

**PHỤ LỤC 11**

**11.1 GIỚI HẠN CHO PHÉP VỀ THẺ TÍCH CỦA CÁC DẠNG THUỐC LÔNG**

Lượng dược chất có trong các dạng thuốc lỏng liên quan đến thẻ tích của chúng. Do thực tế sai số của các dụng cụ, thiết bị và việc thực hiện quy trình sản xuất mà mỗi dạng thuốc lỏng được phép có một khoảng chênh lệch nhất định về thẻ tích so với quy định ghi trên nhãn. Đó là giới hạn cho phép về thẻ tích.

Trừ các thuốc có quy định đặc biệt, các dạng thuốc lỏng có giới hạn cho phép về thẻ tích ghi trong Bảng 11.1.

*Bảng 11.1 - Giới hạn cho phép về thẻ tích của các dạng thuốc lỏng*

Loại thuốc	Thẻ tích ghi trên nhãn	Giới hạn cho phép
Thuốc tiêm đơn liều:		
- Đo thẻ tích thuốc từng đơn vị đóng gói.	Mọi thẻ tích	Không dưới thẻ tích ghi trên nhãn*
- Đo gộp thẻ tích thuốc từ nhiều đơn vị đóng gói.	≤ 2 ml	Không dưới tổng thẻ tích ghi trên nhãn của các đơn vị đóng gói đem thử
Thuốc tiêm đa liều	Mọi thẻ tích	Không dưới thẻ tích ghi trên nhãn
Thuốc tiêm truyền	Mọi thẻ tích	Không dưới thẻ tích ghi trên nhãn
Thuốc uống dạng lỏng	Đa liều	Mọi thẻ tích ≥ 95 % thẻ tích ghi trên nhãn TTTB không dưới thẻ tích ghi trên nhãn
	Đơn liều**	Mọi thẻ tích 95 % - 110 % thẻ tích ghi trên nhãn TTTB không dưới thẻ tích ghi trên nhãn
Các thuốc khác**	≤ 60 ml	≥ 90 % thẻ tích ghi trên nhãn TTTB không dưới thẻ tích ghi trên nhãn
	> 60 ml	≥ 95 % thẻ tích ghi trên nhãn TTTB không dưới thẻ tích ghi trên nhãn

*Ghi chú:*

TTTB: Thẻ tích trung bình

\* Trong quá trình sản xuất thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thẻ tích thuốc được đóng hơi dư để đảm bảo khi sử dụng có thể lấy ra và

tiêm cho người bệnh thể tích thuốc quy định. Thẻ tích dư được xác định tùy thuộc vào đặc tính của từng sản phẩm.

\*\* Thuốc đơn liều đã thử Độ đồng đều đơn vị liều thì không phải thử giới hạn thẻ tích.

**CÁCH THỬ**

**Các dạng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền**

Chế phẩm dạng hỗn dịch hoặc nhũ tương phải được lắc đều trước khi rút ra để đo thẻ tích hoặc trước khi xác định khối lượng riêng. Chế phẩm nhớt hay ở dạng dầu có thể làm ấm theo hướng dẫn sử dụng ghi trên nhãn, nếu cần, và lắc kỹ ngay trước khi lấy ra để đo. Đo thẻ tích chế phẩm sau khi đã để nguội xuống 20 °C đến 25 °C. Với chế phẩm dạng bột vô khuẩn để tiêm, tiến hành pha theo chỉ dẫn trên nhãn và đo thẻ tích thuốc thu được sau khi pha.

**Thuốc tiêm đơn liều**

Thuốc tiêm có thẻ tích lớn hơn hoặc bằng 10 ml: Lấy 1 đơn vị đóng gói để thử.

Thuốc tiêm có thẻ tích lớn hơn 3 ml và nhỏ hơn 10 ml: Lấy 3 đơn vị đóng gói để thử.

Thuốc tiêm có thẻ tích nhỏ hơn hoặc bằng 3 ml: Lấy 5 đơn vị đóng gói để thử.

Thuốc tiêm đem đo thẻ tích phải để cân bằng với nhiệt độ phòng và được phân tán đồng nhất. Dùng bơm tiêm khô, sạch, có dung tích không lớn hơn 3 lần so với thẻ tích cần đo, có gắn kim tiêm số 21 (21 gauge) và dài từ 2,5 cm trở lên. Lấy toàn bộ thuốc của từng đơn vị đóng gói vào bơm tiêm, đẩy hết không khí trong bơm tiêm và kim tiêm ra ngoài. Chuyển lượng thuốc có trong bơm tiêm (để lại không bơm hết lượng thuốc còn trong kim) vào ống đong khô, sạch, có vạch chia phù hợp và được chuẩn hóa, ống đong có dung tích sao cho thẻ tích được đo chiếm tối thiểu 40 % thang đo của ống đong. Cũng có thể xác định thẻ tích (ml) thuốc tiêm bằng cách xác định khối lượng của lượng thuốc có thể lấy ra từ mỗi đơn vị đóng gói (g) rồi chia cho khối lượng riêng (g/ml) của chế phẩm.

Đối với thuốc tiêm có thẻ tích nhỏ hơn hoặc bằng 2 ml, có thể lấy lượng thuốc từ một số lượng đơn vị đóng gói vừa đủ và gộp lại để có được thẻ tích đáp ứng cho phép đo, sử dụng các bơm tiêm khô, riêng biệt cho mỗi đơn vị đóng gói. Đối với thuốc tiêm có thẻ tích lớn hơn hoặc bằng 10 ml, có thể xác định thẻ tích bằng cách chuyển thẳng lượng thuốc trong mỗi đơn vị đóng gói vào một ống đong hoặc cốc đã cân bì.

Thẻ tích đo được của mỗi đơn vị đóng gói không được nhỏ hơn thẻ tích ghi trên nhãn.

Trong trường hợp đo mẫu gộp với thuốc tiêm có thẻ tích nhỏ hơn hoặc bằng 2 ml, thẻ tích đo được không nhỏ hơn tổng thẻ tích ghi trên nhãn của các đơn vị đem đo.

**Bút tiêm và bơm tiêm chứa sẵn thuốc**

Thuốc tiêm có thẻ tích lớn hơn hoặc bằng 10 ml: Lấy 1 đơn vị đóng gói để thử.

Thuốc tiêm có thẻ tích lớn hơn 3 ml và nhỏ hơn 10 ml: Lấy 3 đơn vị đóng gói để thử.

Thuốc tiêm có thể tích nhỏ hơn hoặc bằng 3 ml: Lấy 5 đơn vị đóng gói để thử.

Nếu cần, lắp đồ đựng với các phụ kiện đi kèm khi sử dụng (kim tiêm, piston, bơm tiêm) và chuyển toàn bộ thể tích của mỗi đơn vị đóng gói (không làm rỗng kim tiêm) vào cốc khô đã cân bì bằng cách ấn piston đều và từ từ. Cân lượng thuốc được lấy ra khỏi đồ đựng. Xác định thể tích thuốc (ml) bằng cách chia khối lượng cân được (g) cho khối lượng riêng (g/ml) của thuốc.

Thể tích đo được của mỗi đơn vị đóng gói không được nhỏ hơn thể tích ghi trên nhãn.

#### **Thuốc tiêm đa liều**

Đối với thuốc tiêm đa liều mà trên nhãn có ghi số lượng liều và thể tích của từng liều, lấy một đơn vị đóng gói, tiến hành lấy ra từng liều và đo thể tích như với thuốc tiêm đơn liều, sử dụng các bơm tiêm riêng rẽ. Số lượng bơm tiêm dùng cho phép thử tương ứng với số liều ghi trên nhãn. Thể tích thuốc được đóng phải đủ cho mỗi bơm tiêm lấy được thể tích không nhỏ hơn thể tích đơn vị liều ghi trên nhãn.

#### **Thuốc tiêm truyền**

Lấy 1 đơn vị đóng gói. Chuyển toàn bộ lượng thuốc có trong đơn vị đóng gói vào một ống đong khô, sạch có độ chính xác phù hợp và có dung tích sao cho thể tích được đo chiếm tối thiểu 40 % thang đo của ống đong. Thể tích thuốc đo được không nhỏ hơn thể tích ghi trên nhãn.

#### **Các dạng thuốc uống**

##### **Chế phẩm đa liều**

Lấy 10 đơn vị đóng gói, lắc đều. Xác định thể tích thuốc có thể lấy ra được từ từng đơn vị bằng cách chuyển cẩn thận toàn bộ lượng thuốc trong mỗi đơn vị vào một ống đong chuẩn riêng biệt, sạch, khô, có chia vạch phù hợp và có dung tích không quá 2,5 lần thể tích cần đo sao cho không hình thành bọt khí trong quá trình thực hiện. Trừ khi có chỉ dẫn khác trên nhãn, giữ đồ đựng ở góc nghiêng 30° so với phương nằm ngang trong không quá 10 min để gạn hết lượng thuốc từ đồ đựng vào ống đong. Khi không còn bọt khí trong thuốc, đọc thể tích thuốc đo được. Cũng có thể xác định thể tích thuốc (ml) có thể lấy ra được từ từng đơn vị đóng gói bằng cách chuyển lượng thuốc trong mỗi đơn vị vào một đồ đựng sạch, khô, đã cân bì, cân lại để xác định khối lượng thuốc được lấy ra (g) và chia khối lượng này cho khối lượng riêng (g/ml) của thuốc.

Chế phẩm đạt yêu cầu nếu thể tích trung bình của 10 đơn vị đóng gói không nhỏ hơn thể tích ghi trên nhãn và thể tích của từng đơn vị đóng gói không nhỏ hơn 95 % thể tích ghi trên nhãn.

Nếu thể tích trung bình của 10 đơn vị đóng gói nhỏ hơn thể tích ghi trên nhãn nhưng không có đơn vị nào có thể tích nhỏ hơn 95 % thể tích ghi trên nhãn; hoặc thể tích trung bình của 10 đơn vị đóng gói không nhỏ hơn thể tích ghi trên nhãn và có không quá 1 đơn vị có thể tích nhỏ hơn

95 % nhưng không nhỏ hơn 90 % thể tích ghi trên nhãn, thử tiếp trên 20 đơn vị đóng gói nữa. Phép thử đạt nếu thể tích trung bình của 30 đơn vị không nhỏ hơn thể tích ghi trên nhãn và có không quá 1 đơn vị có thể tích nhỏ hơn 95 % nhưng không ít hơn 90 % thể tích ghi trên nhãn.

##### **Chế phẩm đơn liều**

Lấy 10 đơn vị đóng gói. Xác định thể tích từng đơn vị tương tự như đối với chế phẩm đa liều nhưng thời gian giữ đồ đựng để gạn hết thuốc vào ống đong là không quá 5 s. Cũng có thể xác định thể tích thuốc (ml) có thể lấy ra được từ từng đơn vị đóng gói bằng cách chuyển lượng thuốc trong mỗi đơn vị vào một đồ đựng sạch, khô, đã cân bì, cân lại để xác định khối lượng thuốc được lấy ra (g) và chia khối lượng này cho khối lượng riêng (g/ml) của thuốc.

Chế phẩm đạt yêu cầu nếu thể tích trung bình của 10 đơn vị không dưới thể tích ghi trên nhãn và thể tích của từng đơn vị nằm trong khoảng từ 95 % đến 110 % thể tích ghi trên nhãn.

Nếu thể tích trung bình của 10 đơn vị nhỏ hơn thể tích trên nhãn nhưng không có đơn vị nào có thể tích nằm ngoài khoảng 95 % đến 110 % thể tích ghi trên nhãn; hoặc thể tích trung bình của 10 đơn vị không nhỏ hơn thể tích ghi trên nhãn và có không quá 1 đơn vị có thể tích nằm ngoài khoảng 95 % đến 110 % nhưng trong khoảng 90 % đến 115 %, thử tiếp trên 20 đơn vị nữa. Phép thử đạt nếu thể tích trung bình của 30 đơn vị không nhỏ hơn thể tích ghi trên nhãn và có không quá 1 đơn vị có thể tích nằm ngoài khoảng 95 % đến 110 % nhưng trong khoảng 90 % đến 115 % thể tích ghi trên nhãn.

*Đối với các thuốc bột cần pha với một thể tích xác định dung môi để thu được thể tích thuốc công bố trên nhãn: Tiến hành pha riêng biệt 10 đơn vị đóng gói với một thể tích chính xác dung môi theo đúng hướng dẫn dùng thuốc, lắc kỹ trước khi đem thử.*

##### **Các thuốc dạng lỏng khác thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền và thuốc uống (trừ thuốc khí dung thuốc xịt và thuốc bột)**

Lấy 10 đơn vị đóng gói và 10 ống đong khô, sạch có độ chính xác phù hợp, chuyển toàn bộ lượng thuốc có trong mỗi đơn vị đóng gói vào từng ống đong riêng rẽ. Cũng có thể xác định thể tích thuốc (ml) có thể lấy ra được từ từng đơn vị đóng gói bằng cách chuyển lượng thuốc trong mỗi đơn vị vào một đồ đựng sạch, khô, đã cân bì, cân lại để xác định khối lượng thuốc được lấy ra (g) và chia khối lượng này cho khối lượng riêng (g/ml) của thuốc.

Chế phẩm đạt yêu cầu nếu thể tích trung bình của 10 đơn vị không dưới thể tích ghi trên nhãn và không có đơn vị nào có thể tích dưới 90 % thể tích ghi trên nhãn đối với các thuốc có thể tích đóng gói trên nhãn nhỏ hơn hoặc bằng 60 ml và dưới 95 % thể tích ghi trên nhãn đối với các thuốc có thể tích đóng gói trên nhãn lớn hơn 60 ml.

Nếu chế phẩm không đáp ứng yêu cầu trên và có không quá 1 đơn vị có thể tích nhỏ hơn giới hạn nêu trên thì tiếp

tục thử với 20 đơn vị đóng gói nữa. Phép thử đạt nếu thể tích trung bình của 30 đơn vị đóng gói không nhỏ hơn thể tích ghi trên nhãn và có không quá một đơn vị có thể tích dưới 90 % thể tích ghi trên nhãn đối với thuốc có thể tích đóng gói trên nhãn nhỏ hơn hoặc bằng 60 ml hoặc dưới 95 % thể tích ghi trên nhãn đối với thuốc có thể tích đóng gói trên nhãn lớn hơn 60 ml.

## 11.2 PHÉP THỬ ĐỘ ĐỒNG ĐỀU HÀM LƯỢNG

Phép thử độ đồng đều hàm lượng của các chế phẩm đơn liều dựa trên cơ sở định lượng hàm lượng dược chất của từng đơn vị liều, để xác định mỗi hàm lượng riêng lẻ có nằm trong giới hạn cho phép so với hàm lượng trung bình của các đơn vị liều được thử hay không.

Phép thử này không yêu cầu áp dụng cho các chế phẩm chứa multivitamin và nguyên tố vi lượng, các thành phần dược liệu có trong thuốc hoặc các trường hợp khác khi được chứng minh là phù hợp.

**Cách thử:** Lấy ngẫu nhiên 10 đơn vị, áp dụng phương pháp phân tích phù hợp để xác định lượng dược chất có trong từng đơn vị. Áp dụng phương pháp quy định tại phụ lục của dạng bào chế tương ứng để đánh giá kết quả.

### Phương pháp 1

Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử nếu có không quá một đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 85 % đến 115 % và không có đơn vị nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.

Chế phẩm không đạt yêu cầu phép thử nếu có quá ba đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 85 % đến 115 %, hoặc có một hay nhiều đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.

Nếu hai hoặc ba đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 85 % đến 115 % nhưng ở trong giới hạn từ 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình, thử lại trên 20 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử nếu có không quá ba trong tổng số 30 đơn vị đem thử có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 85 % đến 115 % và không có đơn vị nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.

### Phương pháp 2

Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử nếu hàm lượng của từng đơn vị nằm trong giới hạn từ 85 % đến 115 % của hàm lượng trung bình.

Chế phẩm không đạt yêu cầu phép thử nếu có quá một đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 85 % đến 115 %, hoặc có một đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.

Nếu có một đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 85 % đến 115 % nhưng trong giới hạn từ 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình, thử lại trên 20 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử nếu có không quá một trong tổng số 30 đơn vị đem thử có hàm lượng

nằm ngoài giới hạn từ 85 % đến 115 % và không có đơn vị nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.

### Phương pháp 3

Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử nếu hàm lượng trung bình của 10 đơn vị nằm trong giới hạn từ 90 % đến 110 % hàm lượng ghi trên nhãn và hàm lượng của từng đơn vị phải nằm trong giới hạn từ 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.

## 11.3 PHÉP THỬ ĐỘ ĐỒNG ĐỀU KHỐI LƯỢNG

Tùy theo chế phẩm tiến hành thử theo một trong các phương pháp sau, phương pháp 1, 2 và 3 áp dụng cho các chế phẩm đóng gói đơn liều.

### Phương pháp 1

*Áp dụng cho thuốc viên nén, thuốc đạn, thuốc trứng, thuốc dán, thuốc cấy, thuốc que đặt vào mũi*

Cân riêng biệt 20 đơn vị lấy ngẫu nhiên, tính khối lượng trung bình. Không được có quá hai đơn vị có khối lượng nằm ngoài giới hạn chênh lệch so với khối lượng trung bình quy định trong Bảng 11.3.1 và không được có đơn vị nào có khối lượng vượt gấp đôi giới hạn đó.

### Phương pháp 2

*Áp dụng cho thuốc nang, thuốc bột, thuốc cốm (không bao)*  
Cân khối lượng của một nang hay một gói (thuốc bột, thuốc cốm). Với nang cứng, tháo rời hai nửa vỏ nang, dùng bông lau sạch vỏ và cân khối lượng của vỏ. Với nang mềm, cắt mở nang, bóp hết thuốc ra, dùng ether hoặc dung môi hữu cơ thích hợp rửa vỏ nang, để khô tự nhiên cho đến khi hết mùi dung môi, cân khối lượng của vỏ nang. Với gói, cắt mở gói, lấy hết thuốc ra, dùng bông lau sạch bột thuốc bám ở mặt trong, cân khối lượng vỏ gói. Khối lượng thuốc trong nang hay gói là hiệu số giữa khối lượng nang thuốc hay gói thuốc và khối lượng vỏ nang hay vỏ gói. Tiến hành tương tự với 19 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang hay gói. Kết quả được đánh giá dựa vào Bảng 11.3.1 giống như Phương pháp 1.

### Phương pháp 3

*Áp dụng cho thuốc bột để pha tiêm*

Loại bỏ hết nhãn, rửa sạch và làm khô bên ngoài. Loại bỏ hết các nút nếu có, cân ngay khối lượng cả vỏ và thuốc. Lấy hết thuốc ra, dùng bông lau sạch, nếu cần rửa với nước, sau đó với *ethanol 96 % (TT)*, sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Nếu vỏ không chịu được nhiệt độ này, làm khô ở nhiệt độ thích hợp tới khối lượng không đổi, để nguội trong bình hút ẩm và cân. Hiệu số giữa hai lần cân là khối lượng của thuốc. Tiến hành tương tự với 19 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Tính khối lượng trung bình của thuốc. Kết quả được đánh giá dựa vào Bảng 11.3.1 giống như Phương pháp 1.