

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

PHỤ LỤC I

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 quy 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 giỏ 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 quy định khác, chế phẩm được đựng trong bao bì kín, bảo quản nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

Ghi nhãn

Nhãn ghi rõ nơi dán thuốc, tổng hàm lượng dược 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 quy định hiện hành.

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 quy 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 quy 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 giỏ 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 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 quy định khác, chế phẩm được đựng trong bao bì kín, bảo quản nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

Ghi nhãn

Theo quy định hiện hành.

1.10 THUỐC ĐẶT

Định nghĩa

Thuốc đặt là dạng thuốc rắn phân liều, chứa một hoặc nhiều dược chất, dùng để đặt vào các hốc tự nhiên của cơ thể nhằm phát huy tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Thuốc có hình dạng, kích thước và thể chất phù hợp với mục đích sử dụng.

Khi đặt vào vị trí thích hợp trên cơ thể, thuốc đặt thường mềm, chảy ra ở thân nhiệt hoặc hòa tan hay phân tán trong niêm dịch để giải phóng dược chất và phát huy tác dụng.