

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.

Ghi nhãn theo quy định. Nếu là viên bao cần phải ghi rõ: Bao đường, bao phim hay bao tan trong ruột.

Viên nén không bao

Viên nén không bao được bào chế bằng cách nén các hạt nhỏ một lần để tạo thành viên nén một lớp hoặc nhiều lần liên tiếp để tạo thành viên nén nhiều lớp, mỗi lớp có thành phần khác nhau. Các tá dược sử dụng để bào chế viên không được làm thay đổi hoặc hạn chế việc giải phóng dược chất trong dịch tiêu hóa.

Viên nén không bao phải đáp ứng định nghĩa chung của viên nén. Khi bẻ viên, có thể quan sát thấy kết cấu bên trong viên tương đối đồng nhất (đối với viên nén một lớp) hoặc phân tầng (đối với viên nén nhiều lớp) nhưng không có những dấu hiệu của màng bao.

Độ rã (Phụ lục 11.6)

Viên nén không bao phải đáp ứng yêu cầu của Phép thử độ rã của viên nén và nang. Dùng *nước* làm môi trường thử, cho đĩa vào mỗi ống thử. Nếu không có chỉ dẫn khác, vận hành thiết bị trong 15 min và kiểm tra tình trạng viên. Nếu viên không rã do bị dính vào đĩa thì thử lại với 6 viên khác, không cho đĩa vào ống.

Viên nén bao

Viên nén bao là viên nén được bao bằng một hay nhiều lớp hỗn hợp các chất bao khác nhau như các polymer tự nhiên hoặc tổng hợp, gôm, gelatin, chất bao không có hoạt tính, đường, chất hóa dẻo, chất tạo ngọt gốc rượu (polyol), sáp, chất màu và trong một vài trường hợp có cả chất tạo mùi, vị và hoạt chất. Tá dược bao thường được điều chế thành dung dịch hay hỗn dịch trong các dung môi hay môi trường phân tán thích hợp là các chất sẽ bay hơi trong quá trình hình thành lớp bao. Khi viên nén có lớp bao là màng polymer rất mỏng thì gọi là viên nén bao phim.

Viên nén bao có bề mặt nhẵn, thường có màu và có thể được đánh bóng. Khi bẻ viên có thể quan sát thấy phần nhân được bao bởi một hoặc nhiều lớp bao liên tiếp có cấu trúc khác nhau.

Khi có thuyết minh phù hợp, phép thử Độ đồng đều khối lượng và Độ đồng đều hàm lượng của viên nén bao (trừ viên nén bao phim) có thể được thực hiện trên viên đã bỏ lớp bao (viên nhân).

Độ rã (Phụ lục 11.6)

Viên nén bao phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ rã của viên nén và nang. Dùng *nước* làm môi trường thử, cho đĩa vào mỗi ống thử. Nếu không có chỉ dẫn khác, vận hành thiết bị trong 30 min đối với viên nén bao phim và 60 min đối với các viên nén bao khác. Nếu có viên không rã thì thử lại với 6 viên khác, thay *nước* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Nếu có 1 hoặc 2 viên không rã thì thử lại với 12 viên khác. Phép thử đạt yêu cầu nếu có ít nhất 16 trong số 18 viên thử rã hoàn toàn.

Nếu viên không rã do bị dính vào đĩa thì thử lại với 6 viên khác không dùng đĩa.

Viên nén giải phóng biến đổi

Viên nén giải phóng biến đổi là viên nén 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.

Viên nén giải phóng biến đổi bao gồm viên nén giải phóng kéo dài, viên nén giải phóng muộn và viên nén giải phóng theo nhịp.

Viên nén tan trong ruột

Viên nén tan trong ruột là viên nén giải phóng muộn do có đặc tính kháng dịch dạ dày và giải phóng dược chất trong dịch ruột. Viên thường được bào chế bằng cách sử dụng lớp bao kháng dịch dạ dày để bao viên hoặc sử dụng cốm hay các hạt đã được bao lớp bao kháng dịch dạ dày để dập viên. Viên nén được bao lớp bao kháng dịch dạ dày đáp ứng tính chất của viên nén bao.

Độ rã (Phụ lục 11.7)

Viên nén được bao lớp bao kháng dịch dạ dày phải đáp ứng yêu cầu của Phép thử độ rã của viên bao tan trong ruột với những thay đổi như sau: Dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm môi trường thử. Nếu không có chỉ dẫn khác, vận hành thiết bị trong 2 h không dùng đĩa. Thời gian thử trong acid có thể dao động phù hợp với công thức bào chế của chế phẩm và theo tiêu chuẩn đã được phê duyệt, thường từ 2 h đến 3 h nhưng không dưới 1 h. Không một viên nào bị rã (có thể có mảnh vỏ bao) hay có dấu hiệu bị rạn nứt khiến dược chất bị hòa tan. Thay môi trường acid bằng *dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (TT)*, cho đĩa vào ống và vận hành thiết bị trong 60 min. Nếu viên không rã do bị dính vào đĩa, lặp lại phép thử với 6 viên khác và không dùng đĩa. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu tất cả sáu viên đều rã.

Viên nén sủi bọt

Viên nén sủi bọt là viên nén không bao, thường chứa tá dược sủi bọt gồm các acid hữu cơ và muối carbonat hoặc hydrocarbonat, phản ứng với nhau khi có nước giải phóng ra khí carbon dioxyd. Viên được hòa tan hoặc phân tán trong nước trước khi dùng.

Độ rã

Cho một viên vào cốc chứa 200 ml *nước* ở 15 °C đến 25 °C, phải có nhiều bọt khí bay ra. Viên được coi là rã hết nếu hòa tan hoặc phân tán hết trong nước, không còn các hạt kết vón. Lặp lại phép thử này với 5 viên nữa. Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử nếu cả 6 viên đều rã trong vòng 5 min, trừ khi có các chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng.

Viên nén tan trong nước

Viên nén tan trong nước là viên nén không bao hoặc viên nén bao phim, được hòa tan trong nước trước khi dùng. Dung dịch sau khi hòa tan phải trong suốt hoặc hơi đục nhẹ.

Độ rã (Phụ lục 11.6)

Viên nén tan trong nước phải đáp ứng yêu cầu của phép

thử Độ rã của viên nén và nang. Dùng môi trường nước ở 15 °C đến 25 °C để thử, vận hành thiết bị trong 3 min.

Viên nén phân tán trong nước

Viên nén phân tán trong nước là viên nén không bao hoặc viên nén bao phim, được phân tán đồng đều trong nước tạo thành hỗn dịch đồng nhất trước khi dùng.

Độ rã (Phụ lục 11.6)

Viên nén phân tán trong nước phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ rã của viên nén và nang. Dùng môi trường nước ở 15 °C đến 25 °C để thử, vận hành thiết bị trong 3 min.

Độ mịn của dịch phân tán

Cho 2 viên vào 100 ml nước, khuấy cho đến khi viên phân tán hoàn toàn. Độ mịn đạt yêu cầu khi dịch phân tán thu được chảy hết qua rây có kích thước mắt rây 710 µm.

Viên nén phân tán trong miệng

Viên nén phân tán trong miệng là viên nén không bao, khi đặt vào miệng phải phân tán nhanh trong nước bọt trước khi nuốt.

Độ rã (Phụ lục 11.6)

Viên nén phân tán trong miệng phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ rã của viên nén và viên nang. Nếu không có chỉ dẫn khác, dùng nước làm môi trường thử, vận hành thiết bị trong 3 min.

Viên nén ngậm

Viên nén ngậm thường là viên nén không bao được bào chế để viên rã hoặc tan từ từ trong miệng, giải phóng ra được chất nhằm phát huy tác dụng tại chỗ hay toàn thân.

Viên nén đặt dưới lưỡi và viên nén đặt tại khoang miệng

Viên nén đặt dưới lưỡi và viên nén đặt tại khoang miệng là các chế phẩm được bào chế để khi đặt dưới lưỡi hoặc tại khoang miệng, được chất được giải phóng và hấp thu qua niêm mạc nhằm phát huy tác dụng toàn thân.

Viên nén nhai

Viên nén nhai là viên nén được bào chế để viên được nhai trước khi nuốt.

Viên nén đông khô

Viên nén đông khô là viên nén được bào chế bằng phương pháp đông khô hỗn hợp lỏng hoặc mềm. Thuốc giải phóng được chất nhanh trong miệng khi tiếp xúc với nước bọt và sau đó được nuốt. Ngoài ra thuốc cũng có thể được hòa tan hoặc phân tán trong nước trước khi uống.

Độ rã

Cho một viên vào cốc chứa 200 ml nước ở 15 °C đến 25 °C, viên phải rã trong vòng 3 min. Lặp lại phép thử này với 5 viên nữa. Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử khi cả 6 viên đều rã hoàn toàn.

Nước (Phụ lục 10.3)

Viên nén đông khô phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Định lượng nước, giới hạn được quy định trong chuyên luận riêng.

1.21 THUỐC BỌT Y TẾ

Thuốc bột y tế là dạng thuốc lỏng đóng trong bao bì kín với khí đẩy ở áp suất cao thích hợp, trong đó có một lượng khí phân tán đều trong môi trường lỏng tạo bọt, khi dùng bột tự vỡ do khí thoát đi còn lại thuốc ở dạng mềm dễ bám dính. Thuốc bột y tế dùng để sát trùng da, niêm mạc, vết thương, trị bỏng,... hoặc vào việc thích hợp khác. Thuốc chứa một hoặc nhiều dược chất, thường gặp như menthol, tinh dầu tràm, chlorocresol, hexetidin,... và các tá dược thích hợp như chất dẫn, chất sát trùng bảo quản, chất tạo nhũ, tạo bọt và chất ổn định. Các tá dược phải đảm bảo không ảnh hưởng tới chức năng hoặc gây tổn thương, kích ứng nơi dùng thuốc,... Thuốc bột được hình thành bởi sự phân tán khí trong môi trường lỏng chứa dược chất, tá dược và trạng thái bọt phải hình thành ổn định. Thuốc được đóng trong chai, lọ chứa với khí đẩy và có phụ tùng như van, nút bấm để đẩy thuốc ra khỏi bao bì khi sử dụng.

Phương pháp sản xuất

Thuốc bột y tế được bào chế dưới dạng nhũ tương, thường là nhũ tương Dầu trong Nước, trong đó dược chất được hòa tan vào một trong 2 pha tùy đặc tính thân nước hoặc thân dầu của chúng. Thuốc được đóng vào một bình chứa kiểu khí dung và đặt van, nút bấm phù hợp. Khí đẩy được nén vào bình với áp suất thích hợp, khí đẩy sẽ phân tán trong tương dầu của nhũ tương tạo ra bọt ở áp lực cao trong bình kín.

Khí đẩy thường dùng là khí hóa lỏng hydrocarbon và dẫn chất.

Yêu cầu chất lượng

Đạt yêu cầu chất lượng theo các chuyên luận riêng.

Thuốc bột y tế dạng đóng khí đẩy dưới áp suất cao phải đáp ứng các yêu cầu chung của thuốc khí dung (Phụ lục 1.18). Nếu thuốc bột y tế dùng trên vết thương, phải đạt yêu cầu vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Tiêu chuẩn chung cho thuốc bột y tế gồm: Tỷ trọng tương đối của thuốc, khả năng tạo bọt của thuốc.

Tỷ trọng tương đối của thuốc: Đặt chai (lọ) thuốc còn nguyên vẹn ở nhiệt độ 25 °C ít nhất trong 24 h. Lấy chai thuốc ra, cẩn thận không làm cho thuốc nóng lên, và gắn 1 ống cứng có đường kính trong 1 mm và chiều dài 70 mm đến 100 mm vào lỗ phun thuốc ở đầu bấm. Lắc chai để thuốc đồng nhất và bấm nút để bỏ lượng thuốc thoát ra ban đầu khoảng 5 ml đến 10 ml. Cân bì một đĩa đáy bằng có chiều cao khoảng 35 mm và dung tích khoảng 60 ml. Cho đầu ống chạm góc của đĩa và bấm cho thuốc chuyển vào đĩa, chuyển đầu ống xoay tròn trên khắp mặt đĩa cho bột thuốc phủ đều và cao hơn mặt đĩa. Dùng một phiến mỏng gạt cho bột bằng phẳng và vừa đúng thể tích của đĩa. Cân khối lượng thuốc (m_1). Tiếp theo cho một thể tích nước cất tương tự. Cân khối lượng nước (m_n).

Tỷ trọng tương đối của thuốc = m_1/m_n

Tiến hành thí nghiệm 3 lần, lấy kết quả trung bình.