

*Dung dịch đệm pH 7,2*: Trộn đều 2,28 g *tris(hydroxymethyl) aminomethan (TT)* và 1,77 g *natri acetat khan (TT)*. Hòa tan hỗn hợp này trong *dung dịch đệm pH 4,5* ở trên.

Thiết bị buồng dòng chảy có thể được dùng thử độ hòa tan trong môi trường thay đổi liên tục pH.

#### **Đánh giá và thẩm định**

Do bản chất của phép thử độ hòa tan, chất lượng theo thiết kế là yếu tố đánh giá quan trọng đối với thiết bị thử độ hòa tan *in vitro*. Bất kỳ một sai lệch nào như rung động hay lắc lư quá mức do phân cơ khí không hoàn hảo đều cần phải được loại trừ.

Việc đánh giá thiết bị thử độ hòa tan cần xem xét các kích thước và dung sai của thiết bị. Những thông số quan trọng nhất của phép thử như nhiệt độ và thể tích môi trường hòa tan, tốc độ quay hay tốc độ dòng, lượng mẫu thử cần lấy và quy trình thử cần phải định kỳ theo dõi đánh giá trong các khoảng thời gian sử dụng thiết bị.

Thiết bị thử độ hòa tan có thể được theo dõi đánh giá bằng cách thử một sản phẩm đối chiếu nhạy cảm với các điều kiện thủy động học. Những phép thử này có thể được thực hiện định kỳ hoặc liên tục để so sánh với các phòng kiểm nghiệm khác.

Trong quá trình thử, cần phải quan sát và kiểm tra một cách chặt chẽ. Điều này đặc biệt quan trọng khi cần biện giải bất kỳ một kết quả nào lọt ra ngoài khoảng mong đợi. Việc kiểm định hệ thống thử độ hòa tan tự động đối với bộ phận lấy mẫu và bộ phận phân tích, hoặc việc pha chế môi trường hòa tan và vận hành phép thử, cần phải xem xét độ chính xác, độ đúng và sự tránh nhiễm tạp do pha loãng, chuyên vận, làm sạch và các quy trình điều chế dung môi hay chuẩn bị mẫu.

#### **Yêu cầu về độ hòa tan đối với các dạng thuốc uống**

Yêu cầu về độ hòa tan được biểu thị bằng giá trị  $Q$ , là phần trăm lượng dược chất hòa tan so với lượng ghi trên nhãn trong khoảng thời gian quy định.

##### *Dạng thuốc giải phóng tức thời (dạng quy ước)*

Trong hầu hết các trường hợp, khi thử trong các điều kiện đã được khảo sát và chứng minh là phù hợp, tiêu chuẩn chấp nhận ở bước  $S_1$  là ít nhất 80 % lượng dược chất được giải phóng trong khoảng thời gian quy định, thông thường là 45 min hoặc ít hơn. Điều này tương ứng với giá trị  $Q$  bằng 75 %, đối chiếu với Bảng 11.4.1, ở bước  $S_1$ , mỗi một giá trị của 6 đơn vị thử không được ít hơn  $Q + 5\%$  tức là không ít hơn 80 %.

Thông thường, tiêu chuẩn chấp nhận tại một thời điểm là đủ để chứng minh rằng phần lớn dược chất đã được giải phóng, tuy vậy trong một số trường hợp cần phải đánh giá thêm một thời điểm hoặc nhiều hơn để chứng minh chế phẩm đáp ứng yêu cầu về độ hòa tan.

##### *Dạng thuốc giải phóng kéo dài*

Tiêu chuẩn độ hòa tan đối với dạng thuốc giải phóng kéo dài thường bao gồm từ 3 thời điểm thử trở lên. Thời điểm thử đầu tiên nhằm kiểm tra sự giải phóng dược chất

nhỏ không được định trước (sự “bùng” liều). Vì thế thông thường yêu cầu lượng dược chất được giải phóng tại thời điểm này nằm trong khoảng 20 % đến 30 %. Thời điểm thử hai xác định cách thức hòa tan của chế phẩm và thường khoảng 50 % lượng dược chất được giải phóng. Thời điểm thử cuối cùng nhằm đảm bảo rằng sự giải phóng dược chất gần như hoàn tất, có nghĩa là trên 80 % lượng dược chất đã được giải phóng.

##### *Dạng thuốc giải phóng muộn*

Dạng thuốc giải phóng muộn có thể giải phóng dược chất theo nhiều phân đoạn cách quãng hay giải phóng toàn bộ một lần tùy theo thiết kế công thức bào chế khi được thử trong môi trường hòa tan khác nhau, ví dụ trong các điều kiện pH tăng dần. Tiêu chuẩn độ hòa tan, vì thế, phải được xác định cho từng trường hợp một.

Những dạng thuốc kháng dịch vị yêu cầu ít nhất 2 thời điểm thử theo trình tự trước sau và 2 tiêu chuẩn khác nhau trong một phép thử song song. Trong phép thử theo trình tự, thời điểm thử thứ nhất có một giới hạn trên và được thử sau 1 h hoặc sau 2 h trong môi trường acid, còn điểm thử sau tại khoảng thời gian định trước trong một dung dịch đệm thích hợp (thường là pH 6,8).

Trong hầu hết các trường hợp, tiêu chuẩn chấp nhận ở bước  $B_1$  là ít nhất 80 % lượng dược chất được giải phóng. Điều này tương ứng với giá trị  $Q$  bằng 75 %, đối chiếu với Bảng 11.4.4, ở bước  $B_1$ , mỗi một giá trị của 6 đơn vị thử không được ít hơn  $Q + 5\%$  tức là không ít hơn 80 %.

## **11.5 PHÉP THỬ ĐỘ RÃ CỦA THUỐC ĐẠN VÀ THUỐC TRÚNG**

Phép thử này xác định thuốc đạn và thuốc trúng có rã hoặc mềm đi hay không trong khoảng thời gian quy định, khi được đặt trong môi trường lỏng ở những điều kiện thử nghiệm chỉ định.

#### **Thiết bị**

a) Ống trong suốt bằng thủy tinh hay chất dẻo, cao 60 mm với đường kính bên trong 52 mm, thành dày thích hợp (Hình 11.5.1).

b) Bộ phận kim loại gồm hai đĩa kim loại không gỉ, mỗi đĩa có 39 lỗ tròn đường kính 4 mm và được phân bố như chỉ dẫn trong Hình 11.5.1. Đường kính của đĩa gần tương đương với đường kính bên trong của ống bao. Hai đĩa cách nhau khoảng 30 mm. Bộ phận kim loại được treo bằng ba móc kẹp cách đều nhau, gắn vào thành ngoài ống bao như chỉ dẫn trong Hình 11.5.1.

Khi thử độ rã của viên nén đặt âm đạo, bộ phận kim loại được gắn ở dưới với đầu móc kẹp hướng lên trên như mô tả trong Hình 11.5.2.

#### **Cách thử**

##### **Thuốc đạn**

Đặt một viên lên đĩa dưới của bộ phận kim loại, đưa bộ phận này vào ống bao và gắn chặt vào thành ống. Nếu

không có chỉ dẫn khác, đặt thiết bị thử vào một bồn chứa ít nhất 4 L nước ấm (36 °C đến 37 °C) có gắn dụng cụ khuấy chậm và giữ thiết bị thử ở vị trí thẳng đứng, ngập 90 mm so với mặt nước. Xoay ngược thiết bị thử 10 min một lần, tránh không để nhô lên khỏi mặt nước.

Lặp lại toàn bộ thử nghiệm với hai viên khác.

Thuốc được coi là rã, khi đáp ứng một trong những yêu cầu sau:

a) Tan hoàn toàn.

b) Phân tách ra các thành phần tạo thành, rồi tập trung trên bề mặt (các chất mỡ nóng chảy), chìm xuống đáy (bột không tan) hay hòa tan trong nước (các thành phần hòa tan), hoặc có thể phân tán theo một hay vài cách nêu trên.

c) Trở nên mềm, có thể biến dạng đáng kể, không nhất thiết bị phân tách hoàn toàn ra các thành phần tạo thành, nhưng không có nhân rắn chịu được sức ép của đĩa thủy tinh.

Nếu không có quy định khác trong chuyên luận riêng, thời gian rã không quá 30 min đối với các thuốc đạn có tá dược thân mỡ và không quá 60 min đối với thuốc đạn tan trong nước.

#### **Nang đặt trực tràng**

Tiến hành như mô tả trong phần Thuốc đạn. Thuốc được coi là rã, khi vỏ gelatin vỡ ra, giải phóng các chất chứa bên trong.

Thời gian rã không được quá 30 min.

#### **Thuốc trứng**

Tiến hành và đánh giá như mô tả trong phần Thuốc đạn.

Nếu không có quy định khác trong chuyên luận riêng, thời gian rã không quá 60 min.

#### **Nang đặt âm đạo**

Tiến hành như mô tả trong phần Thuốc đạn và đánh giá như mô tả trong phần *Nang đặt trực tràng*.

#### **Viên nén đặt âm đạo**

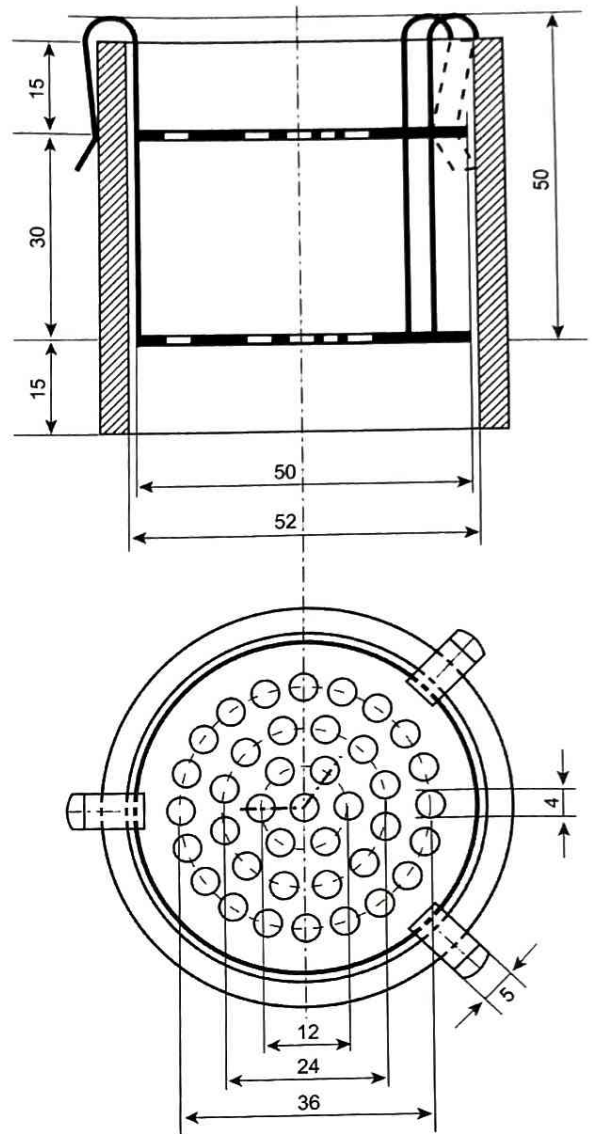
Đặt thiết bị thử vào bồn có đường kính phù hợp, chứa nước ấm (36 °C đến 37 °C). Thêm dần nước ấm (36 °C đến 37 °C) cho đến khi mặt lỗ của đĩa kim loại vừa được phủ bằng một lớp nước. Đặt viên thuốc lên đĩa trên và đặt thiết bị bằng tấm kính để giữ các điều kiện ẩm thích hợp. Lặp lại toàn bộ thử nghiệm với hai viên khác.

Thuốc được coi là rã, khi đáp ứng một trong những yêu cầu sau:

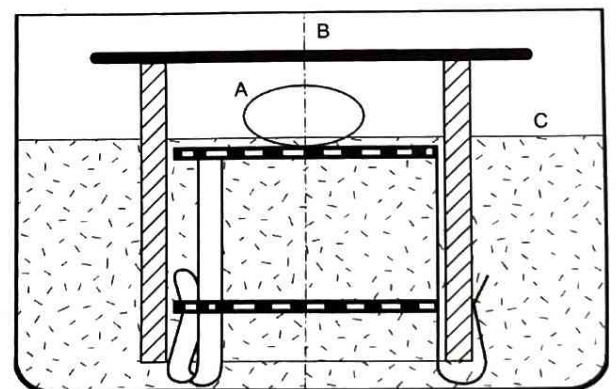
a) Không còn cặn trên đĩa.

b) Nếu cặn vẫn còn, đây chỉ là khối mềm hay rỗng xốp, không có nhân rắn chịu được sức ép của đĩa thủy tinh.

Nếu không có quy định khác trong chuyên luận riêng, thời gian rã không quá 30 min.



Hình 11.5.1 - Thiết bị thử độ rã của thuốc đạn và thuốc trứng  
(Kích thước tính bằng mm)



A - Viên nén đặt âm đạo; B - Tấm kính; C - Mặt nước.

Hình 11.5.2 - Thiết bị thử độ rã của viên nén đặt âm đạo