

11.6 PHÉP THỬ ĐỘ RÃ CỦA VIÊN NÉN VÀ NANG

Phép thử này xác định viên nén hay nang có rã hay không trong khoảng thời gian quy định, khi được đặt trong môi trường lỏng ở những điều kiện thử nghiệm chỉ định.

Trong phép thử này, chế phẩm rã không có nghĩa là hòa tan hoàn toàn đơn vị chế phẩm hay thành phần hoạt chất.

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

a) Không còn cặn trên mặt lưới, trừ những mảnh vỏ bao không tan của viên nén hoặc vỏ nang trên mặt lưới; hoặc dính vào mặt dưới của đĩa, nếu sử dụng đĩa.

b) Nếu còn cặn, đây là khối mềm không có nhân khô.

Sử dụng thiết bị A cho viên nén và nang cỡ bình thường (không dài quá 18 mm). Sử dụng thiết bị B cho viên nén và nang cỡ lớn.

Thiết bị A: Áp dụng cho viên nén và nang cỡ bình thường

Thiết bị

Thiết bị A thử độ rã viên nén và nang gồm:

a) Giá đỡ ống thử.

b) Cốc đáy bằng dung tích 1 L, chiều cao (149 ± 11) mm, và đường kính trong (109 ± 9) mm để chứa môi trường thử.

c) Bộ phận điều nhiệt để làm nóng môi trường thử trong khoảng 35°C đến 39°C .

d) Bộ phận cơ chuyển động lên xuống cho giá đỡ ống thử ở tần số hằng định trong khoảng 29 r/min đến 32 r/min, với biên độ (55 ± 2) mm. Thẻ tích môi trường thử trong cốc phải đủ, để khi giá đỡ ống thử ở vị trí cao nhất, lưới kim loại phải ngập sâu ít nhất 15 mm so với bề mặt chất lỏng, còn khi ở vị trí thấp nhất, lưới kim loại phải cách đáy cốc ít nhất 25 mm và miệng các ống thử vẫn ở trên bề mặt chất lỏng. Thời gian để giá đỡ ống thử đi lên phải bằng với thời gian giá đỡ ống thử đi xuống và sự thay đổi của hướng chuyển động phải nhẹ nhàng không được đột ngột. Giá đỡ ống thử phải chuyển động thẳng đứng theo trục của nó, không được dao động ngang hoặc di chuyển ra khỏi trục thẳng đứng.

Giá đỡ ống thử. Giá đỡ ống thử bao gồm 6 ống trong suốt hồ dầu, các ống dài ($77,5 \pm 2,5$) mm, có đường kính trong ($21,85 \pm 1,15$) mm và thành ống dày ($1,9 \pm 0,9$) mm. Các ống được giữ ở vị trí thẳng đứng bởi hai đĩa, có đường kính (90 ± 2) mm và dày ($6,75 \pm 1,75$) mm; có 6 lỗ, mỗi lỗ có đường kính (24 ± 2) mm, cách đều tâm đĩa và cách đều các lỗ còn lại. Gắn vào mặt dưới của đĩa bên dưới là một lưới kim loại, dệt hình vuông, có kích thước lỗ lưới ($2,0 \pm 0,2$) mm và đường kính dây kim loại là ($0,615 \pm 0,045$) mm. Các bộ phận được lắp ráp và được giữ chắc chắn bằng 3 ốc vít đi qua 2 đĩa. Giá đỡ ống thử được treo phù hợp vào bộ phận chuyển động tại một điểm trên trục của nó.

Thiết kế của giá đỡ ống thử có thể thay đổi, nhưng tiêu chuẩn của ống thủy tinh và lưới kim loại phải đúng quy định. Giò phải có kích thước như quy định ở Hình 11.6.1.

Đĩa: Chỉ được sử dụng đĩa nếu có chỉ dẫn hoặc được cho phép trong chuyên luận riêng hoặc chuyên luận chung

tương ứng. Mỗi ống thử của giá đỡ ống thử có một đĩa hình trụ, đường kính ($20,7 \pm 0,15$) mm và dày ($9,5 \pm 0,15$) mm. Đĩa được làm bằng chất dẻo trong suốt có tỷ trọng riêng 1,18 đến 1,20. Đĩa có 5 lỗ song song theo trục đĩa và xuyên qua đĩa, 1 lỗ ở chính giữa, 4 lỗ còn lại nằm cách đều nhau trên vòng tròn bán kính ($6 \pm 0,2$) mm tính từ tâm, các lỗ có đường kính ($2 \pm 0,1$) mm. Có 4 rãnh hình thang, cân xứng, trên thành của đĩa, gần như vuông góc với bề mặt đĩa, bề mặt song song của nó trùng với hai mặt của đĩa và song song với trục nối 2 lỗ cạnh nhau, cách trục đĩa 6 mm. Cạnh đáy nhỏ của hình thang trên đáy của đĩa, có chiều dài ($1,6 \pm 0,1$) mm và trung tâm của cạnh có độ sâu 1,5 đến 1,8 mm tính từ chu vi của đĩa. Cạnh đáy lớn của hình thang ở trên đỉnh của đĩa có chiều dài ($9,4 \pm 0,2$) mm và trung tâm của cạnh có độ sâu ($2,6 \pm 0,1$) mm tính từ chu vi của đĩa. Tất cả các mặt của đĩa phải phẳng.

Nếu sử dụng đĩa như chỉ dẫn, cho mỗi đĩa vào 1 ống và vận hành thiết bị. Đĩa phải đáp ứng kích thước như quy định ở Hình 11.6.1.

Việc sử dụng đĩa cải tiến có hệ thống phát hiện tự động có thể được sử dụng theo chỉ dẫn hoặc cho phép. Đĩa này phải đáp ứng yêu cầu về tỷ trọng và kích thước theo chuyên luận này.

Phương pháp thử

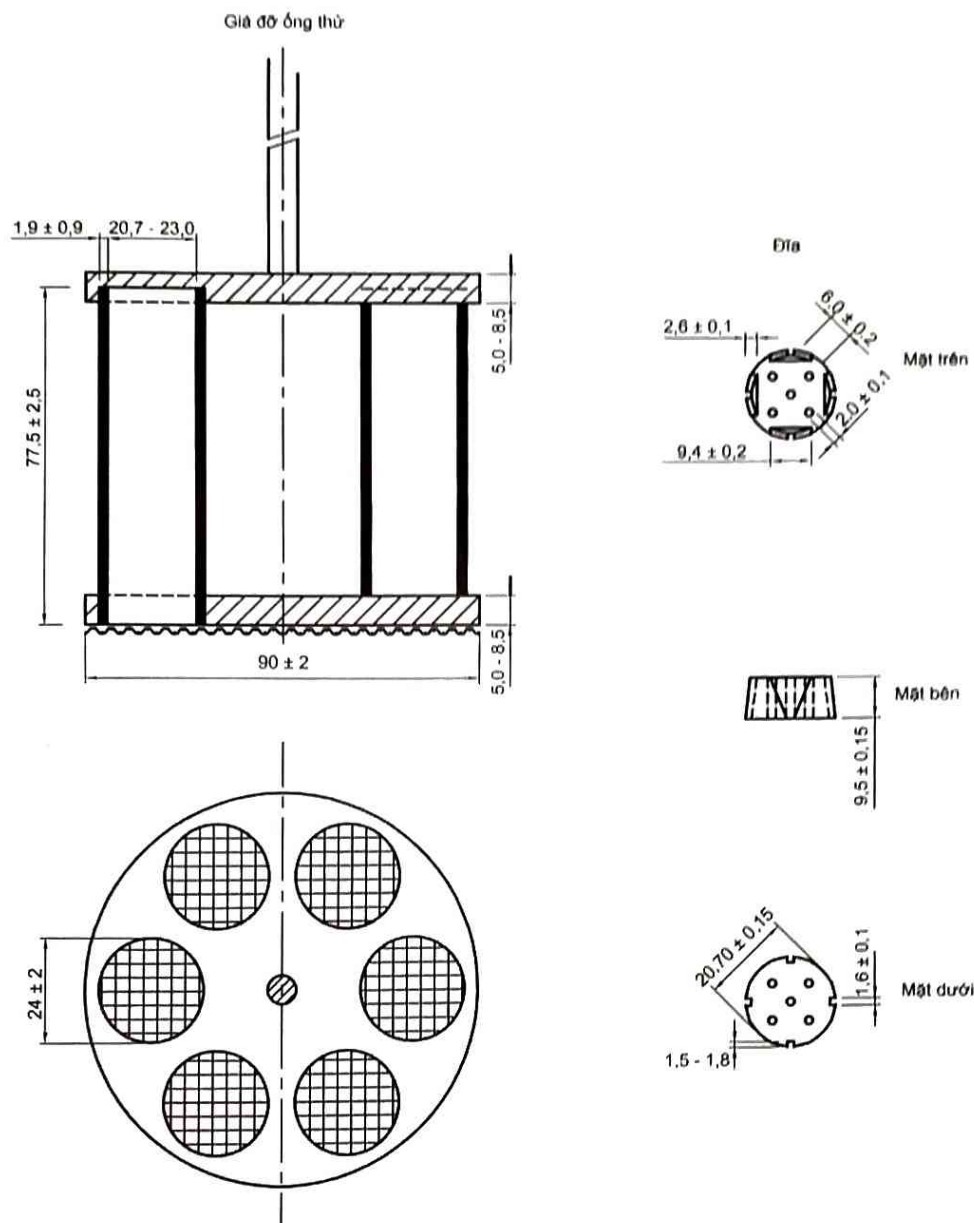
Nếu không có chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng, cho vào mỗi ống thử một viên nén hoặc nang. Nếu có chỉ dẫn trong chuyên luận chung tương ứng, cho một đĩa vào mỗi ống. Treo giá đỡ ống thử trong cốc có chứa môi trường theo chỉ dẫn được duy trì ở (37 ± 2) $^\circ\text{C}$ và vận hành thiết bị theo thời gian quy định. Lấy giá đỡ ống thử ra khỏi chất lỏng và quan sát chế phẩm thử. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu tất cả 6 viên đều rã. Nếu có 1 đến 2 viên không rã, lặp lại phép thử với 12 viên khác. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu không dưới 16 trong số 18 viên thử rã.

Thiết bị B: Áp dụng cho viên nén và nang cỡ lớn

Thiết bị

Thiết bị B có cấu tạo tương tự như thiết bị A, nhưng khác về cấu tạo của giá đỡ ống thử và đĩa.

Giá đỡ ống thử. Giá đỡ ống thử bao gồm 3 ống trong suốt hồ dầu, các ống dài ($77,5 \pm 2,5$) mm, có đường kính trong ($33,0 \pm 0,5$) mm và thành ống dày ($2,5 \pm 0,5$) mm. Các ống được giữ ở vị trí thẳng đứng bởi hai đĩa nhựa, có đường kính 97 mm và dày 7 mm; có 3 lỗ. Các lỗ cách đều tâm đĩa và cách đều các lỗ còn lại. Gắn vào mặt dưới của đĩa bên dưới là một lưới kim loại, dệt hình vuông, bằng dây kim loại có đường kính ($0,63 \pm 0,03$) mm và có kích thước lỗ lưới ($2,0 \pm 0,2$) mm. Hai đĩa được cố định cách nhau 77,5 mm bằng 3 thanh kim loại chốt thẳng đứng ở ngoại biên. Một thanh kim loại được gắn chặt vào tâm đĩa nhựa phía trên, sao cho giá đỡ ống thử lắp ráp được với bộ phận cơ có khả năng vận hành giá đỡ chuyển động lên xuống nhẹ nhàng ở tần số hằng định trong khoảng 29 đến 32 r/min, với biên độ (55 ± 2) mm.



Hình 11.6.1 - Thiết bị thử độ rã của viên nén và nang cỡ bình thường
(Kích thước tính bằng mm)

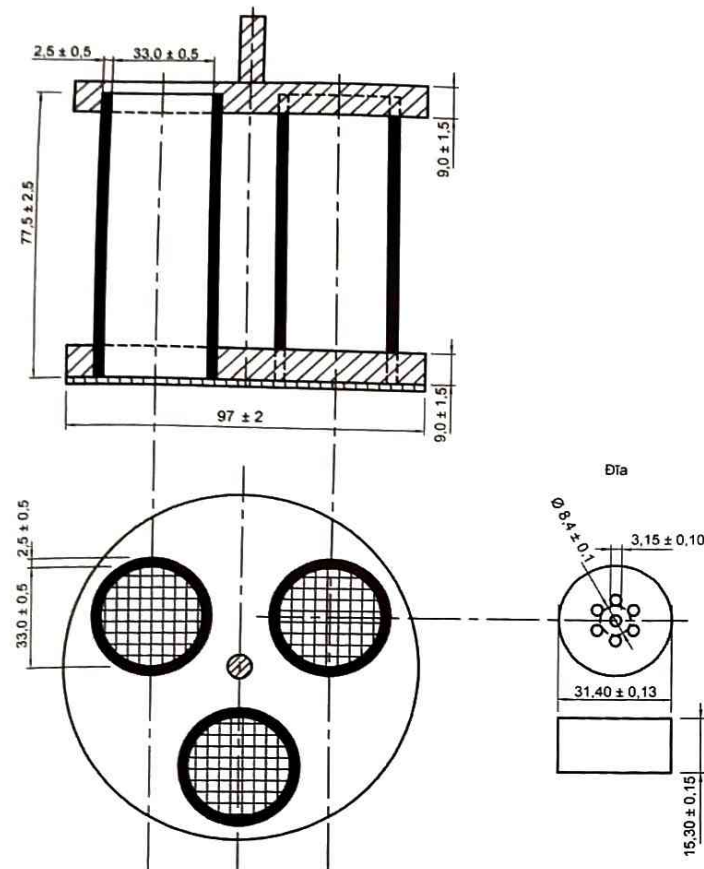
Thiết kế của giá đỡ ống thử có thể thay đổi, nhưng tiêu chuẩn của ống thủy tinh và lưới kim loại phải đúng quy định. Giá đỡ phải có kích thước như quy định ở Hình 11.6.2.

Đĩa: Chỉ được sử dụng đĩa nếu có chỉ dẫn hoặc được cho phép trong chuyên luận riêng hoặc chuyên luận chung tương ứng. Mỗi ống thử của giá đỡ ống thử có một đĩa hình trụ, đường kính $(31,4 \pm 0,13)$ mm và dày $(15,3 \pm 0,15)$ mm. Đĩa được làm bằng chất dẻo trong suốt có tỷ trọng riêng 1,18 đến 1,20. Đĩa có 7 lỗ song song theo trục đĩa và xuyên qua đĩa, các lỗ có đường kính $(3,15 \pm 0,1)$ mm, 1 lỗ ở chính giữa và 6 lỗ còn lại nằm cách đều nhau trên vòng tròn bán kính 4,2 mm tính từ tâm đĩa.

Nếu sử dụng đĩa như chỉ dẫn, cho mỗi đĩa vào 1 ống và vận hành thiết bị. Đĩa phải đáp ứng kích thước như quy định ở Hình 11.6.2.

Phương pháp thử

Nếu không có chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng, tiến hành thử với 6 viên nén hoặc nang trên 2 giá đỡ ống thử lắp song song hoặc lặp lại phép thử trên 1 giá đỡ ống thử. Cho vào mỗi ống thử một viên nén hoặc nang. Nếu có chỉ dẫn trong chuyên luận chung tương ứng, cho một đĩa vào mỗi ống. Treo giá đỡ ống thử trong cốc có chứa môi trường theo chỉ dẫn được duy trì ở (37 ± 2) °C và vận hành thiết bị theo thời gian quy định. Lấy giá đỡ ống thử ra khỏi chất lỏng và quan sát chế phẩm thử. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu tất cả 6 viên đều rã.



Ø: đường kính

Hình 11.6.2 - Thiết bị thử độ rã của viên nén và nang cỡ lớn (Kích thước tính bằng mm)

11.7 PHÉP THỬ ĐỘ RÃ CỦA VIÊN BAO TAN TRONG RUỘT

Thiết bị

Sử dụng thiết bị mô tả trong Phụ lục 11.6. Phép thử độ rã của viên nén và nang.

Phương pháp thử

Cho một viên vào mỗi ống thử, không dùng đĩa, treo giá đỡ ống thử trong cốc chứa dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (TT), nếu không có chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng, vận hành thiết bị trong 120 min. Lấy giá đỡ ống thử ra khỏi chất lỏng. Trừ các mảnh vỏ bao, không một viên nào bị rã hay có dấu hiệu bị rạn nứt khiến hoạt chất bị hòa tan.

Thay chất lỏng trong cốc bằng đệm phosphat hỗn hợp pH 6,8 (TT), cho đĩa vào ống và vận hành thiết bị trong 60 min. Lấy giá đỡ ống thử ra khỏi chất lỏng. Nếu mẫu thử không đạt yêu cầu do viên 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.

11.8 XÁC ĐỊNH GIỚI HẠN TIÊU PHÂN

Tiêu phân tạp nhiễm trong thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền là các phần tử nhỏ không tan, linh động, không phải là bọt khí, có mặt ngoài ý muốn. Tiêu phân tạp nhiễm có thể đến từ nhiều nguồn khác nhau nhưng đều cần phải giảm thiểu bất kể là loại nào. Phải kiểm soát mức độ nhiễm tạp tiêu phân trong thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền. Tùy theo kích thước, có thể phân loại các tiêu phân tạp nhiễm thành hai loại là nhìn thấy và không nhìn thấy bằng mắt thường.

Đối với thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền, các tiêu phân nhìn thấy được coi như là nguy cơ mất an toàn cho người dùng và cần phải được giảm thiểu đến mức tối đa. Tiêu phân nhìn thấy thường là những phần tử không đồng nhất, phân bố không đều trong một lô, vì vậy cỡ mẫu kiểm tra phải đủ lớn. Mặc dù sự xuất hiện của các tiêu phân như vậy thường ngẫu nhiên nhưng đó cũng có thể là dấu hiệu của vấn đề mang tính hệ thống. Bởi vậy, sự xuất hiện của các tiêu phân nhìn thấy phải được xem xét đánh giá và phải có các biện pháp thích hợp để loại bỏ mọi nguồn gây nhiễm tiêu phân và/hoặc cải thiện công thức, đồ đựng cấp 1 hoặc quy trình sản xuất.

Nguồn nhiễm tiêu phân có thể từ bên ngoài (từ môi trường, thiết bị, đồ đựng cấp 1 hoặc con người) hoặc từ bên trong (liên quan đến công thức, bao gồm dược chất và tá dược, tạp nhiễm hoặc tồn dư trong quy trình sản xuất hoặc do sự tương tác giữa thuốc và đồ đựng). Ví dụ tiêu phân bị nhiễm từ bên ngoài bao gồm sợi bông, thủy tinh, mảnh sơn, tóc, mảnh côn trùng. Ví dụ tiêu phân tạo ra từ bên trong như các hạt protein, hạt silicon, tủa vô cơ như bari sulfat, nhôm sulfat, các tiêu phân acid béo là sản phẩm phân hủy của polysorbat, mảnh thủy tinh.

Đôi khi chỉ có thể phát hiện các tiêu phân tạp nhiễm trong quá trình bảo quản, tức là trong quá trình nghiên cứu độ ổn định của sản phẩm, do đó việc kiểm tra theo dõi mức độ nhiễm tạp tiêu phân bằng phương pháp phù hợp là rất quan trọng. Việc đánh giá tiêu phân phải dựa trên cơ sở cân nhắc về mức độ an toàn liên quan đến sản phẩm và đường dùng. Cần lưu ý khuyến cáo người dùng phải quan sát, kiểm tra tiêu phân bằng mắt trước khi sử dụng.

A. Xác định giới hạn tiêu phân không nhìn thấy bằng mắt thường

Để xác định giới hạn tiêu phân không nhìn thấy bằng mắt thường có thể áp dụng hai phương pháp mô tả dưới đây, Phương pháp 1 (dùng thiết bị đếm tiêu phân cản ánh sáng) và Phương pháp 2 (dùng kính hiển vi đếm tiêu phân). Khi kiểm tra tiêu phân không nhìn thấy bằng mắt thường của thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền, thường áp dụng Phương pháp 1. Tuy nhiên, đối với một số chế phẩm, sau khi đã áp dụng Phương pháp 1, phải dùng đến Phương pháp 2 để khẳng định kết quả.

Không phải tất cả các thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền đều có thể kiểm tra được giới hạn tiêu phân không nhìn thấy bằng mắt thường bằng một trong hai phương pháp, hay cả