

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

tăng tính tan của dược chất, chất ổn định hoặc cung cấp đặc tính kháng khuẩn thích hợp cho thuốc. 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.

Nếu có thể được, các thuốc tiêm trong nước dùng đường tiêm dưới da, tiêm trong da, tiêm bắp, hoặc các thuốc tiêm truyền trong nước có thể tích lớn nên được làm đẳng trương so với máu bằng cách thêm natri clorid hoặc các chất thích hợp khác.

Khi sử dụng các chất đệm trong các thuốc tiêm nội nhãn, tiêm cơ tim hay tiêm vào dịch não tủy, cần đặc biệt thận trọng để đảm bảo các chất đệm này là phù hợp với đường tiêm dự kiến cả về bản chất và nồng độ 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.

Thuốc tiêm trong nước đóng gói đa liều, thuốc tiêm trong nước được pha chế trong điều kiện vô khuẩn và không thể *tiệt khuẩn cuối* (*) có thể cho thêm chất bảo quản kháng khuẩn thích hợp với nồng độ thích hợp, trừ khi bản thân chế phẩm đã có đủ tính kháng khuẩn cần thiết.

Không được cho chất bảo quản vào các thuốc tiêm với thể tích liều đơn trên 15 ml, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Không được cho chất bảo quản vào các loại thuốc tiêm truyền.

Không được cho chất bảo quản vào các thuốc có đường dùng không được phép sử dụng chất bảo quản như thuốc để tiêm nội sọ, tiêm ngoài màng cứng, tiêm nội tủy hoặc bất cứ đường tiêm vào dịch não tủy nào khác. Các thuốc này phải được đóng gói đơn liều.

Trừ khi có chỉ dẫn riêng, các thuốc nội nhãn không được chứa chất bảo quản và được đóng gói đơn liều.

Không được cho chất màu vào thuốc tiêm với mục đích nhuộm màu chế phẩm.

Khi dược chất dễ bị oxy hóa có thể cho thêm các chất chống oxy hóa thích hợp và/hoặc đóng thuốc dưới dòng khí nitrogen hoặc khí trơ thích hợp.

Đồ đựng

Đồ đựng (bao gồm cả nút có tiếp xúc trực tiếp với thuốc) không được tương tác về vật lý hay hóa học với thuốc chứa trong nó.

Đồ đựng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy phải đáp ứng các quy định có liên quan tại Phụ lục 17.1. Đồ đựng bằng thủy tinh dùng cho chế phẩm được và Phụ lục 17.3.

Đồ đựng và nút bằng chất dẻo.

Cần tính đến độc tính trường diễn khi xác định giới hạn của các yếu tố hay các thành phần cụ thể để lựa chọn đồ đựng đối với các thuốc tiêm được dùng để điều trị lâu dài hay dinh dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn.

Đồ đựng các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền (chai, lọ, ống, túi, bơm tiêm,...) nên được làm từ các nguyên liệu sao cho đồ đựng đủ trong để cho phép kiểm tra được bằng mắt thuốc chứa bên trong, trừ trường hợp đặc biệt khác.

Nút cao su của các chai lọ đựng các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền phải đáp ứng các quy định tại Phụ lục 17.5. Nút cao su dùng cho chai đựng thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền.

Nút dùng trong đồ đựng các loại thuốc tiêm trong dầu phải được làm từ nguyên liệu chống thấm dầu.

Phải sử dụng các cách thức thích hợp để đảm bảo độ kín của đồ đựng các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy. Nút đồ đựng phải được bọc niêm phong kín nhằm đảm bảo không cho vi sinh vật và các tạp nhiễm khác thâm nhập vào bên trong hệ đồ đựng - nút đồng thời cho phép rút một phần hoặc toàn bộ lượng thuốc bên trong ra mà không cần mở nút. Nguyên liệu dùng trong sản xuất nút là các chất dẻo hay các chất đàn hồi khác phải có độ chắc chắn và đàn hồi đủ để cho phép kim xuyên qua nút mà không tạo ra các tiểu phân lạ nhiễm vào thuốc bên trong đồ đựng. Nút đồ đựng các loại thuốc tiêm đóng đa liều phải có độ đàn hồi đủ để tự bịt kín lại được sau mỗi lần chọc kim vào và rút ra để lấy thuốc.

Đồ đựng và nút chai lọ thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy phải được xử lý theo những quy trình thích hợp, đảm bảo sạch và vô khuẩn mới được dùng để đóng thuốc.

Các phép thử chung

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

Các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền dạng lỏng và các thuốc bột pha tiêm sau khi được pha theo hướng dẫn sử dụng phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường. Trừ khi đã được chứng minh là phù hợp, các thuốc dạng hỗn dịch, nhũ tương, gel cũng phải thực hiện phép thử này. Phép thử này được miễn đối với các chế phẩm trên nhãn có ghi thuốc phải được dùng cùng với bộ lọc cuối, với điều kiện đã có dữ liệu chứng minh dịch lọc đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

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

Các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền dạng lỏng và các thuốc bột pha tiêm sau khi được pha theo hướng dẫn sử dụng phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Xác định tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường. Phép thử này được miễn đối với các chế phẩm trên nhãn có ghi thuốc phải được dùng cùng với bộ lọc cuối, với điều kiện đã có dữ liệu chứng minh dịch lọc đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7)

Các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy 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)

Các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy phải đáp ứng yêu cầu của Phép thử nội độc tố vi khuẩn hoặc Phép thử chất gây sốt theo quy định.

Giới hạn nội độc tố vi khuẩn đối với thuốc nội nhãn được tính trên mỗi mắt.

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 vô khuẩn và kín khí.

Ghi nhãn

Nhãn phải đáp ứng các quy định hiện hành.

Nhãn các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền không che kín đồ đựng để có thể kiểm tra được thuốc ở bên trong.

Nếu thuốc có sử dụng chất bảo quản, ghi tên và nồng độ chất bảo quản.

Đối với bột pha tiêm và chế phẩm đậm đặc để pha thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, phải ghi rõ loại và lượng chất lỏng dùng để pha thuốc trước khi sử dụng, điều kiện bảo quản và thời gian sử dụng thuốc sau khi pha. Nếu có ống chất lỏng để pha thuốc kèm theo thì trên ống phải có nhãn ghi rõ thành phần và thể tích của chất lỏng này.

Các thuốc dạng dung dịch được sử dụng cùng với bộ lọc cuối phải ghi rõ yêu cầu này trên nhãn.

Đối với thuốc tiêm đóng nhiều liều trong một đơn vị đóng gói, cần ghi rõ các thận trọng khi dùng thuốc cũng như điều kiện bảo quản thuốc giữa các lần sử dụng.

B. Các loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy

THUỐC TIÊM

Định nghĩa

Thuốc tiêm là các chế phẩm vô khuẩn dạng lỏng gồm các dung dịch, hỗn dịch, hệ phân tán keo hoặc nhũ tương, dùng để tiêm nhanh vào cơ thể bằng các đường tiêm khác nhau. Dung dịch tiêm không được có các tiểu phân có thể nhìn thấy khi quan sát bằng mắt thường ở các điều kiện thích hợp. Nhũ tương tiêm không được có hiện tượng tách lớp. Hỗn dịch tiêm có thể có hiện tượng các tiểu phân rắn lắng xuống đáy nhưng phải dễ dàng phân tán trở lại khi lắc, tạo thành hỗn dịch đồng nhất và duy trì được trạng thái ổn định này trong khoảng thời gian đủ để lấy được chính xác liều dùng của thuốc.

Yêu cầu chất lượng

Thuốc tiêm phải đáp ứng yêu cầu của Các phép thử chung và các yêu cầu sau đây:

Tính chất

Màu sắc: Không màu hoặc có màu của dược chất (theo chuyên luận riêng).

Trạng thái phân tán: Thuốc tiêm hỗn dịch có thể lắng cặn nhưng phải dễ dàng phân tán đồng nhất lại khi lắc và phải

giữ được sự đồng nhất này trong thời gian đủ để lấy được đúng liều dùng của thuốc.

Thuốc tiêm nhũ tương phải không có bất kỳ biểu hiện nào của sự tách lớp.

Thể tích (Phụ lục 11.1)

Đáp ứng yêu cầu của phép thử Giới hạn cho phép về thể tích của các thuốc dạng lỏng, mục Các dạng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Các thuốc tiêm hỗn dịch và nhũ tương đóng 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 dược liệu có trong thuốc.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các thuốc tiêm hỗn dịch và nhũ tương đóng đơn liều có hàm lượng dược chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2 % so với khối lượng thuốc phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều hàm lượng, Phương pháp 2. 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.

Các yêu cầu chất lượng khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

THUỐC TIÊM TRUYỀN

Định nghĩa

Thuốc tiêm truyền là các chế phẩm vô khuẩn dạng lỏng gồm các dung dịch trong nước, hệ phân tán keo hoặc nhũ tương với môi trường phân tán là nước, không có chất gây sốt, không chứa chất kháng khuẩn, thường đẳng trương so với máu, dùng để tiêm truyền tĩnh mạch với thể tích lớn và tốc độ chậm trong một khoảng thời gian nhất định.

Dung dịch tiêm truyền không được có các tiểu phân có thể nhìn thấy khi quan sát bằng mắt thường ở các điều kiện thích hợp. Nhũ tương tiêm truyền không được có hiện tượng tách lớp.

Yêu cầu chất lượng

Thuốc tiêm truyền phải đáp ứng yêu cầu của Các phép thử chung, các yêu cầu chất lượng đối với thuốc tiêm và các yêu cầu chất lượng khác theo quy định trong chuyên luận riêng.

BỘT ĐỂ PHA THUỐC TIÊM HOẶC THUỐC TIÊM TRUYỀN (BỘT PHA TIÊM)

Định nghĩa

Bột để pha thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền hay còn gọi là bột pha tiêm (bao gồm cả các thuốc đông khô) là các chế phẩm vô khuẩn dùng để tiêm hoặc tiêm truyền sau khi được pha với một thể tích quy định của một chất lỏng vô khuẩn theo chỉ dẫn. Sau khi được pha theo chỉ dẫn, thuốc

nhánh chóng trở thành dung dịch hoặc hệ phân tán đồng nhất không có các tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường.

Yêu cầu chất lượng

Bột để pha thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền phải đáp ứng yêu cầu của Các phép thử chung và các yêu cầu sau đây:

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Bột để pha thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền 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 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 khối lượng (Phụ lục 11.3)

Bột để pha thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều khối lượng. Phép thử này không áp dụng với các chế phẩm đã thử độ đồng đều hàm lượng của tất cả các dược chất có trong thuốc.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, bột để pha thuốc tiêm hay thuốc tiêm truyền có hàm lượng dược chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2 % so với khối lượng thuốc hoặc có khối lượng của một đơn vị liều bằng hay nhỏ hơn 40 mg phải đáp ứng yêu cầu của Phép thử Độ đồng đều hàm lượng, Phương pháp 2. 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.

Các yêu cầu chất lượng khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

Sau khi pha, thuốc phải đáp ứng các yêu cầu chất lượng đối với thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền.

CHẾ PHẨM ĐẬM ĐẶC ĐỂ PHA THUỐC TIÊM HOẶC THUỐC TIÊM TRUYỀN

Chế phẩm đậm đặc để pha thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền là các dung dịch hoặc hệ phân tán vô khuẩn dùng để tiêm hoặc tiêm truyền sau khi được pha loãng với một thể tích quy định của một chất lỏng vô khuẩn theo chỉ dẫn.

Yêu cầu chất lượng

Sau khi pha loãng, thuốc phải đáp ứng các yêu cầu chất lượng đối với thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền.

Các yêu cầu chất lượng khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

GEL TIÊM

Định nghĩa

Gel tiêm là các chế phẩm vô khuẩn để tiêm, có thể chất nhớt và đàn hồi, có đặc tính giải phóng biến đổi dược chất tại vị trí tiêm.

Yêu cầu chất lượng

Gel để tiêm phải đáp ứng yêu cầu của Các phép thử chung và các yêu cầu sau:

Sự giải phóng dược chất

Tiến hành một phép thử thích hợp để chứng minh đặc tính giải phóng biến đổi dược chất của thuốc.

Các yêu cầu chất lượng khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

THUỐC CÂY

Định nghĩa

Thuốc cây là các chế phẩm dạng rắn vô khuẩn, đóng gói đơn liều, có kích thước và hình dạng phù hợp dùng để cấy vào cơ thể bên ngoài đường tiêu hóa nhằm giải phóng dược chất kéo dài trong một khoảng thời gian nhất định.

Yêu cầu chất lượng

Thuốc cây phải đáp ứng yêu cầu của Các phép thử chung và các yêu cầu sau:

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Thuốc cây 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 và/hoặc phép thử Độ đồng đều khối lượng được đề cập dưới đây khi được chứng minh là phù hợp.

Độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, thuốc cây phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều khối lượng. Phép thử này không áp dụng với các chế phẩm đã thử độ đồng đều hàm lượng của tất cả các dược chất có trong thuốc.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, thuốc cây có hàm lượng dược chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2 % so với khối lượng thuốc hoặc có khối lượng của một đơn vị liều bằng hay nhỏ hơn 40 mg phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều hàm lượng, Phương pháp 2. 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.

Sự giải phóng dược chất

Tiến hành một phép thử thích hợp để chứng minh sự giải phóng dược chất kéo dài tương ứng của thuốc.

Các yêu cầu chất lượng khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

THUỐC NỘI NHÃN

Định nghĩa

Thuốc nội nhãn là các chế phẩm vô khuẩn dạng lỏng hoặc dạng rắn bao gồm các dung dịch, hệ phân tán keo, nhũ tương, hỗn dịch hoặc thuốc cấy, dùng để tiêm hoặc cấy vào dịch nhãn cầu.

Yêu cầu chất lượng

Thuốc nội nhân phải đáp ứng yêu cầu của Các phép thử chung, các yêu cầu chất lượng đối với các loại thuốc tiêm, thuốc cấy tương ứng và các yêu cầu chất lượng khác theo quy định trong chuyên luận riêng.

(*) *Tiệt khuẩn cuối* là quy trình tiệt khuẩn được thực hiện sau khi thuốc được đóng trong đơn vị đóng gói cuối cùng hoàn chỉnh (bao gồm cả bước niêm phong sau khi làm kín nếu có).

1.20 THUỐC VIÊN NÉN

Định nghĩa

Viên nén là dạng thuốc rắn phân liều, dùng để uống, nhai, ngậm, đặt hoặc hòa với nước để uống, để súc miệng, để rửa,... Viên nén chứa một hoặc nhiều dược chất, được bào chế bằng cách nén một lượng nhất định các hạt nhỏ hoặc bằng các kỹ thuật phù hợp khác như đùn, đổ khuôn hoặc đông khô.

Các hạt dùng để tạo viên chứa một hoặc nhiều dược chất có hoặc không có thêm các tá dược độn, tá dược rã, tá dược dính, tá dược trơn, các chất làm thay đổi đặc tính của viên trong dịch tiêu hóa, chất tạo màu và mùi vị.

Viên nén thường có hình trụ dẹt, bề mặt có thể phẳng hoặc hơi cong hoặc vát ở cạnh. Viên cũng có thể có hình thuẫn dài (caplet) hoặc các hình dạng khác. Bề mặt viên có thể có vạch kẻ, có chữ hoặc ký hiệu. Viên có thể được bao.

Có thể phân biệt một số loại viên nén như sau:

- Viên nén không bao;
- Viên nén bao;
- Viên nén giải phóng biến đổi;
- Viên nén tan trong ruột;
- Viên nén sủi bọt;
- Viên nén tan trong nước;
- Viên nén phân tán trong nước;
- Viên nén phân tán trong miệng;
- Viên nén ngậm;
- Viên nén đặt dưới lưỡi và viên nén đặt tại khoang miệng;
- Viên nén đông khô.

Sản xuất

Viên nén thường được bào chế bằng cách nén một lượng xác định các hạt hoặc cốm thuốc. Kỹ thuật sản xuất viên nén phải đảm bảo viên có được độ bền cơ học thích hợp, không bị vỡ, vỡ hoặc gãy trong các điều kiện sản xuất, xử lý sản phẩm cũng như trong quá trình bảo quản, phân phối. Có thể kiểm tra độ cứng và độ mài mòn viên bằng các phương pháp phù hợp.

Trong quá trình sản xuất và đóng gói thuốc viên nén, phải áp dụng các biện pháp thích 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.

Viên có vạch kẻ: Viên nén có thể có một hoặc nhiều vạch với mục đích chia viên thành những phần nhỏ hơn để dễ nuốt hoặc chia thành liều nhỏ hơn.

Trường hợp vạch chia với mục đích có được liều điều trị như ghi trên nhãn, đánh giá tính năng của vạch kẻ trong quá trình phát triển sản phẩm hoặc thẩm định quy trình sản xuất bằng phép thử độ đồng đều khối lượng của các phần sau khi bẻ dưới đây.

Lấy ngẫu nhiên 30 viên, dùng tay bẻ viên theo vạch phân liều. Mỗi viên chỉ lấy một phần, bỏ phần còn lại. Cân lần lượt, riêng biệt từng phần và tính khối lượng trung bình của 30 phần viên. Thuốc đạt yêu cầu nếu không quá 1 phần viên có khối lượng nằm ngoài khoảng 85 % đến 115 % của khối lượng trung bình. Thuốc không đạt yêu cầu nếu có quá 1 phần viên nằm ngoài khoảng trên hoặc có 1 phần viên nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % của khối lượng trung bình.

Các quy định dưới đây không bắt buộc áp dụng cho các chế phẩm viên nén không dùng qua đường miệng.

Yêu cầu chất lượng chung

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Thuốc viên nén 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, các thuốc viên nén có hàm lượng dược chất dưới 2 mg hoặc dưới 2 % so với khối lượng của viên phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều hàm lượng, Phương pháp 2. Đối với thuốc viên nén 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.

Nếu không có chỉ dẫn khác, viên nén bao (trừ viên nén bao phim) phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều hàm lượng với mọi hàm lượng.

Độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3)

Viên nén không bao và viên nén bao phim phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều khối lượng. Viên nén đã thử độ đồng đều hàm lượng của tất cả các dược chất có trong thành phần viên thì không phải thử độ đồng đều khối lượng.

Độ hòa tan

Nếu không có chỉ dẫn khác, thuốc viên nén phải đáp ứng phép thử độ hòa tan phù hợp, có thể là một trong các phép thử mô tả ở Phụ lục 11.4. Phép thử độ hòa tan của dạng thuốc rắn phân liều.

Viên nén đã thử độ hòa tan thì không yêu cầu thử độ rã.

Định tính, Định lượng và các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

Bảo quản - ghi nhãn

Thuốc viên nén phải đựng trong đồ đựng kín, chống ẩm và chống va chạm cơ học.