

**Đánh giá kết quả**

Đối với thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền thể tích lớn (trên 100 ml): Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử, nếu trung bình trong mỗi mililit có không quá 12 tiểu phân kích thước bằng hay lớn hơn 10 µm và không quá 2 tiểu phân kích thước bằng hay lớn hơn 25 µm.

Đối với thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền thể tích nhỏ (từ 100 ml trở xuống): Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử, nếu trung bình mỗi đơn vị đóng gói đã kiểm tra có không quá 3000 tiểu phân kích thước bằng hay lớn hơn 10 µm và không quá 300 tiểu phân kích thước bằng hay lớn hơn 25 µm.

**B. Xác định tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường**

Phép thử này là quy trình đơn giản để kiểm tra tiểu phân nhìn thấy trong thuốc dạng lỏng, nếu có thể, áp dụng cả với thuốc sau khi hoàn nguyên.

**Dụng cụ**

Thiết bị (Hình 11.8.2) là một bộ dụng cụ để soi bao gồm:

- A. Bảng màu đen mờ, kích thước thích hợp, gắn thẳng đứng.
- B. Bảng màu trắng không lóa, kích thước thích hợp, gắn thẳng đứng bên cạnh bảng màu đen.
- C. Bảng màu trắng không lóa, kích thước thích hợp, gắn vuông góc với bảng A và B.
- D. Hộp đèn có gắn nguồn ánh sáng trắng được che chắn thích hợp và bộ khuếch tán ánh sáng thích hợp (ví dụ nguồn sáng bao gồm hai đèn huỳnh quang 13W, mỗi ống dài 525 mm hoặc nguồn sáng đèn LED phù hợp). Cường độ chiếu sáng tại vùng soi phải duy trì từ 2000 lux đến 3750 lux. Có thể phải sử dụng cường độ sáng cao hơn đối với đồ chứa là thủy tinh màu hoặc plastic và đối với chế phẩm có màu hoặc đục.

**Cách tiến hành**

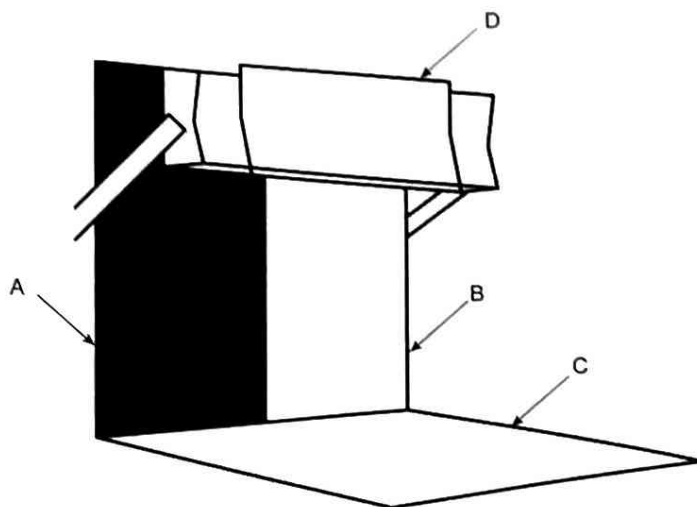
Loại bỏ mọi nhãn mác dán vào đồ chứa, rửa sạch và làm khô bên ngoài các đơn vị đóng gói đem thử. Lắc nhẹ hay lộn đi, lộn lại chậm từng đơn vị, tránh không tạo thành bọt khí và quan sát trong khoảng 5 s trước bảng màu trắng. Tiến hành lặp lại việc lắc trộn và quan sát như trên trước bảng màu đen. Khi không thể soi được qua đồ đựng trực tiếp, có thể chuyển mẫu vào một đồ đựng không có tiểu phân và rất thận trọng để không bị nhiễm tiểu phân từ môi trường. Ghi lại khi phát hiện thấy bất kỳ tiểu phân nào.

**Đánh giá kết quả đối với thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền**

Trong sản xuất, phải kiểm tra 100 % sản phẩm và loại bỏ bất kỳ sản phẩm nào có chứa tiểu phân nhìn thấy.

Đối với thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền đang lưu hành trên thị trường, có thể kiểm tra như sau:

Lấy 20 đơn vị đóng gói để thử. Chế phẩm được xem là cơ bản không có các tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường nếu không quan sát được bất cứ tiểu phân nào trong các đơn vị đóng gói đem thử. Nếu có thể, kiểm tra thêm một số đơn vị đóng gói nữa để có thêm thông tin về nguy cơ chế phẩm bị nhiễm các tạp tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường.



Hình 11.8.2 - Dụng cụ kiểm tra tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường

**11.9 PHÉP THỬ ĐỘ ĐỒNG ĐỀU ĐƠN VỊ LIỀU**

Để đảm bảo tính đồng nhất của các đơn vị liều, mỗi đơn vị trong một lô phải chứa một lượng dược chất nằm trong khoảng giới hạn hẹp gần với giá trị hàm lượng ghi trên nhãn (\*). Đơn vị liều là một đơn vị chế phẩm thuốc có chứa một lượng dược chất tương ứng với một liều đơn hoặc một phần của liều đơn.

Nếu không có quy định khác, phép thử này không áp dụng cho chế phẩm đơn liều dạng hỗn dịch, nhũ dịch hoặc gel dùng ngoài da. Các chế phẩm chứa vitamin và các nguyên tố vi lượng không cần xác định độ đồng đều đơn vị liều theo phương pháp đồng đều hàm lượng.

Thuật ngữ đồng đều đơn vị liều dùng để chỉ mức độ đồng nhất về lượng dược chất giữa các đơn vị liều. Vì vậy, nếu không có chỉ dẫn khác, phép thử này áp dụng cho từng dược chất có mặt trong chế phẩm.

Phép thử có thể thực hiện bằng 1 trong 2 phương pháp: Phương pháp đồng đều hàm lượng và phương pháp chênh lệch khối lượng.

Phương pháp đồng đều hàm lượng dựa trên cơ sở định lượng hàm lượng dược chất của từng đơn vị để xác định mỗi hàm lượng riêng lẻ có nằm trong giới hạn cho phép hay không. Phương pháp này có thể được áp dụng trong mọi trường hợp.

Phương pháp chênh lệch khối lượng được áp dụng trong các trường hợp sau:

Dung dịch thuốc đóng liều đơn và dung dịch trong nang mềm  
Dạng thuốc rắn (bao gồm bột, cốm, thuốc rắn vô khuẩn) đóng liều đơn chứa một dược chất mà không có thêm bất kỳ dược chất khác hay tá dược.

Dạng thuốc rắn (bao gồm thuốc rắn vô khuẩn) đóng liều đơn, có hoặc không chứa thêm dược chất khác hay tá dược, được pha chế từ các dung dịch hòa tan hoàn toàn, được đông khô trong đồ đựng cấp 1 và trên nhãn có ghi phương pháp pha chế.

Dạng thuốc nang cứng, viên nén không bao hoặc bao phim chứa từ 25 mg dược chất và dược chất chiếm từ 25 % khối lượng đơn vị (trường hợp nang cứng là khối lượng thuốc trong nang) trở lên, trường hợp dược chất khác chứa trong chế phẩm với hàm lượng thấp hơn thì đáp ứng yêu cầu đồng đều hàm lượng.

Phương pháp đồng đều hàm lượng áp dụng đối với tất cả các chế phẩm đơn liều khác không đáp ứng các điều kiện trên của phương pháp chênh lệch khối lượng.

**Phương pháp đồng đều hàm lượng**

Lấy không ít hơn 30 đơn vị, tiến hành theo hướng dẫn dưới đây cho từng dạng bào chế. Nếu quy trình tiến hành định lượng chế phẩm khác với phép thử đồng đều hàm lượng, có thể cần phải xác định hệ số hiệu chỉnh cho phương pháp đồng đều hàm lượng.

**Dạng bào chế rắn:** Tiến hành định lượng riêng rẽ 10 đơn vị bằng phương pháp thích hợp. Tính giá trị chấp nhận (Xem bảng 11.9.2).

**Dạng bào chế lỏng:** Tiến hành định lượng riêng rẽ 10 đơn vị bằng phương pháp thích hợp. Khi tiến hành định lượng, trộn đều chế phẩm trong điều kiện bình thường. Biểu diễn kết quả tính theo đơn vị liều. Tính giá trị chấp nhận (Xem bảng 11.9.2).

**Tính giá trị chấp nhận:**

Giá trị chấp nhận (AV) được tính theo công thức sau:

$$|M - \bar{X}| + ks$$

Các ký hiệu trong công thức được giải thích trong Bảng 11.9.2.

**Phương pháp chênh lệch khối lượng**

Phương pháp chênh lệch khối lượng được áp dụng căn cứ trên giả định dược chất được phân tán đồng đều trong

thuốc. Tiến hành định lượng dược chất bằng phương pháp thích hợp trên một lượng mẫu nhất định. Kết quả thu được là hàm lượng phần trăm dược chất (A) tính theo nhãn. Lấy không ít hơn 30 đơn vị và tiến hành theo hướng dẫn dưới đây cho từng dạng bào chế.

**Viên nén không bao hoặc bao phim:** Lấy 10 viên, cân chính xác từng viên. Tính hàm lượng phần trăm dược chất có trong từng viên dựa vào kết quả định lượng và khối lượng viên. Tính giá trị chấp nhận.

**Viên bao đường chứa vitamin và các nguyên tố vi lượng:**

Lấy 10 viên, bóc bỏ lớp bao đường và cân chính xác từng viên nhân. Phép định lượng cũng được thực hiện trên viên nhân đã bỏ vỏ bao. Tính hàm lượng phần trăm dược chất có trong từng viên dựa vào kết quả định lượng và khối lượng viên nhân. Tính giá trị chấp nhận.

**Nang cứng:** Cân chính xác 10 nang riêng biệt, đánh dấu để nhận biết từng nang, lấy toàn bộ thuốc trong nang ra bằng cách thích hợp. Cân chính xác từng vỏ nang rỗng, tính khối lượng thuốc trong mỗi nang bằng cách lấy khối lượng nang ban đầu trừ đi khối lượng vỏ nang rỗng tương ứng. Tính hàm lượng phần trăm dược chất trong mỗi nang dựa vào kết quả định lượng và khối lượng thuốc trong nang. Tính giá trị chấp nhận.

**Nang mềm:** Cân chính xác 10 nang riêng biệt, lạnh lặn, đánh dấu để nhận biết từng nang. Dùng dao hoặc kéo khô, sạch để mở nang, loại bỏ toàn bộ thuốc trong nang và làm sạch bằng dung môi thích hợp. Để vỏ nang bay hết dung môi ở nhiệt độ phòng trong 30 min, chú ý tránh hiện tượng hút ẩm hay bay hơi nước của vỏ nang. Cân từng vỏ nang và tính khối lượng thuốc trong nang. Tính hàm lượng phần trăm dược chất trong mỗi nang dựa vào kết quả định lượng và khối lượng thuốc trong nang. Tính giá trị chấp nhận.

*Bảng 11.9.1 - Quy định điều kiện áp dụng phương pháp đồng đều hàm lượng (CU) và chênh lệch khối lượng (MV) đối với các dạng bào chế*

Dạng bào chế	Phân loại		Liều và tỷ lệ dược chất	
			≥ 25 mg và ≥ 25 %	< 25 mg hoặc < 25 %
Viên nén	Không bao		MV	CU
	Bao	Bao phim	MV	CU
		Loại khác	CU	CU
Nang	Cứng		MV	CU
	Mềm	Hỗn dịch, nhũ dịch, gel	CU	CU
		Dung dịch	MV	MV
Chế phẩm dạng rắn đóng liều đơn	Một thành phần		MV	MV
	Nhiều thành phần	Bột đông khô từ dung dịch	MV	MV
		Loại khác	CU	CU
Dung dịch đóng liều đơn			MV	MV
Các dạng khác			CU	CU

Bảng 11.9.2 - Các yêu cầu để đánh giá kết quả

Ký hiệu	Định nghĩa	Các điều kiện	Giá trị
$\bar{X}$	Hàm lượng trung bình ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ) biểu thị ra phần trăm hàm lượng trên nhãn	-	-
$x_1, x_2, \dots, x_n$	Hàm lượng phần trăm được chất theo nhãn của từng đơn vị	-	-
$n$	Số đơn vị thử	-	-
$k$	Hàng số chấp nhận	$n = 10$	2,4
		$n = 30$	2,0
$s$	Độ lệch chuẩn của mẫu	-	$\left[ \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
RSD	Độ lệch chuẩn tương đối	-	$\frac{100s}{\bar{X}}$
$M$ (TH1) Áp dụng với $T \leq 101,5$	Giá trị đối chiếu	$98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$	$M = \bar{X}$ ( $AV = ks$ )
		$\bar{X} < 98,5\%$	$M = 98,5\%$ ( $AV = 98,5\% - \bar{X} + ks$ )
		$\bar{X} > 101,5\%$	$M = 101,5\%$ ( $AV = \bar{X} - 101,5\% + ks$ )
$M$ (TH2) Áp dụng với $T > 101,5$	Giá trị đối chiếu	$98,5\% \leq \bar{X} \leq T$	$M = \bar{X}$ ( $AV = ks$ )
		$\bar{X} < 98,5\%$	$M = 98,5\%$ ( $AV = 98,5\% - \bar{X} + ks$ )
		$\bar{X} > T$	$M = T\%$ $AV = (\bar{X} - T + ks)$
Giá trị chấp nhận ( $AV$ )	-	-	Công thức tổng quát: $ M - \bar{X}  + ks$ Cách tính trong từng trường hợp cụ thể nêu ở trên
$L_1$	Giá trị chấp nhận tối đa	-	$L_1 = 15,0$ nếu không có quy định khác
$L_2$	Khoảng lệch tối đa được phép cho mỗi đơn vị thử so với giá trị $M$	Giới hạn dưới, không đơn vị nào có kết quả nhỏ hơn $0,75M$ Giới hạn trên, không có đơn vị nào có kết quả lớn hơn $1,25M$ (tính dựa trên giá trị $L_2 = 25,0$ )	$L_2 = 25,0$ nếu không có quy định khác
$T$	Hàm lượng phần trăm được chất theo nhãn mà mẫu thử phải đạt được vào thời điểm sản xuất. Nếu không có quy định trong chuyên luận riêng $T = 100\%$ .	-	-

**Dạng bào chế rắn không phải viên nén hay nang cứng:**  
Tiến hành như với nang cứng. Tính giá trị chấp nhận.

**Dạng bào chế lỏng:** Lấy 10 đơn vị, cân chính xác từng lượng thuốc lỏng lấy từ mỗi đơn vị trong điều kiện bình thường. Nếu cần, tính thể tích tương đương sau khi đã xác định được tỷ trọng. Tính hàm lượng phần trăm dược chất trong mỗi đơn vị dựa vào kết quả định lượng và lượng thuốc của từng đơn vị. Tính giá trị chấp nhận.

**Tính giá trị chấp nhận**

Tính giá trị chấp nhận ( $AV$ ) như đối với phương pháp đồng đều hàm lượng, thay các giá trị hàm lượng của từng đơn vị vì bằng giá trị hàm lượng tính theo công thức dưới đây:

$$x_i = w_i \times \frac{A}{\bar{W}}$$

Trong đó:

$x_1, x_2, \dots, x_n$  là hàm lượng dược chất của từng đơn vị thử  
 $w_1, w_2, \dots, w_n$  là khối lượng của từng đơn vị thử.  
 $A$  là hàm lượng phần trăm dược chất tính theo nhãn, xác định bằng phương pháp thích hợp (phần định lượng).  
 $\bar{W}$  là khối lượng trung bình của các đơn vị thử dùng trong phần định lượng.

**Đánh giá kết quả**

Nếu không có chỉ dẫn khác, áp dụng các yêu cầu sau để đánh giá kết quả.

**Đối với dạng thuốc rắn và lỏng:** Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử đồng đều đơn vị liều nếu giá trị chấp nhận tính trên 10 đơn vị đầu tiên nhỏ hơn hoặc bằng  $L_1$  %. Nếu giá trị chấp nhận lớn hơn  $L_1$  % thử tiếp 20 đơn vị khác và tính giá trị chấp nhận của cả 30 đơn vị. Chế phẩm đạt yêu cầu nếu giá trị chấp nhận nhỏ hơn hoặc bằng  $L_1$  % và không có đơn vị nào có hàm lượng nhỏ hơn  $(1 - L_2 \times 0,01)M$  hay lớn hơn  $(1 + L_2 \times 0,01)M$ . Nếu không có quy định khác  $L_1 = 15$  và  $L_2 = 25$ .

(\* Các chế phẩm đơn liều phải đáp ứng quy định về phép thử đồng đều theo chỉ dẫn tại chuyên luận chung về dạng bào chế cụ thể tương ứng (Các phép thử theo Phụ lục 11.9 hoặc Phụ lục 11.2/11.3). Nếu có chứng minh phù hợp, phép thử Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9) có thể chỉ áp dụng tại thời điểm xuất xưởng.

**11.10 PHÉP THỬ ĐỘ GIẢI PHÓNG DƯỢC CHẤT CỦA THUỐC DÁN THẤM QUA DA**

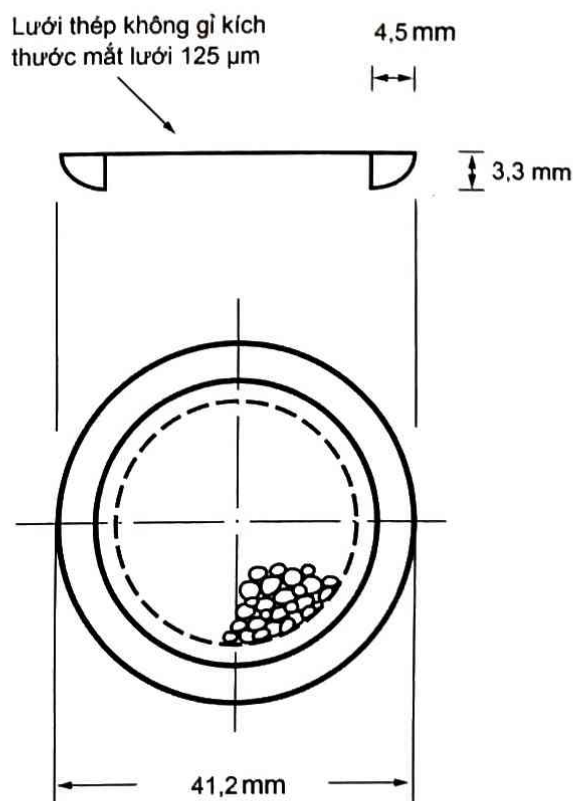
Phép thử này được dùng để xác định mức độ hòa tan các thành phần dược chất của dạng thuốc dán thấm qua da.

**Phương pháp dùng thiết bị có đĩa lưới inox**

**Thiết bị:** Dùng thiết bị thử độ hòa tan kiểu cánh khuấy như mô tả trong chuyên luận Phép thử độ hòa tan của dạng thuốc rắn phân liều (Phụ lục 11.4) có bổ sung thêm một

bộ phận đĩa lưới inox hình tròn với lỗ mắt lưới 125  $\mu\text{m}$  (Hình 11.10.1).

Bộ phận đĩa lưới inox giữ mẫu thử ở đáy của bình hòa tan và được thiết kế sao cho giảm thiểu thể tích chết giữa đĩa lưới inox và đáy bình. Bộ phận này cũng giữ cho miếng dán thử được căng phẳng, có mặt giải phóng thuốc ngửa lên trên và song song với đáy cánh khuấy. Phải luôn duy trì khoảng cách  $(25 \pm 2)$  mm giữa đáy cánh khuấy và bề mặt đĩa lưới inox trong quá trình thử (Hình 11.10.2). Nhiệt độ được giữ ổn định ở  $(32 \pm 0,5)$  °C. Bình hòa tan có thể được đậy nắp để hạn chế bay hơi dung môi trong thời gian thử.



Hình 11.10.1 - Bộ phận đĩa lưới inox

**Cách tiến hành**

Cho một thể tích môi trường hòa tan như chỉ dẫn vào bình hòa tan và làm ổn nhiệt môi trường ở nhiệt độ quy định. Đặt miếng thuốc dán cần thử lên đĩa lưới inox, giữ sao cho bề mặt giải phóng thuốc căng phẳng càng tốt. Miếng thuốc dán có thể gắn vào đĩa inox bằng keo dính hoặc bằng một dải băng dính hai mặt. Keo dính hoặc băng dính đều phải được thử trước chứng tỏ không gây trở ngại cho phép định lượng và không hấp phụ hoạt chất thuốc. Ấn nhẹ miếng thuốc dán có bề mặt giải phóng thuốc ngửa lên trên lên mặt của đĩa lưới inox đã có chất dính. Miếng dán thử chỉ nằm trên phần lưới inox, không được phủ trùm lên vành đĩa. Để làm được điều này, khi chế phẩm thuốc đồng nhất và được trải đều lên cốt của thuốc dán, có thể đo chính xác và cắt lấy những mảnh thuốc dán có kích thước thích hợp để thử. Đặt bộ phận đĩa inox đã gắn miếng thuốc dán thử nằm