

hoặc 3 liều có giá trị nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % nhưng trong khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 10 liều, lặp lại toàn bộ thử nghiệm trên với 2 đơn vị đóng gói nữa. Không quá 3 liều trong tổng số 30 liều được 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. Có thể nới rộng khoảng giới hạn chấp nhận này nếu được chứng minh là phù hợp nhưng giới hạn trên không được phép lớn hơn 150 % và giới hạn dưới không được phép nhỏ hơn 50 % giá trị trung bình của các liều được thử. 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.

Lượng dược chất ở dạng hạt mịn

Sử dụng thiết bị và quy trình được mô tả ở Phụ lục 11.11 Đánh giá khí động học các tiểu phân của thuốc hít (thiết bị C, D hoặc E) để tính toán lượng dược chất ở dạng hạt mịn.

Tổng số liều phân phối của một đơn vị đóng gói với thuốc hít đa liều

Lấy 1 dụng cụ hít và hút bỏ từng liều, với mức lưu lượng khí đã định trước, cho đến khi hết thuốc. Ghi lại số liều đã lấy ra được. Tổng số liều lấy ra từ dụng cụ hít không nhỏ hơn tổng số liều phân phối công bố trên nhãn (phép thử nghiệm này có thể kết hợp với phép thử về Độ đồng đều liều phân phối).

1.18 THUỐC KHÍ DUNG

Thuốc khí dung là dạng bào chế mà trong quá trình sử dụng, dược 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 (CO₂), 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, khí 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 được chất ổn định trong thời hạn bảo quản. Các dược 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 dược 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 dược 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 dược chất kháng sinh, kháng viêm,... và kích thước hạt phải nhỏ hơn 5 µm. 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 vi sinh vật). 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 dược 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 dược 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 gỉ 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 quy 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 dược 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 dược 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 dược 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, khi 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,...

Ghi nhãn

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

Thuốc khí 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 khí dung để hít nếu không được chỉ định vì có thể ngạt thở hoặc nguy hiểm đến tính mạng.

Thuốc khí 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 đè nén, không chọc vật nhọn vào thuốc.

Phải để thuốc khí dung xa tầm tay trẻ em.

Việc sản xuất các thuốc khí 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, THUỐC CẮY

Định nghĩa

Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy là các chế phẩm thuốc vô khuẩn dùng để tiêm, tiêm truyền hoặc cấy vào cơ thể. Thuốc có thể có dạng lỏng, dạng mềm hoặc dạng rắn, có chứa một hoặc nhiều dược chất trong các dung môi thích hợp, được phân thành các loại sau:

- Thuốc tiêm;
- Thuốc tiêm truyền;
- Chế phẩm đậm đặc để pha thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền;
- Bột để pha thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền (Bột pha tiêm);
- Gel để tiêm;
- Thuốc cấy;
- Thuốc nội nhãn.

Các quy định dưới đây không bắt buộc áp dụng cho các chế phẩm có nguồn gốc từ máu, các chế phẩm miễn dịch hoặc chế phẩm thuốc phóng xạ.

A. Quy định chung

Sản xuất

Các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy phải được pha chế, sản xuất bằng các nguyên liệu và phương pháp phù hợp nhằm đảm bảo thu được chế phẩm vô khuẩn đồng thời phòng tránh được 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.

Khi sản xuất các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền có chứa các tiểu phân phân tán, cần có biện pháp để đảm bảo kích thước các tiểu phân được kiểm soát phù hợp với mục đích sử dụng.

Đối với các thuốc tiêm đóng gói đơn liều và thuốc tiêm truyền, lượng thuốc được đóng gói phải đảm bảo đủ để có thể lấy ra được lượng thuốc ghi trên nhãn từ đồ đựng.

Đối với các thuốc bột đông khô để pha thuốc tiêm, độ đồng đều hàm lượng và độ đồng đều khối lượng được đảm bảo bằng việc kiểm soát lượng dung dịch trước khi được đông khô trong quy trình sản xuất.

Thành phần tá dược

Dung môi hòa tan hoặc môi trường phân tán dùng trong các loại thuốc tiêm có thể là nước, các dung môi không phải nước thích hợp khác hoặc hỗn hợp các chất này. Dung môi dùng trong thuốc tiêm phải đảm bảo an toàn và không ảnh hưởng đến hiệu lực điều trị ở thể tích tiêm.

Nước dùng trong quá trình sản xuất các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền phải đáp ứng các yêu cầu đối với Nước để pha thuốc tiêm.

Các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy có thể chứa các tá dược thích hợp khác như các chất điều chỉnh độ đẳng trương so với máu, chất điều chỉnh pH, chất làm