẩn, 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.

Trong quá trình pha chế, đóng gói, bảo quản và phân phối phải áp dụng các biện pháp thích hợp 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.

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.