



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 TIỂU PHÂN

Tiểu 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. Tiểu 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 tiểu phân trong thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền. Tùy theo kích thước, có thể phân loại các tiểu 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 tiểu 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. Tiểu 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 tiểu 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 tiểu phân nhìn thấy phải được xem xét đánh giá và phải có các biện pháp thích hợp để loại bỏ mọi nguồn gây nhiễm tiểu phân và/hoặc cải thiện công thức, đồ đựng cấp 1 hoặc quy trình sản xuất.

Nguồn nhiễm tiểu 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 tiểu phân bị nhiễm từ bên ngoài bao gồm sợi bông, thủy tinh, mảnh sơn, tóc, mảnh côn trùng. Ví dụ tiểu phân tạo ra từ bên trong như các hạt protein, hạt silicon, tủa vô cơ như bari sulfat, nhôm sulfat, các tiểu phân acid béo là sản phẩm phân hủy của polysorbat, mảnh thủy tinh.

Đôi khi chỉ có thể phát hiện các tiểu 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 tiểu phân bằng phương pháp phù hợp là rất quan trọng. Việc đánh giá tiểu 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 tiểu phân bằng mắt trước khi sử dụng.

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

Để xác định giới hạn tiểu 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 tiểu phân cản ánh sáng) và Phương pháp 2 (dùng kính hiển vi đếm tiểu phân). Khi kiểm tra tiểu 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 tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường bằng một trong hai phương pháp, hay cả