

chỉ dẫn khác, các thuốc này không chứa chất bảo quản và được đóng gói đơn liều.

Thuốc bột dùng tại tai phải đáp ứng các yêu cầu của thuốc bột dùng trên da.

Thuốc bột dùng tại mắt

Đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.14 Thuốc dùng tại mắt.

Thuốc bột để pha tiêm

Thuốc bột để pha tiêm phải đáp ứng các yêu cầu chung của thuốc bột và các yêu cầu của Bột pha tiêm quy định tại Phụ lục 1.19 Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy.

Thuốc bột dùng đường nội bàng quang

Thuốc bột dùng đường nội bàng quang, bao gồm cả thuốc bột đông khô, là các thuốc bột vô khuẩn dùng để hòa tan hoặc phân tán trong dung môi vô khuẩn thích hợp theo hướng dẫn sử dụng ngay trước khi dùng, tạo thành các dung dịch hoặc hỗn dịch dùng đường nội bàng quang.

Thuốc bột dùng đường nội bàng quang phải đáp ứng các yêu cầu của Bột pha tiêm quy định tại Phụ lục 1.19 Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy, trừ phép thử Xác định giới hạn các tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường. Nếu là thuốc bột để pha hỗn dịch nội bàng quang, không yêu cầu thực hiện cả phép thử Xác định các tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường.

Thuốc bột dùng đường âm đạo

Thuốc bột dùng đường âm đạo là các thuốc bột được đóng gói đơn liều để hòa tan hoặc phân tán trong dung môi thích hợp theo hướng dẫn sử dụng ngay trước khi dùng, tạo thành các dung dịch hoặc hỗn dịch dùng đường âm đạo. Thuốc có thể chứa các tá dược làm tăng tính tan hoặc khả năng phân tán của dược chất hoặc ngăn ngừa hiện tượng kết tụ các tiểu phân.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Thuốc bột dùng đường âm đạo phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều đơn vị liều. Phép thử này cũng có thể được thay thế bằng các phép thử Độ đồng đều hàm lượng và/hoặc phép thử Độ đồng đều khối 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)

Nếu không có chỉ dẫn khác, thuốc bột dùng đường âm đạo có hàm lượng dược chất dưới 2 mg hoặc dưới 2 % so với khối lượng bột thuốc của một liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều hàm lượng, Phương pháp 1. Đối với thuốc có từ 2 dược chất trở lên, chỉ yêu cầu thử độ đồng đều hàm lượng của thành phần dược chất nào có hàm lượng nhỏ như quy định ở trên.

Độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3)

Thuốc bột dùng đường âm đạo phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều khối lượng. Không yêu cầu thực

hiện phép thử này nếu đã thử độ đồng đều hàm lượng của tất cả các thành phần dược chất có trong thuốc.

Thuốc bột dùng đường trực tràng

Thuốc bột dùng đường trực tràng là các thuốc bột được đóng gói đơn liều để hòa tan hoặc phân tán trong dung môi thích hợp theo hướng dẫn sử dụng ngay trước khi dùng, tạo thành các dung dịch hoặc hỗn dịch dùng đường trực tràng. Thuốc có thể chứa các tá dược làm tăng tính tan hoặc khả năng phân tán của dược chất hoặc ngăn ngừa hiện tượng kết tụ các tiểu phân.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Thuốc bột dùng đường trực tràng phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều đơn vị liều. Phép thử này cũng có thể được thay thế bằng các phép thử Độ đồng đều hàm lượng và/hoặc phép thử Độ đồng đều khối 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)

Nếu không có chỉ dẫn khác, thuốc bột dùng đường trực tràng có hàm lượng dược chất dưới 2 mg hoặc dưới 2 % so với khối lượng bột thuốc của một liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều hàm lượng, Phương pháp 1. Đối với thuốc có từ 2 dược chất trở lên, chỉ yêu cầu thử độ đồng đều hàm lượng của thành phần dược chất nào có hàm lượng nhỏ như quy định ở trên.

Độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3)

Thuốc bột dùng đường trực tràng phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều khối lượng. Không yêu cầu thực hiện phép thử này nếu đã thử độ đồng đều hàm lượng của tất cả các thành phần dược chất có trong thuốc.

Thuốc bột dùng đường hít

Thuốc bột dùng đường hít bao gồm thuốc bột để hít và thuốc bột để pha các chế phẩm lỏng dùng đường hít. Thuốc phải đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.17 Thuốc hít.

1.8 THUỐC CỐM

Định nghĩa

Thuốc cốm là các chế phẩm thuốc dạng rắn, khô, có dạng hạt nhỏ xốp hay sợi ngắn xốp, chứa một hoặc nhiều dược chất, được tạo thành từ sự kết dính các tiểu phân thành các hạt to hơn, đủ chắc để chịu được các va chạm nhẹ. Thuốc cốm được dùng đường uống bằng cách nuốt trực tiếp hoặc nhai, hoặc pha với nước hay một chất lỏng thích hợp để tạo thành dung dịch, hỗn dịch hay sirô trước khi uống.

Vì lý do an toàn cho người sử dụng và để đảm bảo sử dụng liều chính xác, thuật ngữ "thuốc cốm" cũng được sử dụng trong trường hợp thuốc được bào chế thành các viên nén rất nhỏ mà không phải là các hạt cốm, được đóng trong gói

và khi uống, toàn bộ lượng thuốc trong một gói được uống như một liều đơn.

Thuốc cốm có thể thêm các tá dược như tá dược độn, tá dược dính, tá dược rã, tá dược điều hương vị, tá dược màu,... Thuốc cốm được đóng gói đơn liều hoặc đa liều. Dạng thuốc đóng gói đa liều phải có dụng cụ thích hợp đi kèm để đóng được lượng thuốc của một liều theo quy định. Với thuốc cốm đơn liều, mỗi liều được đóng trong đồ đựng riêng như gói hoặc lọ.

Sản xuất

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

Thuốc cốm phải khô, đồng đều về kích thước hạt, không có hiện tượng hút ẩm, không bị vón cục và không bị thay đổi màu.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Thuốc cốm 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 các phép thử Độ đồng đều hàm lượng và/hoặc phép thử Độ đồng đều khối 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)

Nếu không có chỉ dẫn khác, thuốc cốm đơn liều có hàm lượng được chất dưới 2 mg hoặc dưới 2 % so với khối lượng cốm trong một liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều hàm lượng, Phương pháp 1. Đối với thuốc có từ 2 dược chất trở lên, chỉ yêu cầu thử độ đồng đều hàm lượng với thành phần dược chất nào có hàm lượng nhỏ như quy định ở trên.

Độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3)

Thuốc cốm đóng gói đơn liều, ngoại trừ thuốc cốm bao, phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều khối lượng. Thuốc cốm đã thử Độ đồng đều hàm lượng của tất cả các thành phần dược chất thì không phải thử độ đồng đều khối lượng.

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

Dùng dụng cụ đóng liều được cung cấp kèm theo thuốc cốm đóng gói đa liều 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 có 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.

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

Bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, để nơi khô.

Ghi nhãn

Ghi nhãn theo quy định hiện hành.

Ghi tên chất bảo quản nếu có.

Đối với các thuốc cốm cần pha chế trước khi sử dụng, ghi rõ cách pha, điều kiện bảo quản và hạn sử dụng của thuốc sau khi pha.

Đối với các thuốc cốm đóng gói đa liều, ghi rõ hàm lượng được chất trong 1 liều.

Thuốc cốm sủi bọt

Thuốc cốm sủi bọt là thuốc cốm không bao, thường chứa các acid hữu cơ và muối carbonat hoặc hydrocarbonat, phản ứng với nhau khi có nước để giải phóng khí carbon dioxyd. Thuốc cốm sủi bọt được hòa tan hoặc phân tán trong nước trước khi dùng.

Độ rã

Cho lượng cốm của một liều vào cốc chứa 200 ml nước ở 15 °C đến 25 °C, phải có nhiều bọt khí bay ra. Quan sát khi không còn hiện tượng sủi bọt khí, thuốc cốm được coi là rã hết nếu được hòa tan hoặc phân tán hết trong nước. Lặp lại phép thử với 5 liều nữa. Chế phẩm đạt yêu cầu của phép thử nếu cả 6 liều rã trong vòng 5 min.

Thuốc cốm bao

Thuốc cốm bao thường được đóng gói đa liều và chứa các hạt được bao bởi một hay nhiều lớp hỗn hợp các tá dược. Tá dược bao thường được điều chế thành dung dịch hay hỗn dịch mà dung môi hay môi trường phân tán sẽ bay hơi trong quá trình hình thành lớp bao.

Độ hòa tan

Khi cần chứng minh khả năng giải phóng dược chất từ thuốc cốm bao, có thể thực hiện một phép thử phù hợp, ví dụ một trong các phép thử mô tả ở Phụ lục 11.4 Phép thử độ hòa tan của dạng thuốc rắn phân liều.

Thuốc cốm giải phóng biến đổi

Thuốc cốm giải phóng biến đổi là thuốc cốm bao hay không bao được bào chế với các tá dược 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.

Độ hòa tan

Để chứng minh đặc tính giải phóng dược chất biến đổi của thuốc cốm giải phóng biến đổi, tiến hành một phép thử phù hợp, ví dụ một trong các phép thử mô tả ở Phụ lục 11.4 Phép thử độ hòa tan của dạng thuốc rắn phân liều.

Thuốc cốm tan trong ruột

Thuốc cốm tan trong ruột là thuốc cốm giải phóng muộn do có đặc tính kháng dịch dạ dày và giải phóng dược chất trong dịch ruột. Tính chất kháng dịch dạ dày là do cốm

được bao bằng vật liệu kháng dịch dạ dày hoặc được bảo chế bằng các cách phù hợp khác.

Độ hòa tan

Để chứng minh đặc tính giải phóng dược chất muông của thuốc côm tan trong ruột, tiến hành một phép thử phù hợp, ví dụ một trong các phép thử mô tả ở Phụ lục 11.4 Phép thử độ hòa tan của dạng thuốc rắn phân liều.

1.9 THUỐC DÁN THẨM QUA DA VÀ CAO DÁN

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 trải 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 dược chất tránh tác động của ngoại môi.

Lớp chứa dược chất: Có cấu tạo dưới dạng hệ cốt (matrix) hoặc bình chứa (recevoir). 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 polyetylen 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.
- Trải hỗn hợp cốt lên lớp nền trong máy trải 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 quy 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