

DH2.58

BỘ Y TẾ

KIỂM NGHIỆM THUỐC

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

**Chủ biên: PGS. TS. ĐẶNG VĂN HOÀ
PGS. TS. VĨNH ĐỊNH**



NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

Chỉ đạo biên soạn

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

Chủ biên

PGS. TS. ĐẶNG VĂN HOÀ

PGS. TS. VĨNH ĐỊNH

Tham gia biên soạn:

PGS. TS. VĨNH ĐỊNH

PGS. TS. VÕ THỊ BẠCH HUỆ

PGS. TS. NGUYỄN ĐỨC TUẤN

TS. NGUYỄN THỊ HỒNG HƯƠNG

TS. PHÙNG THẾ ĐỒNG

TS. PHAN THANH DŨNG

ThS. TRẦN THỊ TRÚC THANH

ThS. NGUYỄN HỮU LẠC THUY

ThS. PHAN VĂN HỒ NAM

Tham gia tổ chức bản thảo

ThS. PHÍ VĂN THÂM

TS. NGUYỄN MẠNH PHA

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo Dược sĩ đại học. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy – học các môn cơ sở và chuyên môn theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách *Kiểm nghiệm thuốc* được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của khoa Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách *Kiểm nghiệm thuốc* đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy – học chuyên ngành đào tạo Dược sĩ đại học của Bộ Y tế thẩm định – năm 2010. Bộ Y tế quyết định ban hành làm tài liệu dạy – học chính thức của ngành trong giai đoạn hiện nay. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các tác giả và Hội đồng chuyên môn thẩm định đã giúp hoàn thành cuốn sách. Cảm ơn PGS. TS. Thái Nguyễn Hùng Thu, TS. Nguyễn Thị Kiều Anh đã đọc và phản biện, góp ý kiến cho việc hoàn thành cuốn sách, kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để sách được hoàn thiện hơn trong lần tái bản sau.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Dược điển Việt Nam IV ban hành áp dụng năm 2009 cùng với sự chỉ đạo của Bộ Y tế và Bộ Giáo dục & Đào tạo là cơ sở cho việc biên soạn sách giáo khoa về công tác Kiểm nghiệm thuốc. Đây là một môn học nghiệp vụ của Khoa Dược – Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh nhằm giúp cho sinh viên hiểu và biết được việc thực hiện *công tác kiểm tra chất lượng thuốc* để đảm bảo có thuốc tốt từ khâu sản xuất đến khâu lưu trữ và phân phối trước khi tới tay người dùng, phục vụ có hiệu quả và an toàn cho công tác phòng và chữa bệnh, đồng thời làm cho sinh viên Dược khoa nhận thức được trách nhiệm của người dược sĩ về mặt pháp lý cũng như về mặt tinh thần đối với *chất lượng thuốc*.

Nội dung sách Kiểm nghiệm thuốc gồm các chương:

Chương I. Nghiệp vụ công tác kiểm nghiệm thuốc

Chương II. Các phép thử thường áp dụng trong Dược điển Việt Nam IV

Chương III. Kiểm nghiệm các dạng bào chế

Cuốn sách này được biên soạn nhằm mục đích phục vụ cho yêu cầu trên và cũng nhằm giúp cho các dược sĩ hiện đang công tác trên lĩnh vực quản lý chất lượng thuốc có thêm tài liệu tham khảo.

Tháng 09-2011

CÁC TÁC GIẢ

MỤC LỤC

Lời giới thiệu	3
Lời nói đầu.....	5
Chương I. NGHIỆP VỤ CÔNG TÁC KIỂM NGHIỆM THUỐC.....	9
<i>Bài 1. Hệ thống quản lý và kiểm tra chất lượng thuốc của Việt Nam.....</i>	<i>9</i>
Võ Thị Bạch Huệ	
<i>Bài 2. Công tác đảm bảo chất lượng thuốc.....</i>	<i>25</i>
Võ Thị Bạch Huệ	
<i>Bài 3. Công tác kiểm nghiệm thuốc.....</i>	<i>30</i>
Võ Thị Bạch Huệ	
<i>Bài 4. Công tác tiêu chuẩn.....</i>	<i>62</i>
Nguyễn Hữu Lạc Thuỷ	
<i>Bài 5. GLP và ISO/IEC 17025</i>	<i>88</i>
Võ Thị Bạch Huệ	
<i>Bài 6. Dược điển Việt Nam và một số Dược điển của các nước tiên tiến</i>	<i>118</i>
Phan Hồ Nam	
<i>Bài 7. Thẩm định quy trình phân tích</i>	<i>135</i>
Nguyễn Đức Tuấn	
Chương II. CÁC PHÉP THỬ THƯỜNG ÁP DỤNG TRONG DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM IV	185
<i>Bài 8. Xác định các hằng số lý học.....</i>	<i>185</i>
Trần Thị Trúc Thanh	
<i>Bài 9. Các phản ứng định tính thường dùng trong Dược điển Việt Nam IV</i>	<i>198</i>
Phùng Thế Đồng	
<i>Bài 10. Giới hạn Arsen – kim loại nặng</i>	<i>214</i>
Vĩnh Định	
<i>Bài 11. Phép thử xác định màu sắc của dung dịch và giới hạn tiểu phân.....</i>	<i>221</i>
Nguyễn Thị Hồng Hương	
<i>Bài 12. Giới hạn cho phép về thể tích, nồng độ, hàm lượng, phép thử độ đồng đều hàm lượng, độ đồng đều khối lượng của các dạng bào chế.....</i>	<i>234</i>
Phan Thanh Dũng	
Chương III. KIỂM NGHIỆM CÁC DẠNG BẢO CHẾ.....	242
<i>Bài 13. Kiểm nghiệm thuốc bột, thuốc cốm.....</i>	<i>242</i>
Vĩnh Định	
<i>Bài 14. Kiểm nghiệm viên nang</i>	<i>257</i>
Nguyễn Thị Hồng Hương	

<i>Bài 15.</i> Kiểm nghiệm thuốc viên nén	268
	Nguyễn Thị Hồng Hương
<i>Bài 16.</i> Kiểm nghiệm thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc.....	285
	Nguyễn Thị Hồng Hương
<i>Bài 17.</i> Kiểm nghiệm các dạng thuốc đặt.....	299
	Phan Thanh Dũng
<i>Bài 18.</i> Kiểm nghiệm thuốc uống dạng lỏng sirô, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương.....	307
	Trần Thị Trúc Thanh
<i>Bài 19.</i> Kiểm nghiệm thuốc nhỏ mắt.....	313
	Nguyễn Thị Hồng Hương
<i>Bài 20.</i> Kiểm nghiệm thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền.....	320
	Nguyễn Thị Hồng Hương
<i>Bài 21.</i> Kiểm nghiệm thuốc dán, thuốc khí dung.....	332
	Nguyễn Đức Tuấn
<i>Bài 22.</i> Kiểm nghiệm thuốc có nguồn gốc dược liệu.....	353
	Nguyễn Hữu Lạc Thuỷ

NGHIỆP VỤ CÔNG TÁC KIỂM NGHIỆM THUỐC

Bài 1

HỆ THỐNG QUẢN LÝ VÀ KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG THUỐC CỦA VIỆT NAM

MỤC TIÊU

1. Định nghĩa thuốc và nêu được mục đích của các GPs cần thiết phải đạt để đảm bảo chất lượng thuốc.
2. Phân biệt thuốc đạt chất lượng, thuốc kém chất lượng, thuốc giả.
3. Trình bày được hệ thống quản lý chất lượng thuốc tại Việt Nam.

1. THUỐC VÀ CHẤT LƯỢNG

1.1. Thuốc

Theo Luật Dược của Việt Nam [21]

– Thuốc là chất hoặc hỗn hợp các chất dùng cho người nhằm mục đích phòng bệnh, chữa bệnh, chẩn đoán bệnh hoặc điều chỉnh chức năng sinh lý cơ thể bao gồm thuốc thành phẩm, nguyên liệu làm thuốc, vac xin, sinh phẩm y tế, trừ thực phẩm chức năng [9].

Theo WHO [50], thuốc có thể định nghĩa theo một trong ba cách sau:

– Là chất hoá học có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của tinh thần hoặc thể chất.

– Là bất kỳ chất hoá học nào sử dụng cho người hay cho động vật nhằm mục đích chẩn đoán, điều trị hay phòng bệnh (hoặc trong điều kiện bất thường khác), để làm nhẹ cơn đau hay làm tăng sức chịu đựng, hay để kiểm tra hoặc cải thiện trạng thái bệnh lý hay trạng thái sinh lý.

– Là chất sử dụng không thường xuyên do ảnh hưởng của nó trên hệ thần kinh trung ương.

Ngoài định nghĩa về thuốc, cũng cần chú ý một số thuật ngữ liên quan tới thuốc [21]:

– **Thuốc thành phẩm** là dạng thuốc đã qua tất cả các giai đoạn sản xuất, kể cả đóng gói trong bao bì cuối cùng và dán nhãn.

– **Thuốc từ dược liệu** là thuốc được sản xuất từ nguyên liệu có nguồn gốc tự nhiên từ động vật, thực vật hoặc khoáng chất.

– **Thuốc có hoạt chất tinh khiết** được chiết xuất từ dược liệu, thuốc có sự kết hợp dược liệu với các hoạt chất hoá học tổng hợp không gọi là thuốc từ dược liệu.

– **Thuốc đông y** là thuốc từ dược liệu, được bào chế theo lý luận và phương pháp của y học cổ truyền của các nước phương Đông.

– **Thuốc mới** là thuốc chứa dược chất mới, thuốc có sự kết hợp mới của các dược chất đã lưu hành.

– **Nguyên liệu làm thuốc** là chất tham gia vào thành phần cấu tạo sản phẩm trong quá trình sản xuất thuốc.

– **Dược chất** (còn gọi là hoạt chất) là chất hoặc hỗn hợp các chất có hoạt tính điều trị được sử dụng trong sản xuất thuốc.

– **Biệt dược** là thuốc có tên thương mại do cơ sở sản xuất thuốc đặt ra, khác với tên gốc hoặc tên chung quốc tế.

1.2. Chất lượng thuốc

Chất lượng thuốc là tổng hợp các tính chất đặc trưng của thuốc được thể hiện, mức độ phù hợp với những yêu cầu đã định trước những điều kiện xác định về kinh tế, kỹ thuật xã hội được thể hiện bởi các yêu cầu:

- Có hiệu lực phòng bệnh và chữa bệnh;
- Không có hoặc ít có tác dụng có hại;
- Ổn định về chất lượng trong thời hạn đã xác định;
- Tiện dụng và dễ bảo quản.

Thuốc phải được đảm bảo chất lượng trong toàn bộ quá trình từ lúc còn là nguyên liệu đến khi chế tạo ra được sản phẩm, được tồn trữ rồi được đưa vào lưu thông phân phối đến tay người sử dụng. Để bảo đảm chất lượng thuốc trong sản xuất, nhập khẩu, lưu hành và sử dụng, bảo đảm tuân thủ các quy định tại Luật Dược, Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật, Luật Chất lượng sản phẩm, hàng hoá và các văn bản quy phạm pháp luật có liên quan đối với chất lượng thuốc, phù hợp với thông lệ quốc tế, đáp ứng yêu cầu hội nhập quốc tế về dược, Bộ Y tế hướng dẫn việc quản lý chất lượng thuốc trong quá trình sản xuất, nhập khẩu, lưu hành và sử dụng tại Việt Nam [21] [22] [16].

1.3. Đảm bảo chất lượng thuốc

Đảm bảo chất lượng là một khái niệm rộng bao trùm tất cả những vấn đề có ảnh hưởng chung hoặc riêng biệt tới chất lượng một sản phẩm. Đó là toàn bộ các kế hoạch được xếp đặt với mục đích để đảm bảo các dược phẩm có chất lượng đáp ứng được mục đích sử dụng.

Để đảm bảo cung cấp thuốc có chất lượng đến tay người sử dụng đòi hỏi phải thực hiện tốt tất cả các giai đoạn liên quan đến sản xuất, kiểm nghiệm, bảo quản, tồn trữ, lưu thông phân phối thuốc. Để đạt được mục đích này cần phải áp dụng các nguyên tắc của thực hành tốt (GPs).

1.3.1. Thực hành tốt sản xuất (GMP)

Trong sản xuất GMP (Good manufacture Practices) là một phần của đảm bảo chất lượng, giúp đảm bảo rằng sản phẩm được sản xuất một cách đồng nhất và được kiểm soát theo đúng các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng của chúng cũng như theo đúng các quy định của giấy phép lưu hành. Các nguyên tắc trong GMP trước hết hướng tới loại bỏ các nguy cơ dễ xảy ra trong sản xuất dược phẩm. Những nguy cơ này về cơ bản được chia làm hai dạng: nhiễm chéo (đặc biệt là nhiễm các yếu tố tạp nhiễm không dự đoán trước) và lẫn lộn, ví dụ do dán nhãn sai trên bao bì đóng gói [6], [5].

GMP có liên quan đến hai quá trình sản xuất và kiểm tra chất lượng.

a) Tất cả các quy trình sản xuất đều được xác định rõ ràng, được rà soát một cách có hệ thống theo kinh nghiệm và được chứng minh là đủ khả năng sản xuất ra các sản phẩm đạt yêu cầu về chất lượng theo các tiêu chuẩn đã định.

b) Các bước của quy trình sản xuất phải được thực hiện thẩm định.

c) Có tất cả các điều kiện thuận lợi cần thiết đối với GMP, bao gồm:

- Nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và đã qua đào tạo;
- Đủ nhà xưởng và không gian;
- Máy móc thiết bị và dịch vụ phù hợp;
- Đúng nguyên vật liệu, bao bì và nhãn mác;
- Các quy trình và hướng dẫn đã được duyệt;
- Bảo quản và vận chuyển phù hợp.

d) Các hướng dẫn và quy trình được viết ở dạng hướng dẫn bằng ngôn từ dễ hiểu, rõ nghĩa, áp dụng được cụ thể cho từng phương tiện, máy móc.

e) Công nhân vận hành được đào tạo để thực hiện quy trình một cách chính xác.

f) Có ghi chép lại (bằng tay hoặc bằng thiết bị ghi chép) trong khi sản xuất để cho thấy trong thực tế mọi công đoạn nêu trong quy trình và hướng dẫn đều

được thực hiện và số lượng cũng như chất lượng sản phẩm đạt yêu cầu. Bất cứ sai lệch đáng kể nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra;

g) Hồ sơ ghi lại việc sản xuất và phân phối giúp cho có thể tra cứu lại toàn bộ lịch sử của một lô sản phẩm, phải được lưu giữ theo mẫu đảm bảo dễ hiểu và dễ tiếp cận.

h) Phân phối sản phẩm (bán buôn/quy mô lớn) phù hợp để hạn chế tối đa bất cứ nguy cơ nào đối với chất lượng.

i) Cần có một hệ thống để thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào đang được bán hay cung cấp.

j) Những khiếu nại về các sản phẩm đang lưu hành phải được kiểm tra, tìm ra nguyên nhân thiếu sót về chất lượng, và có biện pháp phù hợp đối với sản phẩm có sai hỏng và ngăn chặn việc lặp lại các sai hỏng này.

1.3.2. Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc (GLP)

Trong kiểm nghiệm GLP (Good laboratory Practices) – “Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc” có nghĩa là thực hành tốt các nguyên tắc kiểm nghiệm thuốc nhằm nâng cao tính hiệu quả của hệ thống các phòng kiểm nghiệm thuốc trên cả hai mặt quản lý nghiệp vụ và quản lý kỹ thuật, kể cả khu vực quản lý nhà nước và doanh nghiệp, nhằm đảm bảo tính khách quan, trung thực và chính xác trong việc đánh giá chất lượng thuốc.

Chức năng của một phòng kiểm nghiệm thuốc là đánh giá một loại thuốc có đạt tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký hay không. Phòng kiểm nghiệm sẽ là một công cụ đắc lực cho công tác quản lý chất lượng nếu kết quả phân tích mẫu đáng tin cậy và kết luận về chất lượng của thuốc là chính xác. Muốn vậy công tác kiểm nghiệm phải được tiêu chuẩn hoá. Các nguyên tắc thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc được soạn thảo với mục đích cung cấp cơ sở cho việc đánh giá các phòng kiểm nghiệm [2].

1.3.3. Thực hành tốt bảo quản thuốc (GSP)

Trong bảo quản GSP (Good Storage Practices) là các biện pháp đặc biệt, phù hợp cho việc bảo quản và vận chuyển nguyên liệu, sản phẩm ở tất cả các giai đoạn sản xuất, bảo quản, tồn trữ, vận chuyển và phân phối thuốc để đảm bảo cho thành phẩm thuốc có chất lượng đã định khi đến tay người tiêu dùng.

GSP đưa ra các nguyên tắc cơ bản, các hướng dẫn chung về “Thực hành tốt bảo quản thuốc”, với 7 điều khoản và 115 yêu cầu. Tuy nhiên, các nguyên tắc, hướng dẫn này có thể được điều chỉnh để đáp ứng các yêu cầu cụ thể riêng biệt nhưng vẫn đảm bảo thuốc có chất lượng đã định.

GSP áp dụng cho các nhà sản xuất, xuất khẩu, nhập khẩu, buôn bán, tồn trữ thuốc [3].

1.3.4. Thực hành tốt phân phối thuốc (GDP)

GDP (Good Distribution Practices) là một phần của công tác bảo đảm chất lượng toàn diện để chất lượng thuốc được duy trì qua việc kiểm soát đầy đủ tất cả các hoạt động liên quan đến quá trình phân phối thuốc. GDP bao gồm các nguyên tắc cơ bản, các hướng dẫn chung về “Thực hành tốt phân phối thuốc”, nêu lên các yêu cầu cần thiết cho việc vận chuyển, bảo quản, phân phối thuốc để bảo đảm việc cung cấp thuốc đến tay người tiêu dùng một cách kịp thời, đầy đủ và có chất lượng như dự kiến [7].

1.3.5. Thực hành tốt nhà thuốc (GPP)

Trong bán lẻ GPP (Good Pharmacy Practices) là để đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, có hiệu quả và là một trong hai mục tiêu cơ bản của Chính sách Quốc gia về thuốc của Việt Nam. Mọi nguồn thuốc sản xuất trong nước hay nhập khẩu đến được tay người sử dụng hầu hết đều trực tiếp qua hoạt động của các cơ sở bán lẻ thuốc.

“GPP” là văn bản đưa ra các nguyên tắc, tiêu chuẩn cơ bản trong thực hành nghề nghiệp tại nhà thuốc của dược sĩ và nhân sự dược trên cơ sở tự nguyện tuân thủ các tiêu chuẩn đạo đức và chuyên môn ở mức cao hơn những yêu cầu pháp lý tối thiểu.

“GPP” phải đảm bảo thực hiện các nguyên tắc sau:

- Đặt lợi ích của người bệnh và sức khỏe của cộng đồng lên trên hết.
- Cung cấp thuốc đảm bảo chất lượng kèm theo thông tin về thuốc, tư vấn thích hợp cho người sử dụng và theo dõi việc sử dụng thuốc của họ.
- Tham gia vào hoạt động tự điều trị, bao gồm cung cấp thuốc và tư vấn dùng thuốc, tự điều trị triệu chứng của các bệnh đơn giản.
- Góp phần đẩy mạnh việc kê đơn phù hợp, kinh tế và việc sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, có hiệu quả [8].

1.4. Thuốc đảm bảo chất lượng, thuốc kém chất lượng, thuốc giả

1.4.1. Phân biệt

– Thuốc đạt chất lượng là thuốc đạt tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký theo tiêu chuẩn dược điển hoặc tiêu chuẩn cơ sở của nhà sản xuất.

– Thuốc kém chất lượng là thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký với cơ quan có thẩm quyền.

– Thuốc giả là sản phẩm được sản xuất dưới dạng thuốc với ý đồ lừa đảo, thuộc một trong những trường hợp sau đây:

- a) Không có dược chất.
- b) Có dược chất nhưng không đúng hàm lượng đã đăng ký.
- c) Có dược chất khác với dược chất ghi trên nhãn.

d) Mạo tên, kiểu dáng công nghiệp của thuốc đã đăng ký bảo hộ sở hữu công nghiệp của cơ sở sản xuất khác.

1.4.2. Trường hợp thuốc không đảm bảo chất lượng

– Thuốc không đúng chủng loại do có sự nhầm lẫn trong quá trình cấp phát, giao nhận.

– Thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký.

– Thuốc không đáp ứng đầy đủ các yêu cầu về ghi nhãn hàng hoá của thuốc theo quy định tại Điều 37 của Luật Dược và các quy định khác của pháp luật có liên quan.

– Thuốc có vật liệu bao bì và dạng đóng gói không đáp ứng yêu cầu bảo đảm chất lượng thuốc.

– Thuốc không có số đăng ký hoặc chưa được phép nhập khẩu.

– Thuốc có thông báo thu hồi của cơ sở sản xuất, cơ quan quản lý, cơ quan kiểm tra chất lượng nhà nước về thuốc của Việt Nam hoặc nước ngoài.

– Thuốc giả, thuốc nhập lậu, thuốc không rõ nguồn gốc, xuất xứ.

– Thuốc sản xuất, nhập khẩu không đúng hồ sơ đăng ký hoặc giấy phép nhập khẩu.

– Thuốc có chứa các chất bị cấm sử dụng trong sản xuất, hoặc chứa các chất có hàm lượng, nồng độ vượt quá giới hạn hàm lượng, nồng độ cho phép.

– Thuốc thành phẩm sản xuất từ nguyên liệu không đạt tiêu chuẩn chất lượng hoặc nguyên liệu không có nguồn gốc hợp pháp (nhập lậu, cơ sở sản xuất nguyên liệu chưa có giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược hoặc nguyên liệu không phải mục đích dùng cho người hoặc nguyên liệu chưa có giấy phép sử dụng cho người).

– Thuốc sản xuất tại các cơ sở chưa được cấp giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh hoặc không đáp ứng điều kiện sản xuất (không đáp ứng các nguyên tắc tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc – GMP” hoặc các quy định khác về điều kiện kinh doanh dược).

– Thuốc hết hạn sử dụng [11].

1.4.3. Trường hợp có khiếu nại về kết luận chất lượng thuốc

Trường hợp có khiếu nại về kết luận chất lượng thuốc, Bộ Y tế chỉ định cơ sở kiểm nghiệm thuốc xác định kết quả kiểm nghiệm chất lượng thuốc trên nguyên tắc cơ sở kiểm nghiệm đó không được là một trong các bên tranh chấp; có các điều kiện đạt tiêu chuẩn tối thiểu tương đương với cơ sở kiểm nghiệm có kết quả kiểm nghiệm gây phát sinh tranh chấp [13].

Giải quyết khiếu nại về kết luận chất lượng thuốc: các cơ sở kinh doanh thuốc có quyền khiếu nại về kết luận chất lượng thuốc của cơ quan quản lý nhà nước về dược [21].

2. HỆ THỐNG QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG THUỐC

2.1. Chính phủ

Thống nhất quản lý về dược [21].

2.2. Bộ Y tế

2.2.1. Vị trí và chức năng

Bộ Y tế là cơ quan của Chính phủ, chịu trách nhiệm trước Chính phủ thực hiện nhiệm vụ quản lý nhà nước về Dược trên phạm vi cả nước.

2.2.2. Nhiệm vụ và quyền hạn về dược và mỹ phẩm

– Chủ trì xây dựng và trình cấp có thẩm quyền ban hành hoặc ban hành theo thẩm quyền các văn bản quy phạm pháp luật về dược; các chính sách, chiến lược, quy hoạch, kế hoạch phát triển về dược và hướng dẫn triển khai thực hiện sau khi được ban hành.

– Xây dựng và trình Chính phủ, Thủ tướng Chính phủ các dự án cụ thể để xét ưu tiên, ưu đãi đầu tư phát triển ngành Dược hàng năm; chỉ đạo tổ chức thực hiện các dự án sau khi được phê duyệt.

– Chủ trì, phối hợp với bộ, ngành liên quan ban hành theo thẩm quyền và tổ chức triển khai thực hiện các văn bản quy phạm pháp luật về dược; điều kiện kinh doanh thuốc, quản lý giá thuốc, lộ trình áp dụng các tiêu chuẩn thực hành tốt...

– Thực hiện các hoạt động hợp tác và hoà hợp quốc tế về dược theo quy định của pháp luật.

– Thanh tra, kiểm tra việc chấp hành pháp luật về dược; giải quyết khiếu nại, tố cáo và xử lý các vi phạm pháp luật về dược theo quy định của pháp luật [14], [17].

– Ban hành các quy chế chuyên môn, quy chuẩn kỹ thuật quốc gia về dược, mỹ phẩm; ban hành Dược điển Việt Nam và Dược thư quốc gia.

– Cấp, đình chỉ, thu hồi: chứng chỉ hành nghề Dược cho cá nhân đăng ký hành nghề Dược có vốn đầu tư nước ngoài; giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc đối với các cơ sở sản xuất thuốc, cơ sở làm dịch vụ bảo quản thuốc, dịch vụ kiểm nghiệm thuốc; giấy phép lưu hành thuốc; giấy phép xuất khẩu, nhập khẩu thuốc; giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP), thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc (GLP), thực hành tốt bảo quản thuốc (GSP), thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng, thực hành tốt nuôi trồng, thu hoạch dược liệu; giấy phép đăng ký hoạt động về thuốc tại Việt Nam của các doanh nghiệp nước ngoài cung cấp thuốc vào Việt Nam theo quy định của pháp luật.

– Quản lý chất lượng thuốc và mỹ phẩm; hướng dẫn, kiểm tra việc thực hiện các quy định của pháp luật về công bố chất lượng mỹ phẩm; phòng, chống sản xuất, lưu thông thuốc, mỹ phẩm giả, kém chất lượng và phòng, chống nhập lậu thuốc, mỹ phẩm.

– Thẩm định nội dung chuyên môn đăng ký thông tin, quảng cáo thuốc;

– Chủ trì, phối hợp với Bộ Tài chính và các bộ, ngành liên quan quản lý nhà nước về giá thuốc, sử dụng các biện pháp bình ổn giá thuốc trên thị trường; tổ chức thực hiện và quyết định việc sử dụng dự trữ lưu thông thuốc.

– Chỉ đạo, tổ chức hướng dẫn việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả.

– Chỉ đạo, hướng dẫn tổ chức triển khai thực hiện và kiểm tra, đánh giá việc thực hiện các quy định của pháp luật trong lĩnh vực dược, mỹ phẩm [14].

2.3. Cục Quản lý Dược

2.3.1. Vị trí, chức năng

Cục Quản lý Dược là cục chuyên ngành thuộc Bộ Y tế, giúp Bộ trưởng Bộ Y tế thực hiện chức năng quản lý nhà nước và tổ chức thực hiện pháp luật, chỉ đạo, điều hành các hoạt động chuyên môn, nghiệp vụ về lĩnh vực dược và mỹ phẩm trong phạm vi cả nước.

2.3.2. Nhiệm vụ, quyền hạn

– Chủ trì hoặc tham gia xây dựng chiến lược, chính sách, quy hoạch, kế hoạch phát triển ngành Dược Việt Nam để trình Bộ trưởng Bộ Y tế phê duyệt hoặc Bộ trưởng Bộ Y tế trình Thủ tướng Chính phủ phê duyệt và tổ chức triển khai thực hiện sau khi được phê duyệt.

– Chủ trì hoặc tham gia xây dựng các văn bản quy phạm pháp luật, quy chế chuyên môn về dược, mỹ phẩm để trình Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành hoặc cấp có thẩm quyền ban hành; ban hành theo thẩm quyền các văn bản hướng dẫn chuyên môn kỹ thuật, nghiệp vụ về dược và mỹ phẩm; chỉ đạo, hướng dẫn tổ chức triển khai thực hiện và kiểm tra việc thực hiện các văn bản quy phạm pháp luật, quy chế, chế độ quản lý về dược, mỹ phẩm trong phạm vi cả nước.

– Cấp, đình chỉ, thu hồi giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP), thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc (GLP), thực hành tốt bảo quản thuốc (GSP), thực hành tốt nuôi trồng, thu hoạch dược liệu (GACP), giấy phép lưu hành thuốc; giấy phép xuất khẩu, nhập khẩu thuốc và các lĩnh vực quản lý khác có liên quan.

– Chủ trì hoặc phối hợp với các cơ quan liên quan trình Bộ trưởng quyết định việc thử lâm sàng đối với các thuốc đăng ký lưu hành, nhập khẩu vào Việt Nam; phối hợp với Vụ Khoa học – Đào tạo xây dựng, sửa đổi, bổ sung các quy định về việc thử thuốc trên lâm sàng trình Bộ trưởng ban hành và tổ chức hướng dẫn triển khai thực hiện.

– Thực hiện chức năng quản lý nhà nước về chất lượng thuốc và mỹ phẩm. Phối hợp với cơ quan kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm và cơ quan liên quan để quản lý chất lượng thuốc, mỹ phẩm. Quyết định theo thẩm quyền, việc đình chỉ lưu hành, thu hồi thuốc, mỹ phẩm theo quy định của pháp luật.

– Chủ trì hoặc phối hợp với cơ quan Thanh tra và các cơ quan liên quan kiểm tra, thanh tra việc thực hiện các quy định của pháp luật về quản lý thuốc, mỹ phẩm; phòng, chống sản xuất, lưu hành thuốc, mỹ phẩm giả, thuốc, mỹ phẩm kém chất lượng, thuốc, mỹ phẩm nhập lậu; phòng chống lạm dụng, thất thoát thuốc gây nghiện, thuốc hướng tâm thần, tiền chất dùng làm thuốc trong ngành Y tế trong phạm vi cả nước; xử lý theo thẩm quyền các vi phạm pháp luật về dược, mỹ phẩm.

– Tổ chức và quản lý các hoạt động liên quan đến lĩnh vực cảnh giác dược, theo dõi tác dụng có hại và các thông tin khác liên quan đến thuốc và mỹ phẩm; chỉ đạo việc thực hiện công tác thông tin, quảng cáo thuốc và mỹ phẩm trong phạm vi cả nước.

– Chịu trách nhiệm về tiêu chuẩn, chất lượng và chủng loại thuốc, nguyên liệu làm thuốc trong danh mục thuốc dự trữ quốc gia.

– Xây dựng kế hoạch và tổ chức triển khai công tác hợp tác quốc tế trong lĩnh vực dược và mỹ phẩm [9].

2.4. Sở Y tế

2.4.1. Vị trí, chức năng

Sở Y tế là cơ quan chuyên môn thuộc Ủy ban nhân dân tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương (sau đây gọi chung là Ủy ban nhân dân cấp tỉnh) có chức năng tham mưu giúp Ủy ban Nhân dân cấp tỉnh thực hiện chức năng quản lý nhà nước về chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân, gồm: Y tế dự phòng; Khám, chữa bệnh; Phục hồi chức năng; Y dược cổ truyền; Thuốc phòng bệnh, chữa bệnh cho người; Mỹ phẩm; An toàn vệ sinh thực phẩm; Trang thiết bị y tế; Dân số; Bảo hiểm y tế.

Sở Y tế là cơ quan quản lý Nhà nước về chất lượng thuốc ở địa phương, kết luận chất lượng thuốc trong phạm vi địa bàn quản lý trên cơ sở kết quả kiểm nghiệm chất lượng thuốc của các cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc địa phương.

2.4.2. Nhiệm vụ, quyền hạn

– Chỉ đạo quản lý toàn diện về chất lượng thuốc ở địa phương;

– Phổ biến, hướng dẫn và tổ chức thực hiện các văn bản pháp luật về quản lý chất lượng thuốc tại địa phương;

– Thực hiện chức năng kiểm tra, thanh tra Nhà nước về chất lượng thuốc và xử lý vi phạm pháp luật về chất lượng thuốc trong phạm vi địa phương [13].

3. HỆ THỐNG TỔ CHỨC CỦA CÁC CƠ SỞ KIỂM NGHIỆM THUỐC [11]

3.1. Cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc

3.1.1. Ở Trung ương

Gồm các cơ quan như Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh, Viện Kiểm định Quốc gia vac xin và sinh phẩm y tế và các Trung tâm Kiểm nghiệm dược phẩm, mỹ phẩm khu vực.

** Hoạt động:*

a) Kiểm tra, đánh giá chất lượng giúp Bộ trưởng Bộ Y tế trong việc xác định chất lượng thuốc trên phạm vi toàn quốc theo sự phân công của Bộ trưởng Bộ Y tế.

b) Thẩm định tiêu chuẩn chất lượng thuốc và các sản phẩm khác theo yêu cầu của Bộ Y tế.

c) Nghiên cứu khoa học; chỉ đạo chuyên môn kỹ thuật cho các cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc ở địa phương.

d) Đào tạo và đào tạo lại cán bộ kiểm nghiệm về chuyên môn kỹ thuật kiểm nghiệm.

d) Thực hiện dịch vụ kiểm nghiệm.

e) Đề xuất với Bộ trưởng Bộ Y tế các biện pháp kỹ thuật để quản lý chất lượng thuốc phù hợp với điều kiện phát triển kinh tế – xã hội của đất nước.

** Thẩm quyền [13]:*

Cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc Trung ương có thẩm quyền xác định kết quả kiểm nghiệm chất lượng thuốc theo đúng tiêu chuẩn chất lượng của cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu đã đăng ký, xin phép lưu hành và giúp Bộ trưởng Bộ Y tế trong việc xác định chất lượng thuốc trên phạm vi toàn quốc theo sự phân công của Bộ trưởng Bộ Y tế, tuân thủ các quy định tại Nghị định này và các quy định khác của pháp luật có liên quan.

Cục Quản lý dược Việt Nam là cơ quan giúp Bộ trưởng Bộ Y tế kết luận chất lượng thuốc trên phạm vi toàn quốc trên cơ sở kết quả kiểm nghiệm chất lượng thuốc của các cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc Trung ương.

3.1.2. Ở địa phương [11]

Gồm các cơ quan như Trung tâm kiểm nghiệm dược phẩm, mỹ phẩm tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương.

** Hoạt động:*

a) Kiểm tra chất lượng thuốc giúp Giám đốc Sở Y tế trong việc xác định chất lượng thuốc lưu hành trong phạm vi địa bàn tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương quản lý.

b) Thẩm định tiêu chuẩn chất lượng đối với thuốc từ dược liệu, thuốc thuộc danh mục thuốc sản xuất trong nước nộp hồ sơ đăng ký tại Sở Y tế theo hướng dẫn việc đăng ký thuốc hiện hành.

c) Thực hiện dịch vụ kiểm nghiệm..

d) Các hoạt động khác theo quy định của pháp luật có liên quan.

Các Trung tâm Kiểm nghiệm dược phẩm, mỹ phẩm và an toàn vệ sinh thực phẩm trực thuộc Sở Y tế nếu đủ điều kiện theo quy định được thực hiện nhiệm vụ kiểm nghiệm phục vụ quản lý nhà nước về vệ sinh an toàn thực phẩm và dịch vụ kiểm nghiệm cho các tổ chức, cá nhân [13], [25].

** Thẩm quyền:*

Cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc địa phương có thẩm quyền xác định kết quả kiểm nghiệm chất lượng thuốc theo đúng tiêu chuẩn chất lượng của cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu đã đăng ký, xin phép lưu hành và giúp Giám đốc Sở Y tế trong việc xác định chất lượng thuốc trên phạm vi địa bàn quản lý theo quy định tại Nghị định 79/2006/NĐ-CP.

Sở Y tế là cơ quan giúp Chủ tịch Ủy ban nhân dân tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương kết luận chất lượng thuốc trong phạm vi địa bàn quản lý trên cơ sở kết quả kiểm nghiệm chất lượng thuốc của các cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc địa phương [13].

3.2. Phòng kiểm nghiệm thuốc của các cơ sở kinh doanh thuốc [11]

– Phòng kiểm nghiệm thuốc của cơ sở sản xuất, kinh doanh là bộ phận kiểm nghiệm, tự kiểm tra chất lượng thuốc của cơ sở, chịu trách nhiệm về hoạt động kiểm tra chất lượng thuốc tại cơ sở.

– Thực hiện việc phân tích, kiểm nghiệm xác định chất lượng nguyên liệu, phụ liệu làm thuốc, bán thành phẩm trong quá trình sản xuất, thuốc thành phẩm và tham gia vào các hoạt động liên quan đến đánh giá, kiểm soát điều kiện bảo đảm chất lượng thuốc khác theo quy định của cơ sở.

3.3. Doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc [11]

3.3.1. Điều kiện

Doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc phải đạt tiêu chuẩn về thực hành tốt trong kiểm nghiệm thuốc. Trường hợp phòng kiểm nghiệm của các doanh nghiệp kinh doanh thuốc muốn làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc thì doanh nghiệp phải làm thủ tục bổ sung chức năng làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc trong Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc theo quy định của pháp luật [21].

3.3.2. Phạm vi hoạt động

Làm dịch vụ phân tích, kiểm nghiệm nguyên liệu làm thuốc, bán thành phẩm trong quá trình sản xuất, thuốc thành phẩm cho các cơ sở sản xuất, kinh doanh thuốc.

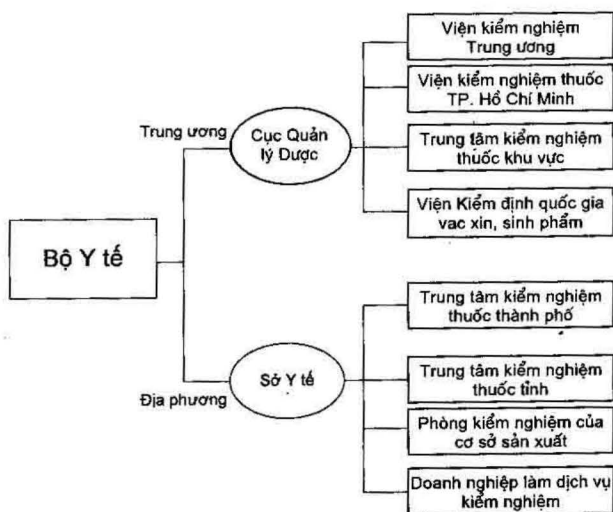
Trường hợp doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc tham gia vào hoạt động phân tích, kiểm nghiệm thuốc phục vụ cho công tác quản lý, kiểm tra nhà nước về chất lượng thuốc, doanh nghiệp phải làm các thủ tục đăng ký lĩnh vực hoạt động đánh giá sự phù hợp với Bộ Y tế và Bộ Khoa học và Công nghệ theo quy định tại Thông tư 08/2009/TT-BKHCN ngày 08/4/2009 của Bộ Khoa học Công nghệ hướng dẫn về yêu cầu, trình tự, thủ tục đăng ký lĩnh vực đánh giá sự phù hợp và các quy định có liên quan [11].

3.3.3. Nghĩa vụ

– Chịu trách nhiệm về kết quả kiểm nghiệm đối với mẫu thuốc đã kiểm nghiệm.

– Bồi thường theo quy định của pháp luật cho tổ chức, cá nhân bị thiệt hại do kết quả kiểm nghiệm sai [21].

4. SƠ ĐỒ HỆ THỐNG QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG THUỐC



Sơ đồ 1.1. Hệ thống quản lý chất lượng thuốc tại Việt Nam

Trong [13] có ghi hệ thống tổ chức kiểm nghiệm ở Việt Nam gồm:

- * Hệ thống tổ chức kiểm tra nhà nước: Viện kiểm nghiệm (ở thủ đô Hà Nội và ở Thành phố Hồ Chí Minh).
- * Trung tâm kiểm nghiệm của các tỉnh và thành phố.
- * Hệ thống tự kiểm tra: Phòng KCS của các đơn vị.
- * Hệ thống dịch vụ kiểm nghiệm thuốc của doanh nghiệp kinh doanh thuốc.

5. KẾT LUẬN

Thuốc là một loại hàng hoá đặc biệt có ảnh hưởng trực tiếp đến sức khoẻ và sinh mệnh của con người. Thuốc phải được kiểm tra chất lượng một cách nghiêm ngặt và chặt chẽ để chắc chắn rằng *thuốc đảm bảo chất lượng* trước khi đưa cho người sử dụng.

Muốn thuốc có chất lượng phải có một chính sách mang tính chất quốc gia. Các điều khoản quy định trong các bộ Luật Dược (2005); Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật (2006); Luật Chất lượng sản phẩm, hàng hoá (2007) đã cho thấy các quy định đảm bảo chất lượng là một trong những khâu quan trọng then chốt xuyên suốt trong mọi hoạt động sản xuất, lưu thông phân phối, xuất nhập khẩu, quản lý và sử dụng thuốc tại Việt Nam.

Từ khoá

Thuốc; Thuốc kém chất lượng; Quản lý chất lượng thuốc; Đảm bảo chất lượng thuốc; Kiểm tra chất lượng thuốc.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Định nghĩa thuốc theo Luật Dược 2005.
2. Thế nào là chất lượng thuốc ?
3. Các nguyên tắc GPs cần phải áp dụng để đảm bảo chất lượng thuốc.
4. Phân biệt: thuốc đảm bảo chất lượng, thuốc kém chất lượng, thuốc giả mạo.
5. Điều khoản nào trong Luật Dược 2005 có đề cập đến tiêu chuẩn chất lượng thuốc ?
6. Nêu hệ thống quản lý chất lượng thuốc tại Việt Nam. Quyền hạn của Cục Quản lý Dược ?

7. Nêu hệ thống kiểm tra thuốc (kiểm nghiệm thuốc) tại Việt Nam. Hoạt động của Viện Kiểm nghiệm trung ương và Viện kiểm nghiệm Thành phố Hồ Chí Minh ?
8. Nêu hoạt động của doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Thuốc là có ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe và sinh mệnh của con người. Thuốc phải được kiểm tra chất lượng một cách nghiêm ngặt và chặt chẽ để đoan chắc rằng *thuốc đảm bảo chất lượng* trước khi đưa cho người sử dụng.
A. Một loại hàng hoá tốt.
B. Một loại hàng hoá đặc biệt.
C. Một loại hàng gây nhiều độc hại.
D. Một loại hàng hoá thuộc về sức khỏe.
2. Trường hợp có khiếu nại về kết luận chất lượng thuốc, cơ quan nào sẽ chỉ định cơ sở kiểm nghiệm thuốc xác định kết quả kiểm nghiệm chất lượng thuốc ?
A. Sở Y tế.
B. Trung tâm kiểm nghiệm tỉnh.
C. Bộ Y tế.
D. Trung tâm kiểm nghiệm khu vực.
3. Một trong các thẩm quyền của các cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc Trung ương:
A. Xác định kết quả kiểm nghiệm chất lượng thuốc theo đúng tiêu chuẩn chất lượng của cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu đã đăng ký, xin phép lưu hành.
B. Giúp Bộ trưởng Bộ Y tế trong việc xác định chất lượng thuốc trên phạm vi tỉnh.
C. Giúp Giám đốc Sở Y tế trong việc xác định chất lượng thuốc trên phạm vi địa bàn quản lý theo quy định của pháp luật có liên quan.
D. Giúp Bộ trưởng Bộ Y tế trong việc xác định chất lượng thực phẩm.
4. Hệ thống tự kiểm tra chất lượng gồm:
A. Nhà sản xuất; Các cơ sở tồn trữ, phân phối dược phẩm.

- B. Khoa Dược bệnh viện có pha chế thuốc uống và thuốc dùng ngoài; Trung tâm kiểm nghiệm;
- C. Viện Kiểm nghiệm.
- D. Trung tâm Y tế dự phòng.
5. Theo Điều 33 của Luật Dược – Quyền của doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc:
- A. Kiểm nghiệm nguyên liệu làm thuốc, thuốc bán thành phẩm, thuốc thành phẩm.
- B. Chỉ kiểm nghiệm nguyên liệu làm thuốc.
- C. Chỉ kiểm nghiệm thuốc thành phẩm.
- D. Chỉ kiểm nghiệm nguyên liệu nhập.
6. Theo Điều 34 của Luật Dược 2005 – Bồi thường theo quy định của pháp luật cho tổ chức, cá nhân bị thiệt hại do kết quả kiểm nghiệm sai là:
- A. Nghĩa vụ của doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm.
- B. Điều kiện của dịch vụ kiểm nghiệm.
- C. Nghĩa vụ của Cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc Trung ương.
- D. Nghĩa vụ của Cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc địa phương.
7. Theo dõi chất lượng thuốc do cơ sở sản xuất lưu hành trên thị trường và thu hồi thuốc theo các quy định của Luật Dược 2005 là nghĩa vụ của:
- A. Doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc
- B. Cục Quản lý Dược.
- C. Cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước.
- D. Cơ sở sản xuất thuốc.
8. Hoạt động của cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc địa phương:
- A. Thực hiện việc kiểm tra chất lượng thuốc lưu hành trong phạm vi địa bàn tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương quản lý.
- B. Nghiên cứu khoa học; chỉ đạo chuyên môn kỹ thuật cho các cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc ở địa phương.
- C. Đề xuất với Bộ trưởng Bộ Y tế các biện pháp kỹ thuật để quản lý chất lượng thuốc phù hợp với điều kiện phát triển kinh tế – xã hội của đất nước.
- D. Tất cả các câu đều đúng.
9. Khi có trường hợp có khiếu nại về kết luận chất lượng thuốc thì cơ sở kiểm nghiệm đóX..... là một trong các bên tranh chấp và có các điều kiệnY..... tương đương với cơ sở kiểm nghiệm có kết quả kiểm nghiệm gây phát sinh tranh chấp.

- A. X: không được ; Y: đạt tiêu chuẩn tối thiểu
B. X: được ; Y: đạt tiêu chuẩn tối đa
C. X: phải là ; Y: đạt tiêu chuẩn tối đa
D. X: không được , Y: đạt tiêu chuẩn tối đa

10. Mục tiêu của đảm bảo chất lượng thuốc gọi là đạt khi sản phẩm:

- A. Được sản xuất theo 1 quy trình đã đăng ký và được phép.
B. Được đóng gói trong các đồ đựng, đồ bao gói thích hợp và đúng quy cách.
C. Được bảo quản theo những điều kiện quy định.
D. Tất cả các câu đều đúng.

CÔNG TÁC ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được chức năng – nhiệm vụ của bộ phận đảm bảo chất lượng thuốc.
2. Nêu được những công việc của bộ phận đảm bảo chất lượng thuốc.
3. Trình bày được mối quan hệ giữa bộ phận đảm bảo chất lượng với các bộ phận khác.

1. ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG (QUALITY ASSURANCE = QA)

Các cơ sở sản xuất thuốc trên toàn quốc đang triển khai áp dụng hệ thống quản lý chất lượng toàn diện theo hướng kiểm tra, giám sát tất cả các mẫu thuốc ngay tại đầu nguồn, nhất là các nguyên liệu ban đầu như dược liệu, thuốc đông dược, dạng bào chế nhiều thành phần, các dược chất và dạng bào chế kém ổn định về chất lượng. Tất cả các mẫu này đều phải được đảm bảo chất lượng [11], [21].

Đảm bảo chất lượng của thuốc là toàn bộ các đo lường được thực hiện nhằm đảm bảo chất lượng của thuốc từ khi phát triển đến khi bệnh nhân sử dụng.

Hệ thống đảm bảo chất lượng (QA system) thích hợp cho việc sản xuất dược phẩm phải đảm bảo các yêu cầu sau [13]:

– Sản phẩm phải được thiết kế và phát triển theo cách thức sao cho có thể đáp ứng được các yêu cầu của:

- + “Thực hành tốt sản xuất thuốc” (GMP) [4].
- + “Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm” (GLP) [2], [50].
- + “Thực hành tốt lâm sàng” (GCP) [50].

– Các thao tác sản xuất và kiểm tra chất lượng được nêu rõ ràng dưới dạng văn bản và các yêu cầu GMP được chấp nhận.

– Trách nhiệm của ban quản lý được quy định rõ ràng trong bản mô tả công việc.

– Có các bố trí cho sản xuất, cung ứng và cho việc sử dụng đúng loại nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói.

– Thực hiện tất cả các bước kiểm tra cần thiết đối với sản phẩm trung gian, các bước kiểm tra trong quá trình sản xuất và thẩm định.

- Thành phẩm được chế biến và kiểm tra đúng theo các quy trình đã định.
 - Sản phẩm không được bán hay cung cấp trước khi người được uỷ quyền chứng nhận mỗi lô sản phẩm đã được sản xuất và kiểm nghiệm theo đúng các quy định nêu trong giấy phép lưu hành và các quy chế có liên quan đến việc sản xuất, kiểm tra chất lượng và xuất lô được phẩm.
 - Có các biện pháp để đảm bảo tới mức tối đa là sản phẩm được bảo quản, phân phối và sau đó là bảo quản sao cho duy trì được chất lượng trong suốt tuổi thọ của sản phẩm.
 - Có một quy trình tự thanh tra và/hoặc kiểm tra về chất lượng để thường xuyên đánh giá hiệu quả và tính phù hợp của hệ thống đảm bảo chất lượng [50].
- Hiện nay ở các cơ sở sản xuất thuốc, bộ phận đảm bảo chất lượng (QA: Quality assurance) giữ một vai trò rất quan trọng trong việc bảo đảm thuốc có chất lượng tới tay người tiêu dùng.
- * Nội dung sau đây được tổng hợp theo thực tế làm việc ở một số cơ sở sản xuất thuốc với mục đích nêu cho học viên nhận thức được một số công việc hiện nay của bộ phận QA trong các xí nghiệp, công ty Dược.

2. CHỨC NĂNG – NHIỆM VỤ CỦA BỘ PHẬN QA

- Đảm bảo chất lượng sản phẩm thông qua hoạt động của hệ thống chất lượng của các cơ sở sản xuất thuốc.
- Chỉ đạo và phối hợp với các bộ phận thực hiện công tác đào tạo, thẩm định, tự thanh tra.
- Xác định và đề nghị Ban Giám đốc những kế hoạch cải tiến chất lượng, bao gồm cả nội dung và các bộ phận khác phục phòng ngừa.
- Xét duyệt và ban hành hệ thống hồ sơ tài liệu có liên quan đến hoạt động sản xuất, quản lý, kiểm tra và thử nghiệm đánh giá chất lượng nội bộ trên cơ sở của nguyên tắc GMP.

3. TÓM TẮT CÔNG VIỆC CỦA BỘ PHẬN QA

Tùy từng công ty hoặc xí nghiệp dược mà công việc của bộ phận QA sẽ thay đổi đôi chút. Những nét chính bao gồm:

- Giám sát sản xuất và môi trường.
- Kiểm tra, kiểm soát việc thực hiện quy trình, quy phạm trong sản xuất.
- Theo dõi và phối hợp với ban quản đốc phân xưởng sản xuất để giải quyết các sự cố bất thường trong sản xuất có liên quan đến điều kiện làm việc, nhà xưởng, trang thiết bị.
- Xét duyệt hồ sơ lô, ký lệnh xuất xưởng thành phẩm.

- Giám sát lấy mẫu và nghiệm thu nguyên liệu, bao bì.
- Theo dõi các khiếu nại của khách hàng và hàng trả về căn cứ trên kết quả thử nghiệm tìm nguyên nhân và đánh giá chất lượng, đề xuất Ban Giám đốc để có biện pháp xử lý.
- Nhiệm vụ thẩm định phối hợp với các bộ phận có liên quan: thẩm định quy trình sản xuất, quy trình vệ sinh thiết bị, lắp đặt thiết bị, phương pháp kiểm tra và thử nghiệm.
- Lên kế hoạch thực hiện và theo dõi báo cáo kết quả thẩm định.
- Tự thanh tra theo chương trình và danh mục đã soạn thảo theo tài liệu hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP, ASEAN).
- Phối hợp với phòng tổ chức, các phòng ban, phân xưởng sản xuất lên kế hoạch huấn luyện đào tạo GMP.
- Lưu trữ và quản lý hồ sơ tài liệu liên quan đến dây chuyền sản xuất.
- Phối hợp trong việc xây dựng và xác định các yêu cầu chất lượng về nhà xưởng thiết bị, máy móc.
- Soạn thảo và xem xét cập nhật các quy trình thao tác chuẩn, kiểm tra, lưu trữ, ban hành hồ sơ tài liệu.
- Phối hợp trong quá trình lắp đặt, kiểm tra và nghiệm thu trang thiết bị, máy móc phụ tùng và thực hiện các kiểm tra định kỳ thông số kỹ thuật của cân và dụng cụ đo lường.
- Xây dựng và quản lý các hồ sơ thiết bị, nghiên cứu kế hoạch và biện pháp cải tiến máy móc thiết bị.
- Tổ chức đánh giá nhà cung cấp.
- Quản lý và thực hiện công tác được chính trong công ty.

4. MỐI QUAN HỆ GIỮA BỘ PHẬN QA VỚI CÁC BỘ PHẬN KHÁC

4.1. Với cấp trên

Báo cáo công tác quản lý chuyên môn cho lãnh đạo.

4.2. Với phòng tổ chức

Phối hợp với phòng tổ chức trong công việc lập chương trình, kế hoạch đào tạo, huấn luyện.

4.3. Với phòng kinh doanh

- Phối hợp đánh giá nhà cung cấp.
- Phối hợp tìm hiểu và giải quyết kịp thời các sự cố bất thường trong sản xuất có liên quan đến việc cấp phát nguyên liệu, bao bì và thủ tục quản lý hồ sơ sản xuất.

- Theo dõi kiểm tra nhắc nhở việc áp dụng các quy trình, quy định, nguyên tắc được chính trong công việc quản lý kho.

- Tiếp nhận các yêu cầu và hỗ trợ trong công việc đào tạo nhân viên về cấp phát, quản lý, sắp xếp kho.

4.4. Với phân xưởng sản xuất

- Các hồ sơ tài liệu liên quan đến dây chuyền sản xuất, đóng gói, hồ sơ lô.

- Giải quyết khó khăn trong quá trình sản xuất.

4.5. Với phòng nghiên cứu và phát triển

- Triển khai mặt hàng mới.

- Tiêu chuẩn bao bì và quy cách đóng gói.

- Tiếp nhận các quy định, quy chế của ngành và theo dõi việc áp dụng.

4.6. Với phòng kiểm nghiệm (QC)

- Phối hợp tìm hiểu và giải quyết kịp thời các sự cố bất thường trong sản xuất có liên quan đến chất lượng nguyên liệu, bao bì, sản phẩm, phương pháp kiểm nghiệm.

- Phối hợp trong hoạt động theo dõi kiểm tra thực hiện các quy trình sản xuất.

- Kiểm tra và đánh giá, ký duyệt các kết quả kiểm nghiệm về bao bì trước khi đưa vào sử dụng.

- Xét duyệt hồ sơ lô, các hồ sơ – tài liệu có liên quan.

- Phối hợp tìm hiểu và giải quyết các nguyên nhân gây ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm và các khiếu nại của khách hàng.

4.7. Liên quan giữa QA và QC

- Trưởng phòng QA chịu trách nhiệm về tất cả các hoạt động liên quan đến chất lượng sản phẩm cũng như quan hệ với các cơ quan quản lý nhà nước về quy chế, chịu trách nhiệm bảo đảm duy trì hệ thống chất lượng và việc áp dụng nó.

- Phòng QC có nhiệm vụ quản lý các kiểm tra chất lượng của các nguyên liệu, bao bì, bán thành phẩm và thành phẩm.

- Phòng QA sẽ giải phóng hoặc từ chối tất cả các lô nguyên liệu, bao bì, thành phẩm (việc thao tác này có thể được uỷ nhiệm cho người khác nhưng trách nhiệm chính vẫn thuộc về người phụ trách bộ phận QA).

- Phòng QA tham gia vào việc soạn thảo và phê duyệt các quy trình liên quan đến chất lượng sản phẩm, và sự hoạt động tốt của hệ thống chất lượng.

- Phòng QA tham gia đánh giá và phê duyệt công tác dịch vụ hỗ trợ kỹ thuật từ các nhà thầu bên ngoài liên quan đến hệ thống chất lượng.

Từ khoá

Đảm bảo chất lượng; Giám sát sản xuất; Thẩm định quy trình sản xuất.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày chức năng – nhiệm vụ của công tác đảm bảo chất lượng thuốc.
2. Nêu tóm tắt công việc của phòng đảm bảo chất lượng QA.
3. Nêu các mối quan hệ giữa phòng đảm bảo chất lượng QA và QC (Quality control).

CÔNG TÁC KIỂM NGHIỆM THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được nội dung cơ bản của công tác kiểm nghiệm.
2. Nêu được các giai đoạn chính trong công tác kiểm nghiệm thuốc.
3. Trình bày được cách viết phiếu kiểm nghiệm cho các trường hợp thanh tra chất lượng thuốc hay mẫu gửi kiểm nghiệm.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Kiểm nghiệm thuốc là việc lấy mẫu, xem xét tiêu chuẩn kỹ thuật, tiến hành các thử nghiệm tương ứng và cần thiết nhằm xác định nguyên liệu, bán thành phẩm, thành phẩm có đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng không để quyết định việc chấp nhận hay loại bỏ thuốc đó [21].

1.2. Văn bản pháp lý liên quan đến công tác kiểm nghiệm thuốc

Kiểm tra chất lượng thuốc và nguyên liệu làm thuốc (viết gọn là thuốc) là việc xác định sự phù hợp các chỉ tiêu chất lượng thuốc cũng như các điều kiện bảo đảm chất lượng với các yêu cầu quy định [21].

Kiểm tra chất lượng thuốc nhằm mục đích xác định những sai lệch, khuyết tật để quyết định nghiệm thu hay loại bỏ lô thuốc, tìm nguyên nhân và biện pháp khắc phục sai lệch, khuyết tật, đánh giá mức chất lượng đạt được.

Một trong những điều kiện để thuốc lưu hành trên thị trường là thuốc phải đạt tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký [21].

“Việc kiểm nghiệm thuốc phải tiến hành theo đúng tiêu chuẩn chất lượng thuốc của cơ sở sản xuất đã đăng ký. Trường hợp áp dụng phương pháp khác không theo phương pháp trong tiêu chuẩn đã đăng ký thì phải được sự chấp thuận của Bộ Y tế” [21].

1.3. Một số thuật ngữ liên quan đến công tác kiểm nghiệm

1.3.1. Lấy mẫu thuốc: là các thao tác kỹ thuật nhằm thu thập một lượng

thuốc (thành phẩm thuốc, nguyên liệu và bao bì làm thuốc) nhất định đại diện cho thực chất tình trạng chất lượng của lô thuốc dùng cho việc xác định chất lượng thuốc.

1.3.2. Lô sản xuất: là một lượng xác định thuốc (thành phẩm, nguyên liệu và bao bì làm thuốc) được chế biến trong một quy trình đơn lẻ hoặc một loạt các quy trình và có tính đồng nhất.

1.3.3. Đơn vị lấy mẫu: là một phần riêng biệt của lô sản xuất như mỗi gói, hộp hay thùng nguyên vẹn hoặc không nguyên vẹn được chọn ra để lấy mẫu.

1.3.4. Mẫu ban đầu: là một lượng thuốc được lấy ra trực tiếp từ một phần – một vị trí trong đơn vị lấy mẫu. Tùy theo mục đích lấy mẫu, yêu cầu kiểm tra chất lượng mà lượng thuốc của mẫu ban đầu phải đủ để tạo mẫu phân tích và mẫu lưu.

1.3.5. Mẫu riêng: là mẫu thuốc được tạo thành bằng cách trộn đều các mẫu ban đầu lấy ra từ một đơn vị lấy mẫu.

1.3.6. Mẫu chung (Mẫu cuối cùng): là mẫu thuốc được tạo thành bằng cách trộn lẫn một số hoặc tất cả các mẫu riêng với nhau, dùng để tạo mẫu phân tích và mẫu lưu (Có thể nghiền trộn với nhau nếu là chất bột rắn, trộn lẫn với nhau nếu là chất lỏng, hoặc có thể đặt cạnh nhau nếu là các đơn vị thuốc đã phân liều).

1.3.7. Mẫu phân tích: là một phần của mẫu chung dùng để phân tích ở phòng kiểm nghiệm. Lượng thuốc trong mẫu phân tích phải đủ để thực hiện tất cả các phép thử theo yêu cầu của tiêu chuẩn chất lượng.

1.3.8. Mẫu lưu: là một phần của mẫu chung được lưu để kiểm nghiệm lại khi cần thiết. Lượng thuốc trong mẫu lưu tối thiểu phải bằng mẫu phân tích.

1.3.9. Người lấy mẫu: là người chịu trách nhiệm thực hiện các thao tác lấy mẫu.

1.3.10. Sơ đồ lấy mẫu: là sơ đồ mô tả vị trí, số đơn vị và/hoặc lượng nguyên liệu cần thu thập.

2. CÁC GIAI ĐOẠN CHÍNH TRONG CÔNG TÁC KIỂM NGHIỆM

2.1. Lấy mẫu để kiểm tra hoặc giám sát chất lượng thuốc

2.1.1. Người lấy mẫu

a) Điều kiện

Người lấy mẫu phải là thanh tra viên, kiểm soát viên chất lượng chuyên ngành dược hoặc thành viên của đoàn kiểm tra do cơ quan quản lý, kiểm tra nhà nước về chất lượng thuốc thành lập.

Người lấy mẫu phải là cán bộ có hiểu biết về phân tích hoặc kiểm nghiệm thuốc, nắm vững các văn bản pháp luật về quản lý chất lượng thuốc, các thủ tục pháp lý và các thao tác kỹ thuật lấy mẫu.

b) Quyền hạn và trách nhiệm của người lấy mẫu

Người lấy mẫu khi thi hành nhiệm vụ phải xuất trình thẻ thanh tra viên hay kiểm soát viên chất lượng hoặc giấy giới thiệu/quyết định thành lập đoàn kiểm tra do thủ trưởng cơ quan quản lý, kiểm tra nhà nước về chất lượng thuốc ký.

Người lấy mẫu có quyền yêu cầu cơ sở có mẫu thuốc xuất trình các hồ sơ, tài liệu liên quan đến nguồn gốc, số lượng, chất lượng của lô thuốc được lấy mẫu, đưa ra quyết định về phương án lấy mẫu, số lượng mẫu phân tích và mẫu lưu được lấy của lô thuốc trong quá trình lấy mẫu.

Người lấy mẫu có quyền lấy bất kỳ lô thuốc nào hoặc bao gói nào trong lô thuốc khi có nghi ngờ về chất lượng.

Người lấy mẫu thuốc phải chịu trách nhiệm trước pháp luật về các thao tác kỹ thuật, thủ tục pháp lý trong quá trình lấy mẫu, vận chuyển và bàn giao mẫu cho cơ quan kiểm nghiệm [12].

2.1.2. Nơi lấy mẫu thuốc

Việc lấy mẫu thuốc cần được thực hiện ở một khu vực riêng đảm bảo các yêu cầu vệ sinh (cấp sạch) và các yêu cầu kỹ thuật riêng của từng loại mẫu (nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng, độ vô khuẩn...), tránh nguy cơ gây ô nhiễm, nhiễm chéo thay đổi phẩm chất của mẫu đã lấy cũng như phần thuốc còn lại sau khi đã lấy mẫu.

Đối với nguyên liệu thuốc vô trùng, việc lấy mẫu phải được tiến hành trong khu vực sạch, vô trùng [12].

2.1.3. Dụng cụ lấy mẫu thuốc

Dụng cụ lấy mẫu, đồ đựng mẫu phải được làm bằng vật liệu trơ, sạch thích hợp với đặc điểm của từng loại mẫu, đảm bảo không làm ảnh hưởng đến chất lượng mẫu, không đưa tạp chất vào mẫu gây ô nhiễm, nhiễm chéo đối với mẫu cũng như phải đảm bảo an toàn cho người lấy mẫu [12].

2.1.4. Lượng mẫu cần lấy

Lượng mẫu cần lấy để phân tích và để lưu được tính toán tùy thuộc vào yêu cầu kiểm tra, tiêu chuẩn chất lượng thuốc áp dụng, phương pháp thử của mẫu, nhưng ít nhất phải đủ cho ba lần phân tích hoặc phải đủ để thực hiện các phép thử đảm bảo thu được kết quả chính xác và tin cậy [12].

Số đơn vị bao gói thương phẩm của thuốc thành phẩm cần lấy để kiểm tra bằng cảm quan (ISO 2859 – 1).

Bảng 3.1. Thuốc thành phẩm cần lấy để kiểm tra bằng cảm quan [12] (Phụ lục 4)

Cỡ lô Số đơn vị bao gói thương phẩm/lô	Số đơn vị bao gói thương phẩm cần lấy cho một mẫu kiểm tra	Cỡ lô Số đơn vị bao gói thương phẩm/lô	Số đơn vị bao gói thương phẩm cần lấy cho một mẫu kiểm tra
Từ 2 đến 8	2	501 – 1200	80
9 – 15	3	1201 – 3200	125
16 – 25	5	3201 – 10000	200
26 – 50	8	10001 – 35000	315
51 – 90	13	35001 – 150000	500
91 – 150	20	150001 – 500000	600
151 – 280	32	500001 –	
281 – 500	50		

Khi lấy mẫu ở đầu nguồn (kho xí nghiệp, công ty, Khoa Dược bệnh viện tuyến Trung ương, tuyến tỉnh) và ở cuối nguồn của khâu lưu thông phân phối (nhà thuốc, quầy thuốc, đại lý, tủ thuốc của trạm y tế), số đơn vị thành phẩm (viên, chai, ống, lọ, type, gói...) được lấy như sau:

Bảng 3.2. Cơ sở mẫu lấy để kiểm tra chất lượng [2], [12] (Phụ lục 5)

STT	Dạng bào chế	Quy cách	Số lượng đơn vị thành phẩm lấy	
			Đầu nguồn	Cuối nguồn
1	Thuốc viên nén, viên nang	1 hoạt chất ≥ 2 hoạt chất	100 200	80 100
2	Thuốc nước	125 ml trở lên 10 – 125 ml 5 ml – 10 ml < 5 ml	15 20 100 200	10 15 80 100
3	Hoàn, cốm, bột	Đóng gói đa liều	20	10
4	Hoàn, cốm, bột	Đóng gói theo đơn vị 1 liều hoặc 2 liều	100	80
5	Rượu thuốc	≤ 650 ml > 650 ml	10 chai 8 chai	8 chai 6 chai
6	Thuốc tiêm Dịch truyền	≥ 250 ml 50 ml – 250 ml	10 chai 20 chai	5 chai 12 chai
	Ống tiêm	Ống 1 ml Ống ≥ 2 ml	300 ống 200 ống	200 ống 100 ống
	Nước cất	Ống 2 ml Ống 5 ml Ống 10 ml	500 ống 200 ống 150 ống	250 ống 100 ống 100 ống

STT	Dạng bao chế	Quy cách	Số lượng đơn vị thành phẩm lấy	
			Đầu nguồn	Cuối nguồn
7	Thuốc mỡ, thuốc nhỏ mắt, nhỏ mũi, kem ...	Các loại	50 lọ (type)	25 lọ (type)
8	Thuốc bột tiêm	Các loại	50 lọ	25 lọ
9	Dầu xoa	1 – 2 ml	30 lọ	20 lọ
		≥ 5 ml	20 lọ	15 lọ
10	Cao thuốc	Các loại	100 g	50 g
11	Tinh dầu	Các loại	150 ml	100 ml
12	Nguyên liệu	Nguyên liệu quý	20 g	
		Nguyên liệu kháng sinh	50 g	
		Nguyên liệu thuốc gây nghiện, hướng tâm thần	10 g	
		Nguyên liệu thường	100 g	
		Nhựa hạt	200 g	
		Dược liệu	200 g	
13	Dây truyền dịch	Các loại	30 bộ	
14	Ống thủy tinh rỗng	2 ml	500 ống	
		≥ 5 ml	300 ống	
15	Chai đựng dịch truyền	Các loại	10 chai	
16	Vac xin, sinh phẩm	Các loại	Theo quy định của nhà sản xuất	

2.1.5. Trình tự lấy mẫu

Nguyên tắc lấy mẫu: tùy theo mục đích kiểm tra và theo từng loại sản phẩm, người lấy mẫu quyết định lựa chọn phương pháp lấy mẫu thích hợp.

Quá trình lấy mẫu phải được giám sát và được ghi chép lại đầy đủ. Tất cả các dấu hiệu không đồng nhất, hư hỏng của thuốc và bao bì bảo quản đều phải được ghi chép lại.

Quy trình lấy mẫu phải đảm bảo sao cho có thể kịp thời phát hiện tính không đồng nhất của thuốc trong từng đơn vị lấy mẫu và của cả lô thuốc. Các dấu hiệu không đồng nhất bao gồm sự khác nhau về hình dạng, kích thước, hoặc màu sắc của các tiểu phân chất rắn ở dạng kết tinh, dạng hạt hoặc dạng bột; lớp vỏ ẩm của các chất hút có tính hút ẩm; sự lắng đọng các dược chất ở dạng rắn trong thuốc dạng chất lỏng hoặc bán rắn; sự tách lớp của thuốc dạng chất lỏng.

Không trộn lẫn, phối hợp các mẫu được lấy từ các phần có dấu hiệu khác nhau, từ các bao bì có nghi ngờ chất lượng của lô thuốc, vì sự trộn lẫn này làm che khuất các dấu hiệu tạp nhiễm, hàm lượng thấp hoặc các vấn đề chất lượng khác. Phải tạo thành mẫu riêng biệt từ các phần, các bao bì này.

Đối với thành phẩm thuốc, quy trình lấy mẫu cần tính đến các phép thử chính thức và phép thử bổ sung đối với từng dạng thuốc (ví dụ: thuốc viên nén,

hoặc thuốc tiêm truyền...). Các phép thử bổ sung bao gồm các phép thử để xác định thuốc giả mạo, thuốc bị pha trộn, thuốc thêm các chất không được phép.

Không nên trộn lại thuốc đã lấy ra khỏi bao bì trực tiếp với thuốc còn trong bao bì [12].

Các bước cần đưa vào một quy trình thao tác chuẩn được mô tả như sau:

a) Mẫu là các chế phẩm lỏng chờ đóng gói

– Đọc và hiểu các khuyến cáo thận trọng để đảm bảo an toàn khi cấp phát nguyên liệu.

– Tập trung các thiết bị lấy mẫu cần thiết (ống lấy mẫu hay bình lấy mẫu có thể cần được weighted sampling, các bình đựng mẫu lấy và nhãn) và kiểm tra để đảm bảo tất cả những dụng cụ cần thiết đều sạch.

– Xác định vị trí của lô.

– Kiểm tra các đồ đựng xem có dấu hiệu ô nhiễm lô hay không. Ghi lại bất cứ điểm nghi ngờ nào.

– Kiểm tra các nhãn để phát hiện những khác biệt rõ ràng và những dấu hiệu thay đổi, kể cả tẩy xóa và ghi nhãn nhầm. Ghi lại bất cứ điểm nghi ngờ nào.

– Tìm hiểu và làm rõ các nguồn gốc gây sai sót vì bất kỳ lý do gì trước khi tiến hành.

– Chọn ống lấy mẫu chế phẩm lỏng có cỡ và miệng phù hợp với độ nhớt của chế phẩm lỏng cần lấy mẫu.

– Lấy mẫu chế phẩm lỏng, hỗn dịch hay nhũ tương (đã được khuấy đều, nếu thích hợp) bằng cách ấn từ từ ống lấy mẫu để mở vào chế phẩm lỏng theo phương thẳng đứng sao cho lấy được sản phẩm từ mỗi lớp.

– Đóng chặt ống mẫu, rút ống mẫu ra khỏi chế phẩm lỏng và để cho chế phẩm dính bên ngoài ống được rút hết. Chuyển toàn bộ mẫu đã lấy trong ống sang một bình đựng mẫu sạch và có dán nhãn.

– Lập lại các bước cho đến khi lấy đủ mẫu để phân tích và để lưu.

– Niêm phong bình đựng mẫu.

– Niêm phong lại thùng sản phẩm vừa lấy mẫu và dán nhãn “đã lấy mẫu”.

– Làm sạch và khô ống lấy mẫu, lưu ý những thận trọng về an toàn.

– Tiếp tục lấy mẫu ở những thùng sản phẩm khác theo cách tương tự các bước nêu trên.

– Làm sạch ống lấy mẫu bằng quy trình làm sạch đã quy định.

– Chuyển các mẫu phân tích tới phòng kiểm nghiệm và các mẫu lưu đến kho lưu mẫu. Báo cáo lại bất cứ điểm nghi ngờ nào liên quan tới việc lấy mẫu mà người phân tích và thanh tra viên cần lưu ý.

– Kiểm tra giấy chứng nhận phân tích của nhà cung cấp so với các tiêu chuẩn, nếu có.

b) Mẫu là nguyên liệu ban đầu dạng bột

– Đọc và hiểu các lưu ý thận trọng cần thực hiện để đảm bảo an toàn khi xử lý nguyên liệu.

– Tập hợp các thiết bị lấy mẫu (xiên lấy mẫu, bình đựng mẫu lấy và nhãn) và kiểm tra xem tất cả có sạch hay không.

– Xác định đợt hàng và đếm số thùng.

– Kiểm tra tất cả các thùng xem có gì khác và có dấu hiệu bị hư hỏng không. Ghi lại bất cứ lỗi nào.

– Kiểm tra tất cả các nhãn xem có khác hay có dấu hiệu thay đổi nào không, kể cả tẩy xóa và ghi nhầm nhãn. Ghi lại bất cứ điểm nghi ngờ nào.

– Tách các thùng bị hư hỏng và những thùng mà sản phẩm bên trong nghi bị hỏng để kiểm tra riêng. Sau đó những thùng này phải được đề cập tiếp tục kiểm hay bị từ chối.

– Tách riêng các thùng có số lô khác và xử lý riêng.

– Đánh số những thùng còn lại.

– Chọn sơ đồ lấy mẫu thích hợp (n, p hoặc r) (xem bảng 3.1).

– Chọn những thùng cần lấy mẫu theo yêu cầu của sơ đồ đã được chọn (dùng bảng số ngẫu nhiên, vẽ sơ đồ lô hay dùng đánh số ngẫu nhiên).

– Mỗi lần mở một thùng và kiểm tra sản phẩm bên trong. Ghi lại nếu có khác biệt.

– Chọn xiên lấy mẫu thích hợp và sạch, xiên (với cửa lấy mẫu đóng kín) vào bột thuốc sao cho đầu xiên chạm đáy thùng.

– Mở cửa để lấy bột thuốc vào các khoang xiên, sau đó đóng lại.

– Rút xiên ra khỏi thùng đựng mẫu và chuyển xiên đã chứa bột thuốc được lấy sang một bình đựng mẫu đã dán nhãn.

– Lập lại các bước cho đến khi lấy đủ vật liệu để phân tích và lưu.

– Niêm phong bình đựng mẫu lấy.

– Niêm phong lại thùng sản phẩm vừa lấy mẫu và dán nhãn có ghi “đã lấy mẫu”.

– Lau sạch xiên lấy mẫu nếu cần, chú ý những thận trọng về an toàn, trước khi lấy mẫu các thùng khác.

– Lập lại các bước với mỗi thùng đã chọn.

– Lau sạch xiên lấy mẫu dùng quy trình làm sạch đã quy định.

– Chuyển các mẫu phân tích tới phòng kiểm nghiệm và các mẫu lưu đến kho

lưu mẫu. Báo cáo lại bất cứ nghi ngờ nào liên quan tới lấy mẫu mà người phân tích và thanh tra viên cần lưu ý.

– Kiểm tra giấy chứng nhận phân tích của nhà cung cấp so với các tiêu chuẩn, nếu có.

c) Mẫu là nguyên liệu bao gói

– Kiểm tra đợt hàng so với hồ sơ liên quan.

– Kiểm tra các thùng trung chuyển theo các chi tiết sau và báo cáo bất cứ sự chênh lệch nào nếu cần:

+ Xác định các thông tin đúng.

+ Nếu có niêm phong thì phải còn nguyên vẹn.

+ Không bị hư hỏng.

– Lấy mẫu cần thiết từ số thùng nguyên liệu theo yêu cầu, đặc biệt lưu ý đến những quy định về lấy mẫu nguyên liệu đóng gói.

– Đưa mẫu đã lấy vào các đồ đựng mẫu thích hợp.

– Đánh dấu các thùng nguyên liệu đã được lấy mẫu.

– Lưu ý bất kỳ tình huống đặc biệt nào xảy ra trong quá trình lấy mẫu (ví dụ: hàng kém chất lượng hay các thành phần bị hư hại). Báo cáo những bất thường quan sát được.

– Chuyển tất cả các pa-lét hay thùng nguyên liệu đã lấy mẫu khỏi khu vực lấy mẫu cùng với toàn bộ hồ sơ.

– Kiểm tra giấy chứng nhận phân tích của nhà cung cấp so với các tiêu chuẩn, nếu có.

d) Mẫu là thuốc thành phẩm

– Xác định số pa-lét cho mỗi lô trong đợt hàng.

– Tính toán số pa-lét dựa theo số đơn vị lấy mẫu để kiểm tra mẫu bằng cảm quan quy định.

+ Kiểm tra điều kiện của pa-lét và bao bì về tính toàn vẹn của nguyên liệu đóng gói bên ngoài.

+ Kiểm tra phía ngoài của hàng hoá trên các pa-lét xem có sạch không.

+ Kiểm tra xem ghi nhãn trên các pa-lét có phù hợp với danh mục hàng hoá đóng gói không.

+ Đếm, phân loại và ghi chép các sai sót.

– Tính tổng số gói (hộp) đựng hàng vận chuyển trên số pa-lét hiện có và xác minh tổng số căn cứ vào danh mục đóng gói hàng.

– Kiểm tra các gói (hộp) hàng vận chuyển (đơn vị đóng gói trung gian) từ số pa-lét đã chọn:

+ Kiểm tra xem nguyên liệu đóng gói của các hộp đựng hàng có còn nguyên vẹn không.

+ Kiểm tra xem các hộp có sạch không.

+ Kiểm tra xem nhãn trên các hộp có bị hư hỏng không.

+ Kiểm tra các hộp xem có hư hỏng gì không.

+ Kiểm tra các nhãn xem có lỗi chính tả không.

+ Kiểm tra ngày sản xuất và hạn dùng trên các nhãn.

+ Đếm, phân loại và ghi chép các sai sót.

– Kiểm tra bằng cảm quan các đơn vị đóng gói cuối cùng từ các đơn vị đóng gói trung gian:

+ Kiểm tra xem vật liệu đóng gói của các đơn vị đóng gói cuối cùng có còn nguyên vẹn không.

+ Kiểm tra xem các gói hàng có sạch không.

+ Kiểm tra hình dạng và màu sắc của các gói hàng.

+ Kiểm tra xem nhãn trên các gói hàng có bị hư hỏng không.

+ Kiểm tra các gói xem có hư hỏng gì không.

+ Kiểm tra các nhãn xem có lỗi chính tả không.

+ Kiểm tra ngày sản xuất và hạn dùng trên các nhãn.

+ Đếm, phân loại và ghi chép số lỗi.

– Từ số gói hàng được chọn, dựa theo tiêu chuẩn chất lượng, bằng phương pháp lấy mẫu ngẫu nhiên, tính số gói hàng cần kiểm tra lý học, hoá học và số lượng cần cho mẫu lưu.

– Kiểm tra giấy xác nhận phân tích của nhà cung cấp so với các tiêu chuẩn, nếu có.

2.1.6. Thao tác lấy mẫu

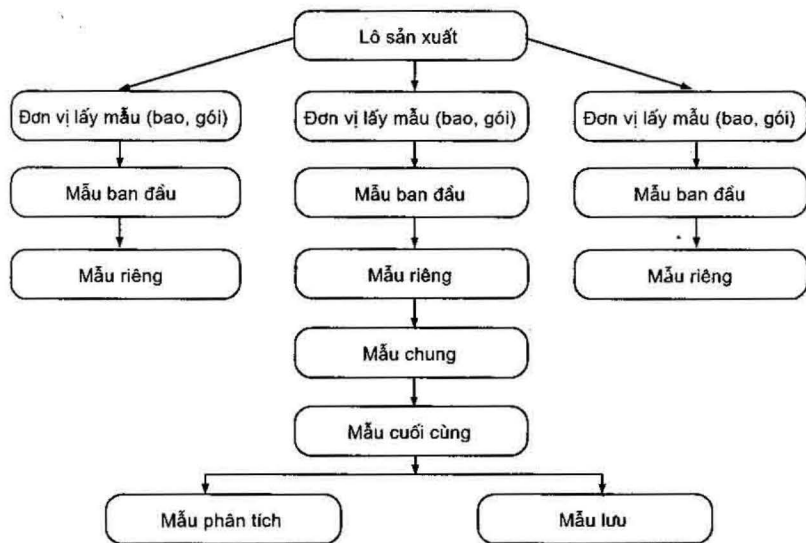
Kiểm tra tình trạng vật lý của lô hàng: phân tách theo từng loại sản phẩm và từng lô sản xuất, mỗi lô lại tách riêng các thùng hàng có dấu hiệu bị hư hại, không đảm bảo vệ sinh để kiểm tra, lấy mẫu riêng. Loại bỏ các đơn vị bao gói không có nhãn.

Từ lô sản phẩm lấy ra các đơn vị lấy mẫu, mở các bao gói để lấy các mẫu ban đầu và làm kín ngay lại các bao gói đã được lấy mẫu. Số lượng nguyên liệu trong mẫu ban đầu được tính toán đủ để chuẩn bị mẫu tiếp sau.

Trộn đều các mẫu ban đầu thành những mẫu riêng của từng đơn vị lấy mẫu.

Trộn đều các mẫu riêng thành một mẫu chung.

Tạo mẫu cuối cùng: Từ mẫu chung lấy ra các phần bằng nhau tạo thành mẫu cuối cùng gồm mẫu phân tích và mẫu lưu.



Sơ đồ 3.1. Thao tác lấy mẫu

Các mẫu phân tích và mẫu lưu phải được cho vào đồ đựng, hàn kín và dán nhãn. Nhãn của đồ đựng mẫu phải ghi rõ tên thuốc, tên nhà sản xuất, ký hiệu lô sản xuất, hạn dùng, số thùng đã lấy mẫu, nơi lấy mẫu, số lượng mẫu đã lấy (nếu mẫu lấy là nguyên liệu thuốc gây nghiện, hướng thần, tiền chất dùng làm thuốc và nguyên liệu thuốc phóng xạ số lượng cần phải ghi bằng chữ), ngày lấy mẫu, các điều kiện bảo quản phù hợp với biên bản lấy mẫu.

Sau khi lấy mẫu xong, các thành viên tham gia lấy mẫu phải niêm phong mẫu để đảm bảo mẫu được an toàn trong quá trình vận chuyển từ nơi lấy mẫu đến nơi giao mẫu. Trên niêm phong của mẫu phải ghi rõ ngày tháng lấy mẫu và có ít nhất chữ ký của người lấy mẫu và đại diện cơ sở được lấy mẫu.

Trong trường hợp cần thiết, phần còn lại sau khi lấy mẫu cũng phải niêm phong để phòng sự tráo thuật.

2.1.7. Lập biên bản lấy mẫu

Biên bản lấy mẫu phải ghi rõ số lô, ngày lấy mẫu, địa điểm lấy mẫu, các điều kiện bảo quản, ghi chép về bất cứ nhận xét nào khác liên quan và những bất thường của quá trình lấy mẫu, có ít nhất tên và chữ ký của người lấy mẫu và đại diện cơ sở được lấy mẫu.

Trong trường hợp đoàn kiểm tra chất lượng tiến hành lấy mẫu thì phải có thêm chữ ký của Trưởng đoàn kiểm tra.

Trong trường hợp đại diện cơ sở được lấy mẫu không ký biên bản, thì biên bản có chữ ký của người lấy mẫu và người chứng kiến.

Biên bản này làm thành ít nhất ba bản: một bản lưu tại cơ sở được lấy mẫu, một bản lưu ở cơ quan kiểm nghiệm, một bản lưu tại cơ quan quản lý, kiểm tra chất lượng thuốc [12] (Phụ lục 1).

2.1.8. Vận chuyển và bàn giao mẫu

Sau khi hoàn tất việc lấy mẫu, người lấy mẫu hoặc đoàn thanh tra, kiểm tra phải chuyển các mẫu đã lấy kèm biên bản lấy mẫu thuốc và bàn giao càng sớm càng tốt cho cơ quan kiểm nghiệm. Trường hợp đặc biệt, mẫu có thể gửi đến cơ quan kiểm nghiệm qua đường bưu điện, nhưng phải ghi rõ điều kiện bảo quản của mẫu cần gửi.

Các mẫu thuốc đã lấy phải được đóng gói trong bao gói phù hợp và vận chuyển bằng phương tiện thích hợp để đảm bảo mẫu được bảo quản theo đúng quy định, tránh bị hư hỏng, đổ vỡ trong quá trình vận chuyển. Cần chú ý các mẫu thuốc có yêu cầu bảo quản đặc biệt như vac xin hay các sản phẩm sinh học dùng cho điều trị, chẩn đoán.

Trong trường hợp cần thiết, đoàn thanh tra, kiểm tra có thể tiến hành mã hoá mẫu đảm bảo một số thông tin bí mật trước khi tiến hành bàn giao cho cơ quan kiểm nghiệm [12].

2.2. Lấy mẫu để tự kiểm tra trong các cơ sở sản xuất thuốc

2.2.1. Người lấy mẫu

Người lấy mẫu phải được đào tạo về kỹ thuật và các quy định liên quan, phải mặc trang phục bảo hộ lao động phù hợp khi lấy mẫu [12].

2.2.2. Nơi lấy mẫu thuốc

– Nguyên liệu: được lấy mẫu trong phòng lấy mẫu tại kho. Phòng lấy mẫu phải được làm sạch trước và sau khi lấy mẫu.

– Vật liệu bao bì: thực hiện tại kho chứa bao bì. Nhân viên lấy mẫu đặc biệt chú ý và ghi lại tình trạng vệ sinh nơi chứa và lưu trữ mẫu, hình thức đóng gói bao bì, nhất là các bao bì cấp 1 không qua khâu rửa hoặc xử lý trước khi đưa vào sản xuất.

– Cối, bán thành phẩm và thành phẩm: được lấy ngay trên dây chuyền sản xuất, dùng các dụng cụ lấy mẫu cho từng mặt hàng trên dây chuyền sản xuất tại phân xưởng.

2.2.3. Dụng cụ lấy mẫu thuốc

Xem mục 2.1.3.

2.2.4. Lượng mẫu cần lấy

Tất cả các lô thuốc tại các cơ sở sản xuất, lưu trữ, phân phối phải được lấy mẫu để xác định chất lượng. Do vậy, thuốc phải được kiểm tra 100% số lô.

Cơ sở mẫu lấy để kiểm tra chất lượng ở các cơ sở sản xuất cũng phải đảm bảo đủ số lượng để phân tích và lưu mẫu. Dựa trên tiêu chuẩn chất lượng của từng loại thuốc cụ thể, tính toán số lượng mẫu cần lấy để làm toàn bộ các chỉ tiêu trong tiêu chuẩn chất lượng, từ đó tính được số lượng mẫu phải lấy đủ để thử và để lưu mẫu.

Thông thường, mỗi lô sản xuất được lấy hai mẫu (một mẫu phân tích và một mẫu lưu tại cơ quan kiểm nghiệm). Trường hợp cần thiết, số mẫu phân tích và mẫu lưu có thể nhiều hơn hai để đủ gửi kiểm nghiệm và lưu ở các cơ quan, tổ chức có liên quan [12].

2.2.5. Thời điểm lấy mẫu

a) Đối với nguyên liệu và bao bì

– Bình thường việc lấy mẫu được thực hiện theo thứ tự tiếp nhận các phiếu kiểm hàng từ kho, thời gian lấy mẫu cho một phiếu kiểm nhận hàng không quá 5 ngày.

– Khi có nhiều nguyên liệu và bao bì, cần lấy mẫu tại cùng thời điểm, phòng kiểm nghiệm căn cứ vào yêu cầu ưu tiên trên phiếu kiểm nhận hàng và căn cứ vào kế hoạch sản xuất để tiến hành lấy mẫu, trong điều kiện này, thời gian thực hiện cho một phiếu kiểm nhận hàng không được quá 10 ngày.

b) Đối với nước cất dùng cho pha chế

Nước được lấy mẫu ngay tại thùng chứa nổi cất nước và trong vòng 3 giờ sau khi cất nước (nhiệt độ khoảng 45 °C).

c) Đối với bán thành phẩm

- Cốm được lấy mẫu sau khi đã hoàn tất công đoạn pha chế.
- Bán thành phẩm được lấy mẫu ở các thời điểm đầu, giữa và cuối lô.
- Thuốc nước được lấy ở thùng chứa trung gian trước khi cho vào chai, lọ.

d) Đối với thành phẩm: được lấy khi đã hoàn tất giai đoạn đóng gói.

Thủ trưởng đơn vị sản xuất căn cứ vào quy định chung và có thể thêm những quy định cụ thể của đơn vị để đề ra những quy định cụ thể cho phù hợp với đơn vị.

2.2.6. Trình tự lấy mẫu

Xem mục 2.1.5.

2.2.7. Cách thức lấy mẫu

a) Lấy mẫu nguyên liệu làm thuốc [12]

* Trường hợp nguyên liệu chỉ có một bao gói

– Lấy mẫu nguyên liệu dạng rắn: Lấy mẫu ban đầu ở các vị trí khác nhau của thùng hàng (phía trên, giữa và đáy). Nếu các mẫu ban đầu không có các dấu hiệu cảm quan khác nhau thì trộn đều các mẫu ban đầu thành mẫu riêng.

– Lấy mẫu nguyên liệu dạng lỏng hoặc bán rắn: Nếu không đồng đều thì phải trộn đều trước khi lấy mẫu. Ví dụ: nếu chế phẩm lỏng phân lớp phải khuấy đều trước khi lấy mẫu, hoặc nếu có cặn lắng trong chất lỏng phải làm tan cặn lắng hoặc phân tán đều trước khi lấy mẫu bằng cách có thể làm ấm hoặc khuấy trộn đều.

* Trường hợp lô nguyên liệu có nhiều bao gói

Tuỳ theo mục đích của lấy mẫu kiểm tra, mức độ đồng nhất và chất lượng của lô thuốc mà chọn phương án lấy mẫu thích hợp theo quy định [12].

b) Lấy mẫu bán thành phẩm chưa đóng gói [12]

Các sản phẩm loại này là thuốc bột, thuốc nước, siro thuốc, thuốc mỡ, thuốc cốm, thuốc viên, thuốc tiêm... chứa trong các bao gói lớn để chuyển đến cơ sở đóng gói lẻ. Mỗi lô sản xuất được lấy mẫu theo cách sau:

– Nếu lô sản phẩm chỉ có 1–2 bao gói, thì mở cả hai bao gói. Nếu lô sản phẩm có từ 3 bao gói trở lên thì mở ba bao gói. Lấy ít nhất 03 mẫu ban đầu ở các vị trí khác nhau của mỗi bao gói.

– Trộn các mẫu ban đầu lại thành mẫu chung rồi tạo mẫu cuối cùng gồm mẫu phân tích và mẫu lưu.

c) Lấy mẫu vật liệu bao gói

Lấy mẫu vật liệu bao gói thực hiện theo quy định [12].

d) Lấy mẫu thuốc thành phẩm

* Lấy mẫu thuốc thành phẩm để kiểm tra hoặc giám sát chất lượng:

– Việc lấy mẫu theo nguyên tắc lấy mẫu ngẫu nhiên và phải lấy mẫu ở những vị trí khác nhau của lô hàng.

– Căn cứ tiêu chuẩn chất lượng thuốc, số lượng thuốc được lấy sao cho đủ để thử nghiệm và lưu mẫu. Trường hợp không có đủ thông tin để tính toán chính xác số lượng thuốc cần lấy, tham khảo số lượng thuốc thành phẩm tối thiểu cần lấy theo quy định [12] (Phụ lục 5).

* Lấy mẫu để kiểm tra cảm quan khi nhập thuốc: Số lượng mẫu lấy để kiểm tra cảm quan theo quy định [12] (phụ lục 4).

e) Lấy mẫu được liệu

Được liệu hoặc được liệu đã được chế biến một phần, kể cả động vật, thực vật (cây thuốc đã làm khô và các phần của cây) và khoáng chất, được coi như nguyên liệu không đồng đều, lấy mẫu theo sơ đồ r [12].

2.2.8. Sơ đồ lấy mẫu

Sơ đồ lấy mẫu nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói.

Trước khi thực hiện việc lấy mẫu, người lấy mẫu phải kiểm tra tính nguyên vẹn, mức độ hư hỏng của thùng đựng, sự đồng đều của sản phẩm bên trong của mỗi đơn vị lấy mẫu.

Việc lấy mẫu có thể được thực hiện theo một trong ba sơ đồ lấy mẫu ghi tại bảng dưới đây [12].

Bảng 3.3. Các giá trị n, p hoặc r cho N đơn vị bao gói* [12]

Giá trị n, p, r	Giá trị N		
	Sơ đồ n	Sơ đồ p	Sơ đồ r
2	Tối 3	Tối 25	Tối 2
3	4 – 6	25 – 56	3 – 4
4	7 – 13	57 – 100	5 – 7
5	14 – 20	101 – 156	8 – 11
6	21 – 30	157 – 225	12 – 16
7	31 – 42		17 – 22
8	43 – 56		23 – 28
9	57 – 72		29 – 36
10	73 – 90		37 – 44

a) Sơ đồ n

Sử dụng “Sơ đồ n” trong trường hợp lô nguyên liệu cần lấy mẫu được coi là đồng nhất và được cung cấp từ một nguồn xác định. Có thể lấy mẫu từ bất kỳ phần nào trong thùng nguyên liệu (thường từ lớp trên cùng). “Sơ đồ n” dựa trên công thức $n = 1 + \sqrt{N}$, với N là số đơn vị bao gói của lô hàng. Số đơn vị lấy mẫu tối thiểu n có được bằng cách làm tròn đơn giản. Từ n đơn vị lấy mẫu được chọn ngẫu nhiên, lấy ra các mẫu ban đầu, đựng trong các đồ đựng mẫu riêng biệt. Nếu các mẫu ban đầu lấy được không có nghi ngờ gì về cảm quan và định tính, các mẫu ban đầu được trộn đều thành mẫu riêng, mẫu chung để chia thành mẫu phân tích và mẫu lưu theo trình tự chung.

b) Sơ đồ p

Sử dụng “sơ đồ p” trong trường hợp lô nguyên liệu được xem là đồng nhất, từ một nguồn xác định và mục đích chính là để kiểm tra định tính. “Sơ đồ p”

dựa vào công thức $p = 0,4\sqrt{N}$, với N là số đơn vị bao gói của lô hàng. Giá trị p có được bằng cách làm tròn lên đến số nguyên lớn nhất tiếp theo. Các mẫu ban đầu được lấy từ mỗi trong số N đơn vị bao gói của lô hàng và được đựng trong các đồ đựng mẫu riêng biệt. Các mẫu ban đầu này được kiểm tra về cảm quan, định tính. Nếu kết quả phù hợp, p mẫu chung được tạo thành bằng cách trộn lẫn thích hợp các mẫu ban đầu để lưu hoặc phân tích (nếu cần thiết).

c) Sơ đồ r

Sử dụng “sơ đồ r” khi lô nguyên liệu bị nghi ngờ là không đồng nhất và/hoặc tiếp nhận từ nguồn không xác định, được liệu hay các nguyên liệu ban đầu là được liệu đã được chế biến một phần. Sơ đồ này dựa trên công thức $r = 1,5\sqrt{N}$, với N là số đơn vị bao gói của lô sản phẩm. Giá trị r thu được bằng cách làm tròn tới số nguyên lớn nhất tiếp theo.

Các mẫu ban đầu được lấy từ mỗi trong số N đơn vị bao gói và được đựng trong các đồ đựng mẫu riêng biệt. Các mẫu ban đầu này được kiểm tra cảm quan và định tính. Nếu kết quả phù hợp, lựa chọn ngẫu nhiên r mẫu để thực hiện kiểm nghiệm riêng rẽ. Nếu kết quả kiểm nghiệm đồng nhất, các mẫu lưu có thể được gộp lại thành 01 mẫu lưu.

Lấy mẫu nguyên liệu ban đầu để định tính đối với các cơ sở sản xuất không áp dụng các sơ đồ trên mà theo nguyên tắc “Thực hành tốt sản xuất thuốc” theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (GMP-WHO).

2.2.9. Bàn giao mẫu

Phải quan sát mẫu, tự tay lấy mẫu, ghi đầy đủ nhận xét vào phiếu lấy mẫu. Khi giao nhận mẫu phải có chữ ký nhận. Nếu vì lý do gì không trực tiếp lấy mẫu, nhân viên này sẽ hướng dẫn cho người thay thế (phải có sự đồng ý của trưởng bộ phận). Nếu phát hiện có những bất thường trong khi lấy mẫu, nhân viên lấy mẫu phải báo kịp thời với trưởng bộ phận để có biện pháp xử lý thích hợp.

2.3. Nhận mẫu

2.3.1. Trường hợp nhận mẫu để kiểm tra hoặc giám sát chất lượng thuốc

Sau khi kiểm tra đối chiếu, các thông tin cần thiết được ghi trong phiếu phân tích và giấy tờ kèm theo với yêu cầu quy định đã phù hợp. Tiến hành làm biên bản hai bên giao và nhận mẫu. Nội dung biên bản ghi rõ tên và chức vụ người nhận mẫu và mô tả các thông tin về mẫu. Biên bản làm thành hai bản, một bản đưa người giao mẫu, một bản đưa người nhận mẫu và có chữ ký của cả hai bên.

Việc nhận mẫu của cơ quan kiểm nghiệm các cấp được tiến hành trong những trường hợp:

a) Khi mẫu do cơ quan gửi yêu cầu kiểm nghiệm thuốc (mẫu gửi)

Một mẫu khi gửi đến cơ quan kiểm nghiệm phải:

– Kèm theo công văn nêu rõ: lý do gửi mẫu, xuất xứ, tình trạng, số lượng tồn kho của mẫu, nếu cần.

– Kèm lý do yêu cầu kiểm nghiệm.

– Được lấy mẫu theo đúng các thủ tục đã được quy định ở phần lấy mẫu.

– Được đóng gói niêm phong và có nhãn ghi đủ các thông tin cần thiết như:

+ Có nhãn gốc, nếu sao chép lại nhãn thì cần ghi rõ nơi sản xuất, nơi gia công nếu có.

+ Tên thuốc, tên sản phẩm viết đúng nhãn gốc, nếu là tiếng nước ngoài thì không phiên âm.

+ Tên tiêu chuẩn yêu cầu kiểm nghiệm. Nếu là thuốc nhập đối với nguyên liệu thì thông thường có ghi thuốc theo tiêu chuẩn nào trên nhãn gốc.

Ví dụ: Aspirin USP XXVI, Ampicillin BP 2010, Erythromycin stearat BP 2010.

+ Số lượng, khối lượng, dung tích, nồng độ, hàm lượng, công thức.

+ Số lô sản xuất, số đăng ký. Hạn dùng, hướng dẫn bảo quản.

– Nếu là thuốc chưa có tiêu chuẩn, thuốc mới để xin phép đăng ký sản xuất lưu hành thì phải gửi kèm theo các tài liệu đã quy định đối với thuốc xin đăng ký sản xuất lưu hành. Số lượng mẫu tùy thuộc vào yêu cầu xây dựng xét duyệt tiêu chuẩn.

– Nếu là thuốc nhập, phải kèm theo tiêu chuẩn thuốc của nhà sản xuất hoặc theo dược điển nào.

b) Khi mẫu do thanh tra lấy về (phải kèm theo biên bản lấy mẫu) (mẫu lấy)

c) Khi nhận mẫu đặc biệt

Nhận mẫu qua đường bưu điện, cơ quan nhận mẫu phải kiểm soát ngay xem mẫu có được niêm phong và đáp ứng đủ các thủ tục quy định hay không, sau đó thông báo cho nơi gửi mẫu biết. Chỉ sau khi nhận được trả lời của nơi gửi mẫu mới tiến hành kiểm nghiệm mẫu.

2.3.2. Trường hợp nhận mẫu trong cơ sở sản xuất thuốc

Việc nhận mẫu và giao mẫu trong nội bộ cơ sở giữa phòng kiểm nghiệm và các phòng liên quan cũng tuân theo nguyên tắc trên. Phòng nhận mẫu của cơ sở tiến hành chia mẫu theo yêu cầu kiểm nghiệm và lưu một lượng mẫu tại phòng để thử toàn bộ các chỉ tiêu. Mẫu thử nghiệm và mẫu lưu phải được niêm phong và có chữ ký của hai người được uỷ nhiệm. Ngoài ra có thể quy định cụ thể tùy theo tình hình của cơ sở, nhưng phải đầy đủ các yêu cầu cơ bản về chuyên môn cũng như pháp chế để khi cần thiết có thể tra cứu được.

2.4. Thực hiện kiểm nghiệm

2.4.1. Thời gian thực hiện

Việc kiểm nghiệm mẫu phải được tiến hành càng sớm càng tốt kể từ khi hoàn tất việc ghi chép ban đầu (số đăng ký, tên mẫu thử nghiệm...) để đảm bảo mẫu không bị biến đổi chất lượng so với thời điểm lấy mẫu. Nếu không thể kiểm nghiệm ngay được, cán bộ kiểm nghiệm phải ghi chú trong hồ sơ kiểm nghiệm và tạm cất mẫu trong tủ có khoá, đảm bảo đúng điều kiện bảo quản quy định về nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng... [2].

2.4.2. Chuẩn bị tài liệu

Các bộ phận kỹ thuật kiểm nghiệm sau khi nhận được yêu cầu kiểm nghiệm và mẫu kiểm nghiệm cần:

- Nghiên cứu các yêu cầu kiểm nghiệm để tiến hành kiểm nghiệm cho phù hợp với yêu cầu.

- Chuẩn bị tài liệu để tiến hành kiểm nghiệm: việc kiểm nghiệm thuốc phải tiến hành theo đúng tiêu chuẩn chất lượng thuốc của cơ sở sản xuất đã đăng ký. Trường hợp áp dụng phương pháp khác không theo phương pháp trong tiêu chuẩn đã đăng ký thì phải được sự chấp thuận của Bộ Y tế. Trường hợp có nghi ngờ về thành phần hoặc chất lượng thuốc, cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc được áp dụng các phương pháp khác với các phương pháp trong tiêu chuẩn đã đăng ký để kiểm tra và đưa ra kết quả kiểm nghiệm chất lượng thuốc [21].

2.4.3. Bố trí thí nghiệm

- Trước khi tiến hành phải bố trí các bước thử thích hợp để tiết kiệm mẫu, tránh tình trạng làm hết mẫu mà không kết luận được [2].

- Chuẩn bị dụng cụ thí nghiệm: dùng các dụng cụ có độ chính xác phù hợp theo yêu cầu của tiêu chuẩn để ra. Ví dụ: Khi cần xác định khối lượng trung bình của viên thì không cần cân phân tích chính xác tới 0,1 mg. Nhưng khi yêu cầu cân chính xác một lượng khoảng... thì bắt buộc phải cân trên cân phân tích.

- Đảm bảo tình trạng sạch của dụng cụ nhất là trong trường hợp thử tính khiết. Không làm nhiễm bẩn hoặc biến chất mẫu cần thử.

2.4.4. Nhận xét kết quả

a) Khi kết quả thu được rõ ràng, tin cậy:

- Không cần lặp lại thử nghiệm đối với:
 - + Các phân tích định tính dựa trên phép so màu, phản ứng kết tủa, phổ hồng ngoại, phổ tử ngoại, sắc ký lớp mỏng.
 - + Các thử nghiệm về độ tinh khiết, giới hạn tạp chất dựa trên phép so màu hoặc so độ đục, sắc ký lớp mỏng.

– Luôn luôn phải lặp lại thử nghiệm ít nhất hai lần và lấy giá trị trung bình đối với:

+ Các phân tích định lượng cho dù bằng phương pháp nào (chuẩn độ, cân khối lượng, đo quang, quang phổ tử ngoại, sắc ký khí, sắc ký lỏng hiệu năng cao).

+ Các đo lường nhằm xác định tính chất vật lý như pH, năng suất quay cực, chỉ số khúc xạ, điểm nóng chảy... [2].

b) Khi kết quả thu được không rõ ràng hoặc khi có sai lệch

Trường hợp giữa những lần lặp lại thử nghiệm vượt ra ngoài giới hạn cho phép:

– Ít nhất phải lặp lại thử nghiệm 02 lần nữa và do một kiểm nghiệm viên khác tiến hành.

– Nếu kết quả cho bởi 2 kiểm nghiệm viên không trùng khớp đối với cùng một mẫu thì phải tìm hiểu nguyên nhân, có thể do thao tác của kiểm nghiệm viên chưa thành thạo, thuốc thử hỏng, chất đối chiếu hỏng hoặc do thiết bị gây sai số, độ ẩm cao... Nếu xem xét thấy không phải vì các lý do trên thì kết quả trung bình của mỗi kiểm nghiệm viên được ghi riêng vào phiếu.

Mọi dữ liệu liên quan đến việc kiểm nghiệm mẫu đều phải được ghi vào hoặc kèm với hồ sơ kiểm nghiệm (số liệu cân, kết quả, đồ thị, sắc ký đồ, quang phổ đồ...).

2.5. Đánh giá kết quả phân tích

2.5.1. Kết quả kiểm nghiệm phù hợp với các yêu cầu

Khi đã hoàn thành các thử nghiệm, kiểm nghiệm viên phải đối chiếu kết quả thu được với các chỉ tiêu trong tiêu chuẩn quy định. Nếu kết quả kiểm nghiệm phù hợp với các yêu cầu của chỉ tiêu hay mức chất lượng trong tiêu chuẩn thì ghi kết luận đạt. Chỉ khi tất cả các chỉ tiêu đều đạt thì mẫu mới được kết luận là đạt phẩm chất theo tiêu chuẩn quy định [2].

Kết quả (*Đạt yêu cầu*) là kết quả nằm trong giới hạn cho phép của chuyên luận được diễn hay của tiêu chuẩn đã được duyệt.

2.5.2. Kết quả kiểm nghiệm chưa phù hợp với các yêu cầu

Có sự khác biệt giữa kết quả thu được và mức chỉ tiêu hay mức chất lượng trong tiêu chuẩn quy định thì mẫu sẽ được làm lại bởi một kiểm nghiệm viên khác hay bởi trưởng đơn vị.

2.5.3. Trường hợp có nhiều đơn vị cùng tham gia kiểm mẫu

Nên để đơn vị kiểm nghiệm chính đánh giá kết quả một cách tổng thể:

– Việc xử lý các số liệu thực nghiệm để quyết định việc Đạt hay Không đạt căn cứ vào hướng dẫn xử lý số liệu thực nghiệm.

– Việc xử lý các mẫu không đạt yêu cầu thuộc về những người có thẩm quyền ra quyết định.

2.6. Viết phiếu trả lời

Sau khi hoàn thành các thí nghiệm và đánh giá các kết quả, kiểm nghiệm viên phải viết vào phiếu trả lời (lưu hành nội bộ, chứ chưa phải là phiếu chính thức), ký tên chịu trách nhiệm vào dưới phiếu rồi đưa cho phụ trách phòng duyệt lại, sau đó mới trình lên lãnh đạo đơn vị duyệt lại lần cuối cùng trước khi trả lời chính thức bằng phiếu của đơn vị.

Phiếu trả lời cho cơ quan gửi mẫu chỉ cần có chữ ký và con dấu của thủ trưởng đơn vị. Còn các phiếu gốc và các chứng từ gốc cùng với bản đánh máy được lưu tại phòng hành chính.

Từ ngữ viết trong phiếu kiểm nghiệm phải hết sức chính xác, rõ ràng, gọn, đầy đủ và thống nhất.

2.6.1. Cách viết chỉ tiêu định tính

Chỉ tiêu định tính ghi: đúng hay không đúng.

Ví dụ: Định tính Ampicillin:

Phải có phản ứng hoá học đặc trưng của Ampicillin:	Đúng
Sắc ký lớp mỏng: trong cùng điều kiện sắc ký, mẫu thử phải cho vết có trị số Rf và màu sắc tương đương với vết Ampicillin chuẩn.	Đúng
Điểm chảy: từ 168 độ C đến 172 độ C.	Đúng (169 độ C)
Độ hấp thụ tử ngoại: dung dịch 0,01% của chế phẩm phải có độ hấp thụ cực đại ở $\lambda_{\max} = 245 \text{ nm}$.	Đúng (244,4 nm)

2.6.2. Cách viết các chỉ tiêu khác

Các chỉ tiêu khác: ghi đạt hay không đạt.

Ví dụ:

Độ tan rã: Không quá 15 phút	Đạt (7 phút)
Độ hoà tan: Phải đạt yêu cầu quy định	Đạt
Ví dụ về chỉ tiêu định lượng:	
* Viên nang Amox 500: hàm lượng của Amoxicillin $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ trong mỗi viên phải đạt từ 475 – 525 mg tính trên khối lượng trung bình bột thuốc trong nang:	Đạt (521 mg)
* Nguyên liệu vitamin B6: hàm lượng Pyridoxin hydrochlorid phải không nhỏ hơn 99,0% và không lớn hơn 101,0% $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ tính theo chất đối chiếu khan:	Không đạt (98,1%)

2.6.3. Cách viết kết luận

- Trường hợp mẫu thử đạt (hoặc không đạt) các chỉ tiêu kiểm nghiệm ghi là:
+ Mẫu thử đạt (hoặc không đạt) yêu cầu theo Dược điển Việt Nam IV (hoặc Dược điển Anh, Mỹ).
- + Mẫu thử đạt (hoặc không đạt) yêu cầu theo TCCS....
- Trường hợp mẫu thử không đạt một chỉ tiêu nào đó ghi rõ:
Ví dụ: Mẫu thử không đạt chỉ tiêu độ trong theo TCCS. Các chỉ tiêu khác đạt.

3. MỘT SỐ MẪU PHIẾU KIỂM NGHIỆM VÀ BIÊN BẢN LẤY MẪU

3.1. Mẫu biên bản lấy mẫu thuốc để xác định chất lượng thuốc [12]

TÊN CƠ QUAN LẤY MẪU

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

....., ngày tháng năm ...

BIÊN BẢN LẤY MẪU THUỐC ĐỂ XÁC ĐỊNH CHẤT LƯỢNG

Giấy giới thiệu hoặc thẻ thanh tra (ghi rõ số, ngày, tháng năm, tên cơ quan cấp)

Họ tên, chức vụ, cơ quan của những người tham gia lấy mẫu:

- 1.....
- 2.....
- 3.....

Tên cơ sở được lấy mẫu:

Địa chỉ:Điện thoại:.....

STT	Tên thuốc, nồng độ, hàm lượng	Lô sản xuất, hạn dùng	Đơn vị đóng gói nhỏ nhất	Số lượng lấy	Tên nhà sản xuất và địa chỉ	Nhận xét tình trạng lọ thuốc trước khi lấy mẫu	Tên nhà nhập khẩu (nếu là thuốc nhập khẩu)

Điều kiện bảo quản khi lấy mẫu:.....

Biên bản này làm thành ít nhất ba bản: một bản lưu tại cơ sở được lấy mẫu, một bản lưu ở cơ quan kiểm nghiệm, một bản lưu tại cơ quan quản lý, kiểm tra chất lượng thuốc.

Chữ ký (viết rõ họ tên) của đại diện các cơ quan tham gia lấy mẫu và cơ sở được lấy mẫu (ít nhất có chữ ký của ba người).

Chữ ký người lấy mẫu

Chữ ký cơ sở được lấy mẫu

3.2. Mẫu phiếu kiểm nghiệm dùng để thanh tra chất lượng thuốc

TÊN ĐƠN VỊ CHỦ QUẢN

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

TÊN CƠ SỞ

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

PHIẾU KIỂM NGHIỆM

Số: ____/BT-KT 200....

Mẫu kiểm nghiệm:.....

Nơi sản xuất:.....

Số lô, hạn dùng:..... Số ĐKSX:

Nơi lấy mẫu:

Người lấy mẫu:.....

Yêu cầu kiểm nghiệm (ghi rõ nội dung: Số, ngày, tháng, năm của biên bản lấy mẫu)

Ngày, tháng, năm nhận mẫu

Số đăng ký kiểm nghiệm

Người nhận mẫu:.....

Thủ theo:

Tình trạng mẫu khi nhận và khi mở niêm phong để kiểm nghiệm:.....

Yêu cầu	Kết quả

Kết luận:

Ngàytháng năm

Thủ trưởng đơn vị

(ký tên, đóng dấu)

3.3. Mẫu phiếu kiểm nghiệm cho mẫu gửi kiểm tra chất lượng

TÊN ĐƠN VỊ CHỦ QUẢN

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

TÊN CƠ SỞ

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

PHIẾU KIỂM NGHIỆM

Số: /BT-KT 200.....

Kết quả kiểm nghiệm chỉ có giá trị đối với mẫu đem thử.

Mẫu kiểm nghiệm:.....

Nơi sản xuất:.....

Số lô, hạn dùng:..... Số ĐKSX:

Người và nơi gửi mẫu:

Yêu cầu kiểm nghiệm (ghi rõ nội dung, số, ngày, tháng, năm của công văn hay giấy tờ kèm theo)

Ngày, tháng, năm nhận mẫu Số ĐKKN:

Người nhận mẫu:.....

Thủ theo:

Tình trạng mẫu khi nhận và khi mở niêm phong để kiểm nghiệm:

Yêu cầu	Kết quả

Kết luận:

Ngàytháng năm

Thủ trưởng đơn vị

(ký tên, đóng dấu)

3.4. Mẫu phiếu kiểm nghiệm thành phẩm của cơ sở tự kiểm tra

CÔNG TY X

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Địa chỉ

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Phòng Kiểm tra chất lượng

Số:

PHIẾU KIỂM NGHIỆM THÀNH PHẨM

Mẫu kiểm nghiệm: Viên nang AMPICILLIN 500 mg

Số kiểm soát: 051106

Hạn dùng: 05/2009

Nơi sản xuất: Công ty X

Nơi lấy mẫu / giao mẫu: Phân xưởng Y

Ngày lấy mẫu hay nhận mẫu:

Phương pháp lấy mẫu: Theo SOP CL 018

Ngày kiểm mẫu:

Phương pháp và tiêu chuẩn kiểm nghiệm: Tiêu chuẩn cơ sở số

Yêu cầu kiểm nghiệm: Phẩm chất

Nhận xét: Thành phẩm viên nang được ép trong vỉ bấm, vỉ 10 viên

Chỉ tiêu	Yêu cầu	Kết quả
– Mô tả	Bột thuốc màu trắng ngà, mùi đặc biệt, vị đắng. Đóng trong viên nang cứng số 0, hai màu.	Đạt (nang màu đen – trắng)
– Độ đồng đều khối lượng	$\pm 7,5\%$ so với khối lượng trung bình bột thuốc trong nang.	Đạt ($P = 536,09$ mg)
– Độ tan rã	Không quá 30 phút.	Đạt (07 phút)
– Độ ẩm	Từ 10,0% – 15,0%.	Đạt (13,53%)
– Định tính	Phải có phản ứng đặc trưng của Ampicillin trihydrat.	Đúng
– Định lượng	Hàm lượng Ampicillin ($C_{16}H_{15}N_3O_4S$) trong viên phải đạt từ: 475,0 mg – 525,0 mg tính theo khối lượng trung bình bột thuốc trong viên.	Đạt (506,52 mg)

KẾT LUẬN: Mẫu kiểm nghiệm thành phẩm viên nang Ampicillin 500 mg lô Z đạt yêu cầu theo TCCS số 08-A-13-2004.

Ngày 05 tháng 11 năm 2006

Trưởng phòng Kiểm tra chất lượng

Dược sĩ. A

3.5. Mẫu phiếu kiểm nghiệm thành phẩm của cơ sở tự kiểm tra

PHIẾU KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG THÀNH PHẨM

Mã phiếu:

Tên thành phẩm: Tetracyclin 250

Mã số thành phẩm:

Số lô: 0002005

Hạn dùng: 01/2008

Lấy mẫu ngày: 25/2/2005

Số lượng:

Tiêu chuẩn kiểm tra chất lượng: Dược điển Việt Nam IV

Tên kiểm nghiệm viên: a) Lấy mẫu: A

b) Thủ định tính: B

c) Thủ tinh khiết: C

d) Định lượng: D

Chỉ tiêu và mức chất lượng	Thực nghiệm	Kết quả
<i>Mô tả:</i> Viên nang số 1, thân màu cam, nắp màu đen. Nang có màu đồng nhất, mặt nang bóng, không méo mó, bột thuốc bên trong có màu vàng đồng nhất.	Viên nang số 1, thân màu cam, nắp màu đen. Nang có màu đồng nhất, mặt nang bóng, không méo mó, bột thuốc bên trong có màu vàng đồng nhất.	Đạt
<i>Định tính:</i> Chế phẩm phải có phản ứng của tetracyclin hydroclorid.	Đúng mô tả	Đúng
<i>Tạp chất hấp thụ ánh sáng:</i> Dung dịch 0,125% tetracyclin hydroclorid trong HCl 0,01 N có độ hấp thụ ở λ 430 nm không quá 0,62.	0,35	Đạt
<i>Độ ẩm:</i> Không quá 3%.	1,2%	Đạt
<i>Độ hoà tan:</i> Không được ít hơn 70% lượng $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ so với lượng ghi trên nhãn được hoà tan sau 60 phút.	98,6%	Đạt
<i>Định lượng:</i> Hàm lượng tetracyclin hydroclorid ($C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$) chứa trong một viên nang tính theo khối lượng trung bình viên phải đạt từ 237,5 mg đến 262,5 mg.	249,4 mg	Đạt
Kết luận chung	Đạt tiêu chuẩn	

Tp. Hồ Chí Minh, ngàytháng.....năm 2005

TRƯỞNG PHÒNG

Kiểm nghiệm viên

4. MẪU LƯU VÀ LƯU MẪU

Mẫu lưu là mẫu có cùng đặc tính của mẫu kiểm nghiệm và được lưu tại cơ sở kiểm nghiệm, cơ sở được lấy mẫu hoặc cơ sở do trưởng đoàn thanh tra, kiểm tra chỉ định.

4.1. Nguồn gốc

Mẫu lưu phải có cùng nguồn gốc (lấy từ cùng một lô hàng, lấy cùng một thời điểm) với mẫu thử và được bảo quản trong phòng kiểm nghiệm theo đúng điều kiện quy định, mẫu lưu sẽ được phân tích lại trong trường hợp có tranh chấp về kết quả kiểm nghiệm.

Mẫu lưu phải được lưu trữ đầy đủ bởi bộ phận đăng ký mẫu và có cùng số đăng ký với mẫu thử.

4.2. Số lượng

Số lượng mẫu lưu tùy thuộc vào số lần lặp lại thử nghiệm, ít nhất phải đủ cho 3 lần kiểm nghiệm tất cả các chỉ tiêu trong tiêu chuẩn chất lượng.

4.3. Bảo quản

Khi kết thúc thử nghiệm, tất cả các chai lọ, hộp, gói đựng mẫu phải được hàn kín, ghi ngày bắt đầu lưu và chuyển đến nơi lưu mẫu. Mẫu lưu cần được đặt trong tủ có khoá an toàn và bảo quản đúng điều kiện quy định, chú ý các điều kiện bảo quản đặc biệt (nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng...).

4.4. Tiêu chuẩn phòng lưu mẫu

- Là một kho riêng biệt dùng để bảo quản các loại mẫu lưu khác nhau.
- Phải có diện tích đủ để đựng các tủ và thiết bị lưu mẫu.
- Đảm bảo khô, sạch, thoáng, mát.
- Được trang bị các thiết bị cần thiết để bảo quản mẫu, các tủ đựng mẫu có nhiều ngăn, có cửa đóng kín chống chuột bọ, gián, kiến, mối mọt.
- Được trang bị nhiệt kế, ẩm kế để theo dõi điều kiện bảo quản hàng ngày.
- Có dụng cụ phòng chống cháy.
- Có biển báo cấm lửa, cấm hút thuốc, bảng nội quy kho...

4.5. Thời gian lưu mẫu

4.5.1. Thời gian lưu mẫu tại cơ quan kiểm nghiệm thuốc của Nhà nước [13]

Đối với các cơ quan kiểm nghiệm, thời gian lưu mẫu không được dưới 02 năm

kể từ ngày lấy mẫu hoặc cơ sở gửi mẫu tới. Khi hết thời gian lưu, cơ quan kiểm nghiệm tổ chức huỷ mẫu và lập biên bản huỷ mẫu theo đúng quy định.

4.5.2. Thời gian lưu mẫu tại cơ sở sản xuất thuốc [13]

Lưu giữ mẫu thuốc theo từng lô sản xuất trong thời hạn ít nhất là một năm kể từ khi thuốc hết hạn dùng; các tài liệu về sản xuất và các tài liệu khác cần thiết cho việc kiểm tra và đánh giá toàn bộ hoạt động sản xuất thuốc theo quy định của pháp luật.

Mẫu nguyên liệu ban đầu (không phải là dung môi, khí, nước) cần lưu giữ ít nhất 02 năm sau khi xuất xưởng sản phẩm nếu độ ổn định cho phép. Thời gian này có thể rút ngắn hơn, nếu độ ổn định của nguyên liệu ngắn được đề cập trong tiêu chuẩn liên quan. Mẫu đối chứng của nguyên liệu và sản phẩm được lấy vừa đủ, tối thiểu là cho phép tiến hành tái kiểm tra với đầy đủ các bước.

5. HỒ SƠ VÀ TÀI LIỆU SỬ DỤNG TRONG PHÒNG KIỂM NGHIỆM – THEO GLP

5.1. Sổ tay chất lượng

- a) Tổ chức của phòng kiểm nghiệm.
- b) Các hoạt động chuyên môn và quản lý có liên quan đến chất lượng.
- c) Các quy trình đảm bảo chất lượng chung.
- d) Quy định về việc sử dụng chất đối chiếu.
- e) Thông báo và các biện pháp xử lý khi phát hiện sai lệch trong thử nghiệm.
- f) Quy trình giải quyết các khiếu nại.
- g) Sơ đồ đường đi của mẫu.

h) Quy định chất lượng: tiêu chuẩn của công tác kiểm nghiệm, mục đích của hệ thống chất lượng, việc thi hành các quy trình và quy định chất lượng trong công tác kiểm nghiệm.

5.2. Sổ tay kiểm nghiệm viên

– Ghi lại các kết quả, các tính toán, số liệu và nhận xét có liên quan đến việc phân tích một mẫu. Sổ phải được đánh số trang và không được dùng bút chì để ghi chép, không được tẩy xóa, viết đè. Sổ tay kiểm nghiệm phải đạt các mục đích sau:

+ Ghi lại các nhận xét, các diễn biến, số liệu của các thí nghiệm, tính toán cuối cùng để tổng hợp các kết quả và ghi phiếu trả lời.

+ Để tra cứu lại khi cần thiết.

+ Để rút kinh nghiệm trong quá trình công tác kiểm nghiệm.

– Sổ tay kiểm nghiệm được coi như chứng từ gốc của các số liệu công bố mang tính pháp lý của các phiếu kiểm nghiệm.

5.3. Hồ sơ phân tích

Phải có đầy đủ những thông tin về mẫu, phương pháp thử và kết quả phân tích.

Hồ sơ phân tích phải được lưu vào hồ sơ kiểm nghiệm cùng với các kết quả in ra từ máy phân tích tự động (phổ hồng ngoại, phổ tử ngoại, sắc ký đồ...). Phiếu phân tích phải có chữ ký của kiểm nghiệm viên và tên người giám sát.

Các hồ sơ phân tích có mục đích:

- Để lưu và tra cứu khi cần thiết.
- Để theo dõi kế hoạch của kiểm nghiệm viên.
- Để theo dõi chất lượng của các đơn vị.

5.4. Phiếu kiểm nghiệm hoặc phiếu phân tích

Xác nhận các kết quả phân tích và đưa ra kết luận cuối cùng về việc kiểm tra một mẫu.

Thời gian lưu hồ sơ: Hồ sơ kiểm nghiệm phải được lưu lại trong suốt thời hạn sử dụng của thuốc và theo các quy định hiện hành về lưu trữ hồ sơ tài liệu. Khi hết thời hạn lưu phải làm thủ tục hủy theo đúng quy định.

5.5. Quy trình thao tác chuẩn (SOP)

Phòng kiểm nghiệm phải có các quy trình thao tác chuẩn đã được người có thẩm quyền phê duyệt. Các quy trình này để hướng dẫn nhân viên tiến hành các thao tác chung như:

- Lấy mẫu, nhận mẫu và lưu mẫu.
- Kiểm tra mẫu.
- Nhận, sử dụng và bảo quản chất đối chiếu.
- Vận hành, bảo trì, làm vệ sinh và hiệu chỉnh thiết bị.
- Pha chế, dán nhãn và bảo quản thuốc thử.
- Xử lý kết quả phân tích, báo cáo kết quả.
- Xử lý chất thải.

5.6. Các hồ sơ và tài liệu khác

Các hồ sơ tài liệu liên quan đến kiểm tra chất lượng và các chi tiết sau đây phải có sẵn cho phòng kiểm tra chất lượng [2].

- Tiêu chuẩn chất lượng.
- Quy trình lấy mẫu.
- Quá trình thử nghiệm và ghi chép (bao gồm hồ sơ phân tích và/hoặc sổ ghi chép của kiểm nghiệm viên).
- Báo cáo phân tích và/hoặc phiếu phân tích.
- Số liệu giám sát môi trường, nếu yêu cầu.
- Ghi chép thẩm định phương pháp phân tích, nếu phù hợp.
- Quy trình và hồ sơ ghi chép hiệu chuẩn của thiết bị đo và bảo trì thiết bị máy móc....

5.7. Thời gian lưu hồ sơ

5.7.1. Tại cơ sở kiểm nghiệm thuốc của Nhà nước

Sổ sách, phiếu kiểm nghiệm lưu ít nhất 3 năm. Khi hết hạn lưu muốn hủy phải được Giám đốc duyệt.

5.7.2. Tại cơ sở sản xuất thuốc

- Bất kỳ hồ sơ tài liệu kiểm tra chất lượng liên quan đến hồ sơ lô sản xuất phải được lưu giữ 01 năm sau ngày hết hạn của lô [18].

- Đối với một vài loại dữ liệu (kết quả thí nghiệm phân tích, sản lượng, kiểm tra môi trường...) cần lưu giữ các hồ sơ tài liệu để có thể đánh giá được xu hướng (Mục 6.9 của tài liệu tham khảo [18]).

- Ngoài những thông tin được đưa vào hồ sơ lô, các dữ liệu gốc như sổ tay ghi chép của kiểm nghiệm viên và/hoặc hồ sơ lưu của phòng thí nghiệm cần được lưu giữ và luôn sẵn sàng để sử dụng [18].

6. KIỂM TRA GLP VỀ VIỆC LẤY MẪU THỬ ĐỂ KIỂM NGHIỆM

- Có quy trình lấy mẫu và xử lý mẫu ?
- Có hệ thống truy tìm/theo dõi mẫu ?
- Mẫu có được bảo quản đúng quy định ?
- Tính chất bảo mật của mẫu được đảm bảo ? Bằng cách nào ?
- Thao tác lấy mẫu có đảm bảo không gây nhiễm hoặc làm thay đổi tính chất nguyên liệu/sản phẩm ?
- Người lấy mẫu có phải là cán bộ hiểu biết về kiểm nghiệm và nắm được các nguyên tắc pháp quy về quản lý chất lượng thuốc ?
- Quy trình lấy mẫu có được kiểm tra theo đúng quy định ?

- Lượng mẫu lấy có đủ để lập lại ít nhất 03 lần thử nghiệm ?
- Phương thức lấy mẫu có đảm bảo đúng trình tự chế mẫu ?
- Quy trình kiểm tra khi nhận mẫu có đảm bảo đúng theo quy định ?
- Mẫu nhận để kiểm tra chất lượng hay để phân tích có được mã hoá để dễ dàng theo dõi và lưu trữ ?
- Bộ phận nhận mẫu có lập hồ sơ và sổ sách theo dõi với đầy đủ các chi tiết liên quan tới mẫu ?
- Trong khi tiến hành phân phối mẫu thử có được bảo quản trong điều kiện thích hợp ?
- Việc chia mẫu thử có được tiến hành ở đúng nơi quy định ?
- Mẫu sau khi kiểm nghiệm có được lưu theo đúng thời gian và điều kiện quy định ?
- Mẫu lưu có cùng nguồn gốc với mẫu thử và đủ số lượng để lập lại các thử nghiệm ?
- Hết thời gian lưu mẫu, cơ sở có tiến hành hủy mẫu theo thủ tục quy định ?

Từ khoá

Lấy mẫu thuốc; Lô sản xuất; Đơn vị lấy mẫu; Mẫu ban đầu; Mẫu riêng; Mẫu chung (Mẫu cuối cùng); Mẫu phân tích; Mẫu lưu; Người lấy mẫu; Sơ đồ lấy mẫu; Kiểm tra chất lượng.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Kiểm nghiệm thuốc là gì ?
2. Nêu các định nghĩa: Lô sản xuất; Đơn vị lấy mẫu; Mẫu ban đầu; Mẫu riêng; Mẫu chung; Mẫu cuối cùng; Mẫu phân tích; Mẫu lưu – Lấy mẫu.
3. Trình bày trường hợp lấy mẫu để kiểm tra giám sát chất lượng hoặc thanh tra.
4. Trình bày trường hợp lấy mẫu để tự kiểm tra chất lượng.
5. Nêu các giai đoạn để tiến hành kiểm nghiệm.
6. Nêu cách đánh giá kết quả phân tích.
7. Nêu các quy ước chung về cách viết phiếu trả lời.
8. Nêu nguồn gốc của mẫu lưu và cách lưu mẫu ? Thời gian lưu mẫu.
9. Liệt kê các hồ sơ và tài liệu chính thức sử dụng trong phòng kiểm nghiệm.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất trong các câu hỏi sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Đối tượng để lấy mẫu trong trường hợp thanh tra giám sát:
 - A. Thuốc sắp ra khỏi kho tồn trữ của xí nghiệp.
 - B. Thuốc vừa mới ra khỏi kho tồn trữ của xí nghiệp.
 - C. Thuốc đang ở trong kho tồn trữ của xí nghiệp.
 - D. Thuốc đang trong quá trình lưu thông, thuốc đang được tồn trữ trong các kho.
2. Có quyền yêu cầu cơ sở có mẫu thuốc xuất trình các hồ sơ, tài liệu có liên quan đến nguồn gốc, số lượng, chất lượng của lô thuốc được lấy mẫu, đưa ra quyết định về phương án lấy mẫu, số lượng mẫu phân tích và mẫu lưu được lấy của lô thuốc trong quá trình lấy mẫu... là quyền của:
 - A. Thanh tra viên được phân công đi lấy mẫu.
 - B. Trưởng phòng kiểm nghiệm.
 - C. Cán bộ có hiểu biết về thuốc, nắm được các văn bản pháp luật về quản lý chất lượng thuốc, các thủ tục pháp lý và các thao tác kỹ thuật lấy mẫu.
 - D. Cán bộ nắm được các văn bản pháp luật về quản lý chất lượng thuốc, các thủ tục pháp lý.
3. Lượng mẫu được lấy trong trường hợp lấy mẫu để tự kiểm tra chất lượng:
 - A. 100% số lô sản xuất.
 - B. 10% số lô sản xuất.
 - C. Tùy ý.
 - D. Do Giám đốc quyết định.
4. Đối với nguyên liệu và bao bì. Thời điểm lấy mẫu trong trường hợp lấy mẫu để tự kiểm tra chất lượng:
 - A. Không quá 5 ngày. Khi có nhiều nguyên liệu và bao bì thì không được quá 20 ngày.
 - B. Không quá 5 ngày. Khi có nhiều nguyên liệu và bao bì thì không được quá 10 ngày.
 - C. Không quá 15 ngày. Khi có nhiều nguyên liệu và bao bì thì không được quá 10 ngày.
 - D. Không quá 5 ngày. Khi có nhiều nguyên liệu và bao bì thì không được quá 30 ngày.

5. Đối với bán thành phẩm: Việc lấy mẫu được thực hiện
 - A. Ở các thời điểm cuối lô.
 - B. Ở các thời điểm giữa và cuối lô.
 - C. Ở các thời điểm giữa lô.
 - D. Bất kỳ thời điểm nào.
6. Lấy mẫu và chế mẫu nguyên liệu làm thuốc. Sản phẩm rắn – Trường hợp nhiều bao gói; Phương án lấy mẫu “n”. Áp dụng trong các trường hợp lô nguyên liệu được
 - A. Coi là đồng nhất và được cung cấp từ một nguồn đã biết rõ.
 - B. Trộn lại và được cung cấp từ một nguồn đã biết rõ.
 - C. Chia nhỏ ra và được cung cấp từ một nguồn đã biết rõ.
 - D. Coi là đồng nhất và được cung cấp từ nhiều nhà sản xuất.
7. Lô sản xuất:
 - A. Là lô thuốc của cùng nhà sản xuất, cùng ký hiệu của lô sản xuất, cùng loại thuốc, cùng nồng độ, hàm lượng, cùng tình trạng chất lượng và cùng kích cỡ đóng gói.
 - B. Là một lượng thuốc được lấy ra từ một đơn vị lấy mẫu.
 - C. Là một lượng thuốc nhất định được sản xuất ra trong một chu kỳ sản xuất, phải đồng nhất và được nhà sản xuất ghi trên nhãn các bao gói bằng cùng một ký hiệu của lô sản xuất.
 - D. Là một lượng thuốc được tạo thành bằng cách trộn các mẫu ban đầu với nhau.
8. Theo “Luật Dược số 34/2005/QH11 ban hành ngày 14-06-2005. Kiểm nghiệm thuốc là:
 - A. Phân tích một mẫu thuốc đại diện cho một lô thuốc bằng các phương pháp lý, hoá, sinh học... đã được tiêu chuẩn hoá.
 - B. Lấy mẫu, xem xét tiêu chuẩn kỹ thuật, tiến hành các thử nghiệm tương ứng và cần thiết nhằm xác định nguyên liệu, bán thành phẩm, thành phẩm có đáp ứng tiêu chuẩn kỹ thuật không để quyết định việc chấp nhận hay loại bỏ thuốc đó.
 - C. Tiến hành theo đúng tiêu chuẩn chất lượng thuốc của cơ sở sản xuất đã đăng ký.
 - D. Đối chiếu với tiêu chuẩn chất lượng đã quy định cho mẫu thuốc đó để kết luận xem lô thuốc đó có đạt hay không đạt.

9. Việc lấy mẫu để thanh tra đột xuất trong những trường hợp:
- A. Có thông tin về chất lượng thuốc không an toàn.
 - B. Có thông tin về chất lượng thuốc ít hiệu lực.
 - C. Có thông tin về chất lượng thuốc giả, kém phẩm chất.
 - D. Tất cả các câu trên đều đúng.
10. Người lấy mẫu trong trường hợp lấy mẫu để tự kiểm tra chất lượng là:
- A. Cán bộ chuyên môn của phòng KCS (phòng kiểm tra chất lượng sản phẩm) tiến hành có sự chứng kiến của cán bộ ở đơn vị lấy mẫu.
 - B. Nhân viên phòng kiểm nghiệm hoặc phân xưởng đã được hướng dẫn và huấn luyện cách lấy mẫu.
 - C. Bất kỳ nhân viên nào ở phòng KCS.
 - D. Có 2 câu trả lời đúng. Câu A và B đúng.

CÔNG TÁC TIÊU CHUẨN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các định nghĩa của Tiêu chuẩn và Tiêu chuẩn chất lượng thuốc.
2. Trình bày được các nội dung chính của công tác tiêu chuẩn.
3. Nêu được phương pháp xây dựng tiêu chuẩn cơ sở.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Tiêu chuẩn là quy định về đặc tính kỹ thuật và yêu cầu quản lý dùng làm chuẩn để phân loại, đánh giá sản phẩm, hàng hoá, dịch vụ, quá trình, môi trường và các đối tượng khác trong hoạt động kinh tế – xã hội nhằm nâng cao chất lượng và hiệu quả của các đối tượng này.

Tiêu chuẩn do một tổ chức công bố dưới dạng văn bản để tự nguyện áp dụng [15].

Tiêu chuẩn chất lượng (TCCL) thuốc bao gồm các quy định về chỉ tiêu, yêu cầu kỹ thuật, phương pháp kiểm nghiệm, bao gói, ghi nhãn, vận chuyển, bảo quản và các yêu cầu khác có liên quan đến chất lượng thuốc [21].

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc được thể hiện dưới hình thức văn bản kỹ thuật [23] [25].

1.2. Văn bản pháp lý liên quan đến công tác tiêu chuẩn

– Tiêu chuẩn chất lượng thuốc và việc kiểm nghiệm thuốc có nêu rõ trong Luật Dược [21].

Thuốc lưu hành trên thị trường phải bảo đảm:

+ Đạt tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký;

+ Đáp ứng đầy đủ các yêu cầu về ghi nhãn hàng hoá của thuốc theo quy định của pháp luật.

– Trong quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Dược [13] cũng nêu các quy định về tiêu chuẩn chất lượng thuốc và trong Luật Dược, [21] có quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế về dược và

mỹ phẩm: ban hành các quy chế chuyên môn, quy chuẩn kỹ thuật quốc gia về được, mỹ phẩm...

– Tài liệu nêu: Quy chuẩn kỹ thuật thuốc là quy định về mức giới hạn của đặc tính kỹ thuật và yêu cầu quản lý nhà thuốc, các hoạt động liên quan đến thuốc như sản xuất, kiểm nghiệm, bảo quản, vận chuyển phải tuân thủ để bảo đảm chất lượng và hiệu quả của thuốc, an toàn, vệ sinh, sức khỏe con người; bảo vệ động vật, thực vật, môi trường; bảo vệ lợi ích và an ninh quốc gia, quyền lợi của người tiêu dùng và các yêu cầu thiết yếu khác.

Quy chuẩn kỹ thuật thuốc do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành dưới dạng văn bản để bắt buộc áp dụng.

1.3. Một số thuật ngữ sử dụng trong công tác tiêu chuẩn [22] (Điều 3)

1.3.1. Quy chuẩn kỹ thuật

Quy chuẩn kỹ thuật là quy định về mức giới hạn của đặc tính kỹ thuật và yêu cầu quản lý mà sản phẩm, hàng hoá, dịch vụ, quá trình, môi trường và các đối tượng khác trong hoạt động kinh tế – xã hội phải tuân thủ để bảo đảm an toàn, vệ sinh, sức khỏe con người; bảo vệ động vật, thực vật, môi trường; bảo vệ lợi ích và an ninh quốc gia, quyền lợi của người tiêu dùng và các yêu cầu thiết yếu khác.

Quy chuẩn kỹ thuật do cơ quan Nhà nước có thẩm quyền ban hành dưới dạng văn bản để bắt buộc áp dụng.

1.3.2. Hoạt động trong lĩnh vực tiêu chuẩn: là việc xây dựng, công bố và áp dụng tiêu chuẩn, đánh giá sự phù hợp với tiêu chuẩn.

1.3.3. Hoạt động trong lĩnh vực quy chuẩn kỹ thuật: là việc xây dựng, ban hành và áp dụng quy chuẩn kỹ thuật, đánh giá sự phù hợp với quy chuẩn kỹ thuật.

1.3.4. Đánh giá sự phù hợp: là việc xác định đối tượng của hoạt động trong lĩnh vực tiêu chuẩn và đối tượng của hoạt động trong lĩnh vực quy chuẩn kỹ thuật phù hợp với đặc tính kỹ thuật và yêu cầu quản lý quy định trong tiêu chuẩn tương ứng và quy chuẩn kỹ thuật tương ứng.

Đánh giá sự phù hợp bao gồm hoạt động thử nghiệm, hiệu chuẩn, giám định, chứng nhận hợp chuẩn, chứng nhận hợp quy, công bố hợp chuẩn, công bố hợp quy, công nhận năng lực của phòng thử nghiệm, phòng hiệu chuẩn, tổ chức chứng nhận sự phù hợp, tổ chức giám định.

1.3.5. Chứng nhận hợp chuẩn: là việc xác nhận đối tượng của hoạt động trong lĩnh vực tiêu chuẩn phù hợp với tiêu chuẩn tương ứng.

1.3.6. Chứng nhận hợp quy: là việc xác nhận đối tượng của hoạt động trong lĩnh vực quy chuẩn kỹ thuật phù hợp với quy chuẩn kỹ thuật tương ứng.

1.3.7. Công bố hợp chuẩn: là việc tổ chức, cá nhân tự công bố đối tượng của hoạt động trong lĩnh vực tiêu chuẩn phù hợp với tiêu chuẩn tương ứng.

1.3.8. Công bố hợp quy: là việc tổ chức, cá nhân tự công bố đối tượng của hoạt động trong lĩnh vực quy chuẩn kỹ thuật phù hợp với quy chuẩn kỹ thuật tương ứng.

1.3.9. Công nhận: là việc xác nhận phòng thử nghiệm, phòng hiệu chuẩn, tổ chức chứng nhận sự phù hợp, tổ chức giám định có năng lực phù hợp với các tiêu chuẩn tương ứng.

2. QUY ĐỊNH VỀ TIÊU CHUẨN HOÁ THUỐC TRONG LUẬT CỦA QUỐC GIA VIỆT NAM

2.1. Các cấp tiêu chuẩn [22]

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc của Việt Nam bao gồm tiêu chuẩn quốc gia và tiêu chuẩn cơ sở.

– Tiêu chuẩn quốc gia (TCVN) về chất lượng thuốc và các phương pháp kiểm nghiệm thuốc được quy định tại Dược điển Việt Nam.

– Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS) do cơ sở sản xuất thuốc xây dựng và công bố. TCCS không được thấp hơn TCVN về chất lượng thuốc [22] (chương X).

2.2. Biên soạn, ban hành tiêu chuẩn

2.2.1. Tiêu chuẩn quốc gia (TCVN)

Biên soạn Dược điển Việt Nam.

– Hội đồng Dược điển Việt Nam có nhiệm vụ tổ chức nghiên cứu biên soạn Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc theo kế hoạch tiêu chuẩn hoá của Bộ Y tế và định kỳ rà soát, bổ sung, sửa đổi tiêu chuẩn quốc gia về thuốc.

– Cục Quản lý dược làm đầu mối xem xét, lấy ý kiến, tổ chức thẩm tra và phối hợp với Hội đồng Dược điển hoàn chỉnh hồ sơ dự thảo Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc; chuyển Bộ Khoa học và Công nghệ thẩm định và công bố Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc; trình Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Dược điển Việt Nam trên cơ sở Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc.

– Trình tự biên soạn, thẩm định công bố Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc, và ban hành Dược điển Việt Nam tuân thủ theo các quy định của Bộ Y tế và Bộ Khoa học và Công nghệ hướng dẫn xây dựng, thẩm định, công bố Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc và ban hành, xuất bản Dược điển Việt Nam [22].

– Ban hành Dược điển Việt Nam: Chính phủ quy định việc ban hành Dược điển Việt Nam, việc áp dụng Dược điển nước ngoài, Dược điển quốc tế tại Việt Nam [22] (chương X – Điều 66).

2.2.2. Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS) [22]

– Tiêu chuẩn cơ sở: là tiêu chuẩn do cơ sở sản xuất, pha chế biên soạn, áp dụng đối với các sản phẩm do cơ sở sản xuất, pha chế.

– Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc đã được Bộ Y tế cho phép lưu hành có giá trị như bản cam kết của cơ sở kinh doanh, pha chế đối với chất lượng của thuốc được sản xuất, pha chế, lưu hành và sử dụng; là căn cứ để cơ quan quản lý, cơ quan kiểm tra chất lượng thuốc xác định và kết luận về chất lượng thuốc trong quá trình sản xuất, lưu hành và sử dụng.

Trong quá trình quản lý sản xuất, lưu hành thuốc, cơ sở kinh doanh có thể áp dụng tiêu chuẩn chất lượng nội bộ, bao gồm tiêu chuẩn chất lượng thuốc đã được Bộ Y tế xem xét và các chỉ tiêu chất lượng bổ sung khác.

2.2.3. TCCS các thuốc pha chế [22]

Tiêu chuẩn cơ sở của các thuốc pha chế trong cơ sở (bán thành phẩm, thành phẩm chờ đóng gói, thuốc pha chế theo đơn, thuốc pha chế sử dụng trong bệnh viện, viện nghiên cứu có giường bệnh) do cơ sở xây dựng và được người đứng đầu đơn vị xét duyệt và ban hành.

Các thuốc pha chế này không được đưa phân phối, lưu hành trên thị trường.

Việc kiểm nghiệm thuốc phải tiến hành theo đúng tiêu chuẩn chất lượng thuốc của cơ sở sản xuất đã đăng ký. Trường hợp áp dụng phương pháp khác không theo phương pháp trong tiêu chuẩn đã đăng ký thì phải được sự chấp thuận của Bộ Y tế [22].

Như vậy, nếu không có ghi trong Dược điển thì các cơ sở phải tự xây dựng văn bản tiêu chuẩn cho đơn vị của mình (TCCS) với nội dung như sau:

3. NỘI DUNG CHÍNH CỦA MỘT TIÊU CHUẨN CƠ SỞ (PHỤ LỤC 1)

Mẫu TCCS gồm các mục sau đây: Bìa, Tiêu đề, Yêu cầu chất lượng, Phương pháp thử, Đóng gói, Bảo quản, Hạn dùng.

3.1. Bìa

Bìa ghi chi tiết gồm:

- Tên cơ quan quản lý
- Tên cơ sở
- Tiêu chuẩn cơ sở
- Tên sản phẩm
- Số tiêu chuẩn

3.2. Tiêu đề

Tên cơ quan quản lý	Tên sản phẩm	Số tiêu chuẩn:
Tên cơ sở	Dạng thuốc Hàm lượng, nồng độ	Có hiệu lực từ:

Ban hành theo Quyết định số ... ngày ... tháng năm....

3.3. Yêu cầu chất lượng

3.3.1. Công thức điều chế

Ghi rõ tên từng nguyên liệu, phụ liệu, số lượng sử dụng trong công thức.

3.3.2. Nguyên liệu, phụ liệu

Ghi rõ tài liệu tiêu chuẩn chất lượng từng nguyên liệu, phụ liệu.

3.3.3. Yêu cầu chất lượng

Ghi rõ từng chỉ tiêu chất lượng, các yêu cầu đối với từng chỉ tiêu.

3.4. Phương pháp thử

Nêu rõ phương pháp thử cho từng chỉ tiêu chất lượng, bao gồm: mục thuốc thử, thiết bị và cách tiến hành chi tiết.

Trong trường hợp là phương pháp thử chung trong Dược điển, phải ghi rõ tên Dược điển, phương pháp được sử dụng.

3.5. Đóng gói – Bảo quản – Hạn dùng

Ngày tháng năm 200.....

Thủ trưởng đơn vị

(Ký tên, đóng dấu)

4. PHƯƠNG PHÁP XÂY DỰNG TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

4.1. Nguyên tắc ([22] – Điều 6 và Điều 13)

Việc xây dựng tiêu chuẩn và quy chuẩn kỹ thuật phải dựa trên:

– Tiến bộ khoa học và công nghệ, kinh nghiệm thực tiễn, nhu cầu hiện tại và xu hướng phát triển kinh tế – xã hội.

– Việc sử dụng tiêu chuẩn quốc tế, tiêu chuẩn khu vực, tiêu chuẩn nước ngoài làm cơ sở để xây dựng tiêu chuẩn và quy chuẩn kỹ thuật, trừ trường hợp các tiêu chuẩn đó không phù hợp với đặc điểm về địa lý, khí hậu, kỹ thuật, công nghệ của Việt Nam hoặc ảnh hưởng đến lợi ích quốc gia.

– Kết quả nghiên cứu khoa học và công nghệ, tiến bộ kỹ thuật.

- Kinh nghiệm thực tiễn.
- Kết quả đánh giá, khảo nghiệm, thử nghiệm, kiểm tra, giám định.
- Bảo đảm tính thống nhất của hệ thống tiêu chuẩn và hệ thống quy chuẩn kỹ thuật của Việt Nam.

4.2. Quy định về việc áp dụng Dược điển

4.2.1. Áp dụng Dược điển Việt Nam [10] (Điều 5)

a) Các cơ sở sản xuất, pha chế thuốc có thể áp dụng Dược điển Việt Nam hoặc xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho sản phẩm do mình sản xuất trên cơ sở các quy định tại Dược điển Việt Nam và các văn bản pháp luật liên quan.

b) Các yêu cầu về chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng được quy định tại từng chuyên luận tiêu chuẩn chất lượng thuốc của Dược điển Việt Nam là yêu cầu bắt buộc áp dụng. Bộ Y tế khuyến khích các cơ sở áp dụng các phương pháp thử ghi trong từng chuyên luận tiêu chuẩn chất lượng thuốc quy định tại Dược điển Việt Nam.

c) Các yêu cầu về chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng và phương pháp thử chung được quy định tại các Phụ lục của Dược điển Việt Nam là yêu cầu bắt buộc áp dụng. Mọi sự sai khác phải được chứng minh, đối chiếu bảo đảm tối thiểu phải tương đương với quy định tại Dược điển Việt Nam.

d) Tiêu chuẩn cơ sở của thuốc tối thiểu phải đáp ứng các yêu cầu về chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng được quy định tại chuyên luận tiêu chuẩn chất lượng thuốc tương ứng của Dược điển Việt Nam.

đ) Các cơ sở sản xuất, pha chế thuốc phải cập nhật tiêu chuẩn chất lượng thuốc do mình sản xuất, pha chế phù hợp với phiên bản mới nhất có hiệu lực của Dược điển Việt Nam.

4.2.2. Áp dụng tiêu chuẩn quốc tế, dược điển nước ngoài (Điều 5 Chương II)

a) Cơ sở kinh doanh thuốc tại Việt Nam được phép áp dụng trực tiếp các dược điển được sử dụng thông dụng trong thương mại dược phẩm quốc tế: châu Âu, Anh, Hoa Kỳ, Quốc tế, Nhật Bản. Việc áp dụng phải bao gồm toàn bộ các quy định về tiêu chí chất lượng, mức chất lượng và phương pháp thử quy định tại dược điển đó;

b) Trường hợp cơ sở kinh doanh thuốc áp dụng các dược điển khác các dược điển nêu ở điểm a) hoặc tiêu chuẩn cơ sở thì tiêu chuẩn chất lượng áp dụng tối thiểu phải đáp ứng các yêu cầu về chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng được quy định tại chuyên luận tiêu chuẩn chất lượng tương ứng của Dược điển Việt Nam hoặc của các dược điển thông dụng quy định tại điểm a).

c) Trường hợp các dược điển thông dụng quy định tại điểm a) không có

chuyên luận tiêu chuẩn chất lượng thuốc tương ứng, cơ sở kinh doanh thuốc có thể áp dụng được điển khác hoặc tiêu chuẩn cơ sở, nhưng phải được đánh giá theo quy định và được Bộ Y tế xét duyệt.

d) Các cơ sở kinh doanh thuốc phải kịp thời cập nhật tiêu chuẩn chất lượng thuốc đáp ứng các quy định tại các phiên bản mới nhất của các dược điển.

4.3. Xây dựng tiêu chuẩn về yêu cầu chất lượng

Yêu cầu kỹ thuật quy định về mức, chỉ tiêu, yêu cầu đối với đối tượng của hoạt động trong lĩnh vực tiêu chuẩn.

4.3.1. Liệt kê các loại chỉ tiêu (tiêu chí)

Trong phần này, chủ yếu là liệt kê được tất cả các chỉ tiêu cần phải thực hiện cho từng dạng thuốc. Các dược điển cũng đã nêu các chỉ tiêu chung cho từng dạng (ví dụ như dạng viên nén cần phải kiểm tính chất, độ rã, độ đồng đều khối lượng, độ đồng đều hàm lượng, độ hoà tan, định lượng). Tuy vậy, tùy theo trang thiết bị và khả năng của từng cơ sở sản xuất mà xây dựng thêm một vài chỉ tiêu riêng nhưng phải hợp lý, được các cơ quan có thẩm quyền chấp nhận và cho phép (ví dụ: một số xí nghiệp được thêm chỉ tiêu độ bền cơ học cho viên nén).

Số lượng các chỉ tiêu phải đủ để đặc trưng cho chất lượng sản phẩm, đồng thời phải phù hợp với thực tế [2].

4.3.2. Cơ sở để xây dựng các mức chỉ tiêu

Mức chỉ tiêu là giá trị cụ thể hay là khoảng giá trị mà sau khi phân tích chế phẩm phải đạt được.

Sau khi đã lựa chọn các yêu cầu cho phù hợp với chế phẩm cần xây dựng, tức là đã lựa chọn được các chỉ tiêu thích hợp, vấn đề tiếp theo là phải xây dựng các mức chỉ tiêu tức là các số liệu cụ thể của các chỉ tiêu lựa chọn.

* Trường hợp mức chỉ tiêu có sẵn trong các Dược điển đã được cập nhật và đã được Bộ Y tế cho phép lưu hành: áp dụng các mức chỉ tiêu đã được quy định trong các văn bản và tiến hành kiểm tra lại trên các mẫu thử xem có đáp ứng các yêu cầu về mức chỉ tiêu quy định trong các văn bản hay không.

Ví dụ: Dược điển Việt Nam IV (năm 2009) quy định về Độ đồng đều khối lượng cho chuyên luận “Viên nén và viên bao phim” như sau [10]:

Bảng 4.1. Độ lệch cho phép với khối lượng trung bình (KLTB) của viên

KLTB của viên (mg)	% chênh lệch so với KLTB
Nhỏ hơn hoặc bằng 80 mg	10
Lớn hơn 80 mg và nhỏ hơn 250 mg	7,5
Bằng hoặc lớn hơn 250 mg	5

Do vậy, mức chỉ tiêu về chênh lệch khối lượng cho một vài loại viên nén được xây dựng như sau:

- Viên nén paracetamol 500 mg: độ đồng đều khối lượng $= \pm 5\%$.
- Viên nén vitamin B1 0,100 g: độ đồng đều khối lượng $= \pm 7,5\%$.

* Trường hợp không có quy định trong các văn bản pháp quy: việc xây dựng căn cứ vào các số liệu thực nghiệm của ít nhất 3 lô sản xuất thử. Tiến hành xử lý các số liệu này rồi đưa ra số liệu cho phù hợp.

4.4. Xây dựng tiêu chuẩn về quy trình phân tích (phương pháp thử)

4.4.1. Yêu cầu

Phương pháp thử còn gọi là quy trình thử nghiệm (test procedures) hay quy trình phân tích (analytical procedures) là sự mô tả một cách chi tiết toàn bộ quá trình, nhằm thực hiện một chỉ tiêu trong tiêu chuẩn để đạt được kết quả như mong muốn.

Phương pháp thử quy định phương pháp lấy mẫu, phương pháp đo, phương pháp xác định, phương pháp phân tích, phương pháp kiểm tra, phương pháp khảo nghiệm, phương pháp giám định các mức, chỉ tiêu, yêu cầu đối với đối tượng của hoạt động trong lĩnh vực tiêu chuẩn.

Do vậy phương pháp thử phải đảm bảo được các yêu cầu sau đây:

- Tính tiên tiến: có độ chính xác đáp ứng với yêu cầu, có độ đúng thích hợp, có tính đặc hiệu, có độ nhạy.

- Tính thực tế: phương pháp xây dựng phải phù hợp với hoàn cảnh thực tế của cơ sở cũng như của đơn vị để mang tính khả thi.

- Tính kinh tế: phương pháp xây dựng phải mang tính kinh tế, nghĩa là tiến hành nhanh chóng, tiết kiệm dung môi hoá chất và thuốc thử nhưng vẫn đảm bảo tính tiên tiến.

- Tính an toàn: khi áp dụng phương pháp phải đảm bảo an toàn lao động và đảm bảo sức khoẻ cho người thực hiện.

4.4.2. Lựa chọn phương pháp thử

a) Quy trình thử nghiệm chính tắc (official procedures)

Hay quy trình được diễn (pharmacopoeial procedures) là những quy trình được trình bày trong các dược điển của Việt Nam hay USP, BP, EP, JP.

Thông thường, đối với các chỉ tiêu liên quan đến dạng bào chế (độ đồng đều khối lượng, độ đồng đều thể tích, độ tan rã, tỷ trọng...) đã có mô tả trong dược điển thì chỉ cần thực hiện và đánh giá kết quả theo mức chỉ tiêu đã quy định trong dược điển.

Ví dụ: Quy trình thử nghiệm về chỉ tiêu độ giới hạn cho phép về thể tích của thuốc dùng ngoài được mô tả trong Dược điển Việt Nam IV – PL 11.1 như sau: Lấy ngẫu nhiên 5 đơn vị chế phẩm (ống, lọ...). Xác định thể tích từng đơn vị bằng bơm tiêm chuẩn hoặc ống đong chuẩn sạch, khô, có độ chính xác phù hợp. Thể tích mỗi đơn vị phải nằm trong khoảng từ thể tích ghi trên nhãn đến giới hạn cho phép. Nếu có một đơn vị không đạt thì phải kiểm tra lại lần thứ hai giống như lần đầu. Chế phẩm đạt yêu cầu nếu trong lần thử này không có đơn vị nào có thể tích nằm ngoài giới hạn cho phép.

Chỉ tiêu định tính và định lượng của một số hoạt chất cũng được quy định trong dược điển. Việc áp dụng các quy trình này nhằm xác định lại độ chính xác, độ đúng của hoạt chất có trong chế phẩm và xem có đáp ứng với các mức chỉ tiêu đề ra hay không.

b) Quy trình thử nghiệm không lấy ra từ dược điển (non-pharmacopoeial procedures)

Là những quy trình mà cơ sở tự nghiên cứu và xây dựng nên do tham khảo các phương pháp đã được giới thiệu trong các sách báo kỹ thuật hay các phương pháp tự tìm ra và tự kiểm chứng.

Trong trường hợp có hai hay nhiều quy trình được đề xuất thì cũng tiến hành đánh giá các quy trình này về độ chính xác và độ đúng để chọn ra quy trình chính xác, đúng và phù hợp với yêu cầu thực tế.

Các quy trình thường phải xây dựng là các quy trình liên quan tới chỉ tiêu định tính, định lượng từng hoạt chất riêng. Việc áp dụng các loại quy trình này nên được so sánh với các quy trình thử nghiệm chính tắc (official procedures).

Ví dụ: Dược điển Việt Nam IV (2009) trình bày việc định lượng paracetamol trong viên nén (trang 466) bằng phương pháp quang phổ UV – Vis, nhưng xí nghiệp được trang bị máy sắc ký lỏng hiệu năng cao chỉ muốn sử dụng thiết bị hiện đại này thì phải thẩm định (validation) độ đúng, độ chính xác, tính tuyến tính của quy trình.

Đôi khi phải so sánh các thông số đã khảo sát với một quy trình chuẩn mực về giá trị trung bình $\bar{X}$ và về độ lệch chuẩn SD để xác định xem hai quy trình có tương đương hay không và nếu như có sự khác nhau thì sự khác nhau này là có hay không có ý nghĩa, rồi sau đó mới quyết định đưa quy trình xây dựng trở thành quy trình chính thức áp dụng trong tiêu chuẩn.

Việc chọn phương pháp phân tích phụ thuộc vào đặc thù của mỗi phòng kiểm nghiệm. Ngoại trừ các phương pháp đã được quy định trong các Dược điển chính thức, các phương pháp phân tích khác phải được thẩm định về độ đúng và độ chính xác trước khi đưa vào áp dụng chính thức trong phòng kiểm nghiệm. Nếu một phương pháp phân tích được chọn để thay thế một phương pháp có sẵn trong Dược điển, phải chứng minh được phương pháp này là tương đương hoặc

ưu việt hơn phương pháp trong Dược điển và phải được Viện Kiểm nghiệm chấp nhận bằng văn bản [2] (Mục 6.6).

4.4.3. Số lô thử nghiệm

Tiến hành thử ít nhất với mẫu lấy từ ít nhất 03 lô sản xuất thử hay với 03 lô sản phẩm đã có quá trình sản xuất ổn định, nghĩa là không có biến động nhiều về giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Như vậy sẽ có 03 mẫu thí nghiệm từ 03 lô trên. Mỗi lô thí nghiệm này lại lấy 6 – 10 mẫu thử. Như vậy phải phân tích khoảng 18 – 30 mẫu thí nghiệm.

Với các mẫu lấy từ 03 lô, sau khi thử nghiệm ta sẽ có được các giá trị trung bình X_1, X_2, X_3 của từng lô và các độ lệch chuẩn SD_1, SD_2, SD_3 . Lấy trung bình cộng của các giá trị trên sẽ có được giá trị trung bình X và SD chung. Ở đây phải vận dụng các quy tắc của toán thống kê để xử lý các số liệu xem sự khác nhau có ý nghĩa hay không của các dãy số liệu rồi sau đó mới lấy giá trị trung bình.

Trong quá trình thử nghiệm, thông thường ngoài mẫu thử từ các lô sản xuất ta cũng tạo ra các mẫu sau đây để tiến hành đánh giá cho chính xác:

- Mẫu giả định là mẫu tự tạo ra theo công thức bằng các chất mà ta có trong phòng thí nghiệm.

- Mẫu chuẩn là mẫu chỉ có chất chuẩn hay chất đối chiếu của chất cần thử nghiệm.

- Mẫu trắng là mẫu bao gồm toàn bộ các thành phần có trong công thức chỉ trừ chất cần thử nghiệm.

- Mẫu trắng thêm chuẩn là mẫu trắng rồi được thêm chất chuẩn đối chiếu của chất cần thử nghiệm vào theo công thức đã nêu.

Sau khi lấy mẫu xong thì tiến hành thử theo quy trình thử nghiệm đề xuất cho tiêu chuẩn.

4.5. Xây dựng tiêu chuẩn về đóng gói, bảo quản, hạn dùng

4.5.1. Đóng gói

Theo quy định riêng của cơ sở. Tất cả các loại thuốc dùng cho người đều phải có nhãn đến đơn vị đóng gói nhỏ nhất.

Nhãn thuốc đưa ra lưu hành trên thị trường phải:

- Có đủ nội dung cần thiết để người dùng nhận biết được thuốc, cách sử dụng, tránh được nhầm lẫn và khi cần có thể xác minh được nơi sản xuất thuốc.

- Có đăng ký của Bộ Y tế hoặc Sở Y tế. Có số lô sản xuất.

4.5.2. Bảo quản

Chủ yếu dựa vào hoạt chất và một số tá dược trong thành phẩm nhạy với ánh sáng, độ ẩm và nhiệt độ. Ghi rõ điều kiện bảo quản. Ví dụ: Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

4.5.3. Hạn dùng

Thực hiện việc theo dõi hạn dùng ở điều kiện thường và điều kiện bảo quản riêng của thành phẩm để xác định hạn dùng.

4.6. Viết dự thảo phương pháp và thuyết minh lý do

Tài liệu có ghi “nêu rõ phương pháp thử cho từng chỉ tiêu chất lượng: bao gồm mục thuốc thử, thiết bị và cách tiến hành chi tiết”.

Trong trường hợp là phương pháp thử chung trong Dược điển thì ghi rõ tên Dược điển và phương pháp được sử dụng.

Trong trường hợp chọn phương pháp không có trong Dược điển, sau khi xây dựng phải viết dự thảo và bản thuyết minh lý do chọn phương pháp (xem ví dụ ở cuối chương).

Bản thuyết minh này trình bày:

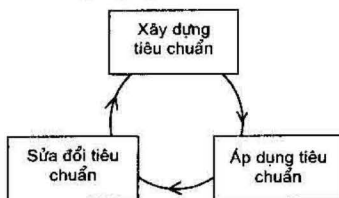
- Các bảng số liệu thực nghiệm;
- Các bảng xử lý số liệu;
- Các sơ đồ, các biểu đồ, các phổ,....
- Các tài liệu tham khảo.

5. ÁP DỤNG TIÊU CHUẨN. XÂY DỰNG, CÔNG BỐ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC LƯU HÀNH

5.1. Ý nghĩa

Áp dụng tiêu chuẩn là phần tiếp theo của công tác tiêu chuẩn. Thông qua áp dụng vào thực tiễn, tiêu chuẩn mới thể hiện được ưu nhược điểm và tác dụng.

Quá trình tiêu chuẩn hoá được minh hoạ bằng một vòng tròn khép kín. Đây là một công việc liên tục giữa xây dựng, áp dụng và sửa đổi. Lần xây dựng sau có chất lượng cao hơn lần xây dựng trước.



Áp dụng tiêu chuẩn nghiêm túc sẽ làm cho sản xuất ổn định và phát triển từng bước. Đây là một việc làm khó khăn vì phải giải quyết nhiều điều kiện trong nhiều lĩnh vực để sản phẩm đạt tiêu chuẩn.

Ví dụ: Những khó khăn thường gặp về vật tư, kỹ thuật trang thiết bị, kể cả những khó khăn về tư tưởng bảo thủ coi nhẹ công tác tiêu chuẩn.

5.2. Nguyên tắc áp dụng [22] (Điều 23)

- Tiêu chuẩn được áp dụng trên nguyên tắc tự nguyện.
- Toàn bộ hoặc một phần tiêu chuẩn cụ thể trở thành bắt buộc áp dụng khi được viện dẫn trong văn bản quy phạm pháp luật, quy chuẩn kỹ thuật.
- Tiêu chuẩn cơ sở được áp dụng trong phạm vi quản lý của tổ chức công bố tiêu chuẩn.

5.3. Phương thức áp dụng [22] (Điều 24)

- Tiêu chuẩn được áp dụng trực tiếp hoặc được viện dẫn trong văn bản khác.
- Tiêu chuẩn được sử dụng làm cơ sở cho hoạt động đánh giá sự phù hợp.
- Cơ sở sản xuất có thể áp dụng tiêu chuẩn cơ sở hoặc áp dụng tiêu chuẩn được diễn.

Trường hợp áp dụng tiêu chuẩn cơ sở, cơ sở sản xuất phải tổ chức nghiên cứu, xây dựng tiêu chuẩn chất lượng và tiến hành thẩm định, chứng minh sự phù hợp của phương pháp kiểm nghiệm ghi trong tiêu chuẩn cơ sở.

Trường hợp áp dụng tiêu chuẩn được diễn, cơ sở sản xuất phải tiến hành đánh giá sự phù hợp của phương pháp kiểm nghiệm áp dụng đối với thuốc do cơ sở sản xuất.

5.4. Tiến hành áp dụng

5.4.1. Phổ biến tiêu chuẩn

- Tiêu chuẩn cơ sở do người đứng đầu tổ chức xây dựng và công bố để áp dụng trong các hoạt động của cơ sở.
- Trình tự, thủ tục xây dựng, công bố tiêu chuẩn cơ sở thực hiện theo hướng dẫn của Bộ Khoa học và Công nghệ.

	Cơ sở đạt GLP hoặc ISO 13485	Cơ sở chưa đạt GLP
	Gửi bản tiêu chuẩn chất lượng đính kèm theo hồ sơ đăng ký thuốc đến:	Gửi bản tiêu chuẩn chất lượng và mẫu thuốc đến:
Đối với thuốc hoá dược, sinh phẩm y tế.	Bộ Y tế	- Một trong số các cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc ở Trung ương. - Hoặc doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc đã được cấp giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh được.

	Cơ sở đạt GLP hoặc ISO 13485	Cơ sở chưa đạt GLP
		– Để thẩm định xác nhận sự phù hợp của phương pháp kiểm nghiệm. – Bộ Y tế.
Đối với thuốc đông y, thuốc từ dược liệu	Bộ Y tế	– Cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc. – Hoặc doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc đã được cấp giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược. – Để thẩm định xác nhận sự phù hợp của phương pháp kiểm nghiệm. – Bộ Y tế.
Đối với vac xin, sinh phẩm y tế là huyết thanh chứa kháng thể dùng để phòng bệnh, chữa bệnh cho người	– Viện Kiểm định quốc gia vac xin và sinh phẩm y tế để thẩm định xác nhận sự phù hợp của tiêu chuẩn chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm, tính an toàn và hiệu lực của sản phẩm. – Bộ Y tế.	
Đối với sinh phẩm chẩn đoán Invitro	Bộ Y tế	– Viện Kiểm định quốc gia vac xin và sinh phẩm y tế để thẩm định, xác nhận sự phù hợp của phương pháp kiểm nghiệm và đánh giá hiệu quả chẩn đoán của sản phẩm. – Bộ Y tế.
Đối với thuốc thuộc Danh mục thuốc sản xuất trong nước nộp hồ sơ đăng ký tại Sở Y tế địa phương	Sở Y tế tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương	– Cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc hoặc doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc. – Sở Y tế tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương.

5.4.2. Lập kế hoạch biện pháp áp dụng tiêu chuẩn

– Về trang thiết bị: trong trường hợp tiêu chuẩn yêu cầu trang thiết bị mới để thực hiện thì phải có kế hoạch nhập hay mua các trang thiết bị này. Ví dụ: DDVN đưa phương pháp HPLC vào áp dụng trong các chuyên luận, do vậy cần trang bị máy HPLC cho các Viện kiểm nghiệm, Trung tâm kiểm nghiệm.

– Về hoá chất thuốc thử, chất chuẩn, chất đối chiếu..., phải có đầy đủ theo yêu cầu của tiêu chuẩn để ra.

– Về đội ngũ cán bộ phải được đào tạo để có thể đáp ứng việc thực hiện tiêu chuẩn.

5.4.3. Sản xuất theo tiêu chuẩn

Sử dụng tiêu chuẩn đã được duyệt để:

- Kiểm tra việc thực hiện quy trình kỹ thuật.
- Kiểm tra nguyên liệu, bán thành phẩm lẫn thành phẩm.

6. QUAN HỆ GIỮA TIÊU CHUẨN – ĐO LƯỜNG – KIỂM TRA

* Về đo lường cũng phải có các văn bản về hiệu chuẩn và kiểm định các dụng cụ, máy móc... Các máy móc dụng cụ phải được tiêu chuẩn hoá.

Nếu như các số liệu của kết quả xây dựng tiêu chuẩn lại được đo lường trên các máy móc dụng cụ chưa được kiểm định và chưa được chuẩn hoá sẽ dẫn đến sự thiếu chính xác của quy trình thử nghiệm. Do vậy phải chắc chắn rằng các số liệu này đã được đo trên các máy móc, dụng cụ đảm bảo đã được chuẩn hoá.

Ví dụ: Việc xác định bước sóng hấp thụ cực đại của một được chất được tiến hành trên một máy quang phổ UV-Vis sử dụng đã lâu. Máy này bị lệch đi $\Delta\lambda = + 3$ nm. Vậy khi theo số liệu này sẽ luôn mắc phải sai số là -3 nm. Ví dụ: để 278 nm thực ra chất có hấp thụ ở 275 nm. Khi không đo đúng ở cực đại như yêu cầu sẽ lại mắc thêm sự không đảm bảo về độ chính xác như mong muốn.

* Việc đo lường bằng các dụng cụ máy móc đã được chuẩn hoá cũng giúp phát hiện những sai sót của quy trình có trong tiêu chuẩn.

Ví dụ: Việc định lượng một hoạt chất trong một chế phẩm được đo trên máy đo kém nhạy sẽ thu được kết quả với độ lệch chuẩn SD nhỏ và ta coi là quy trình có độ chính xác cao, nhưng khi kiểm tra lại trên máy có độ nhạy cao sẽ cho SD lớn hơn khi xây dựng.

Ngược lại, một quy trình thử nghiệm của một tiêu chuẩn đã được xây dựng trên các máy móc và dụng cụ đã được chuẩn hoá, khi áp dụng cụ thể trên các máy móc và dụng cụ thí nghiệm lại không thấy đạt được độ lệch chuẩn hay sai số tương đối như quy định thì phải xem xét các dụng cụ và máy móc đang sử dụng có đảm bảo độ chính xác, hoặc đã được chuẩn hoá hay không.

Do vậy giữa Đo lường – Kiểm tra – Tiêu chuẩn tuy từng mặt có chức năng riêng nhưng cả ba mặt phải kết hợp chặt chẽ để đáp ứng yêu cầu cuối cùng là: *Đảm bảo chất lượng.*

7. KIỂM TRA ÁP DỤNG TIÊU CHUẨN

7.1. Mục đích

Việc kiểm tra áp dụng tiêu chuẩn là nhằm ngăn chặn không cho đưa sản phẩm không đạt tiêu chuẩn ra sử dụng. Cần kiểm tra việc áp dụng tiêu chuẩn để phát hiện nguyên nhân vi phạm và có biện pháp khắc phục đồng thời phát hiện những thiếu sót của nội dung tiêu chuẩn để sửa đổi.

7.2. Quy định về áp dụng tiêu chuẩn chất lượng trong kiểm nghiệm thuốc (Điều 21)

Việc kiểm nghiệm thuốc phải tiến hành theo đúng tiêu chuẩn chất lượng thuốc của cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu đã đăng ký, xin phép lưu hành và được Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) chấp nhận.

Trường hợp áp dụng phương pháp khác không theo phương pháp trong tiêu chuẩn đã đăng ký thì phải được sự chấp thuận của Bộ Y tế. Bộ Y tế giao cho Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh thẩm định và quyết định chấp nhận phương pháp áp dụng.

Trường hợp có nghi ngờ về thành phần hoặc chất lượng thuốc, cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc được áp dụng các phương pháp khác với các phương pháp trong tiêu chuẩn đã đăng ký để kiểm tra và đưa ra kết quả kiểm nghiệm chất lượng thuốc.

Người đứng đầu các cơ sở kiểm nghiệm thuốc phải chịu trách nhiệm về kết quả kiểm nghiệm thuốc của cơ sở mình trước pháp luật.

7.3. Thời điểm kiểm tra

Công việc này thường được tiến hành một cách định kỳ ở hệ thống kiểm tra Nhà nước: Viện kiểm nghiệm Trung ương, Viện kiểm nghiệm Thành phố, Trung tâm kiểm nghiệm. Còn ở các cơ sở kiểm tra là việc làm thường xuyên.

7.4. Nội dung kiểm tra

Kiểm tra cơ sở vật chất của cơ quan làm công tác kiểm nghiệm: tài liệu kỹ thuật, dụng cụ đo lường, hoá chất thuốc thử, máy móc,...

Kiểm tra chế phẩm: bán thành phẩm, thành phẩm.

7.5. Hình thức kiểm tra

7.5.1. Trong quá trình sản xuất

Kiểm tra quá trình sản xuất: trong một quá trình sản xuất có nhiều công đoạn, tất cả các công đoạn này đều phải được lấy mẫu để kiểm tra, từ khi còn là nguyên phụ liệu ban đầu cho đến khi ra thành phẩm và sản phẩm cuối cùng. Việc kiểm tra này giúp phát hiện sai sót của từng công đoạn một để xử lý kịp thời, không cho bán thành phẩm không đạt chất lượng chuyển từ khâu nọ sang khâu kia.

Việc kiểm tra được tiến hành với 100% lô sản xuất tại cơ sở.

Kiểm tra theo chu kỳ trong một quy trình sản xuất của một lô, ví dụ: cứ sau một khoảng thời gian nào đó lại kiểm tra độ đồng đều về khối lượng của viên nén.

Làm thẻ kiểm tra hay biển kiểm tra để tiện cho việc theo dõi qua các công đoạn sản xuất.

7.5.2. Kiểm tra thu nhận sản phẩm

Các hình thức kiểm tra thu nhận sản phẩm thường là tiến hành giữa bên giao hàng và bên nhận hàng. Hai bên thống nhất về tỷ lệ kiểm tra cũng như tỷ lệ hư hỏng cho phép. Việc kiểm tra này không nhất thiết phải làm toàn bộ các chỉ tiêu mà thường chú trọng vào định tính và định lượng. Việc định lượng sẽ xác định được hàm lượng trung bình $\bar{X}$ và độ lệch chuẩn SD để quyết định việc nhận hay không nhận lô hàng.

8. LƯU TRỮ TIÊU CHUẨN

Bộ phận lưu trữ tiêu chuẩn của một phòng kiểm nghiệm có trách nhiệm cập nhật và lưu giữ tất cả các tiêu chuẩn chất lượng cần thiết cho công tác kiểm nghiệm, gồm có:

- Dược điển Việt Nam và các Dược điển nước ngoài, kể cả phụ lục, bản bổ sung và bản hiệu đính.

- Tiêu chuẩn chất lượng không có trong Dược điển, đối với những thuốc được kiểm nghiệm dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Các phương pháp kiểm nghiệm không có trong dược điển do phòng kiểm nghiệm nghiên cứu, ban hành.

Mỗi tiêu chuẩn cần được đánh số và ghi ngày để dễ dàng nhận ra bản mới nhất. Các bản gốc của tiêu chuẩn phải ghi ngày được duyệt bởi cấp trên hay trưởng đơn vị và có ghi chú về tình trạng của tiêu chuẩn. Tất cả những thay đổi hay hiệu đính phải được ghi vào bản gốc với tên của người hiệu đính và ngày tháng.

Các bản tiêu chuẩn gốc phải được lưu giữ tại bộ phận lưu trữ tiêu chuẩn. Chỉ dùng các bản sao cho phòng kiểm nghiệm. Các bản sao phải bảo đảm tính chính xác như bản gốc.

9. SỬA ĐỔI TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn dù đã được xây dựng thận trọng và chính xác, cũng chỉ có giá trị trong một giai đoạn nhất định. Khi trình độ sản xuất phát triển tiêu chuẩn không còn phù hợp nữa. Vì vậy phải theo dõi việc áp dụng và sửa đổi bổ sung thêm cho ngày càng phù hợp và hoàn chỉnh.

9.1. Thủ tục quy định

Việc sửa đổi tiêu chuẩn cơ sở phải được tiến hành đúng thủ tục đã được quy định.

“Tiêu chuẩn các cấp về thuốc phải được xem xét, bổ sung, sửa đổi trong thời hạn 5 năm một lần cho phù hợp với sự tiến bộ của kỹ thuật sản xuất và phân tích kiểm nghiệm thuốc trong nước và trên thế giới.”

Việc sửa đổi tiêu chuẩn chất lượng thuốc phải được tiến hành theo trình tự, thủ tục đã được quy định hiện hành về đăng ký thuốc.

Các tiêu chuẩn chất lượng dùng trong phòng kiểm nghiệm thường dựa vào các chuyên luận của Dược điển Việt Nam hiện hành, Dược điển các nước được Bộ Y tế Việt Nam công nhận và các tiêu chuẩn cơ sở. Các tiêu chuẩn theo Dược điển có thể được thay đổi, bổ sung trong lần xuất bản mới hay được thông báo bởi Hội đồng Dược điển. Riêng các tiêu chuẩn cơ sở muốn sửa đổi phải được sự chấp thuận của cơ quan kiểm nghiệm Nhà nước và Cục Quản lý Dược – Bộ Y tế (Mục 6.1).

9.2. Nội dung cần được xem xét bổ sung

– Phát hiện những sai sót về kỹ thuật và thực tế của cả mức chỉ tiêu lẫn phương pháp thử.

– Phát hiện sự không phù hợp hay lạc hậu của tiêu chuẩn so với trình độ hiện hành. Khi xây dựng tiêu chuẩn thường căn cứ vào trang thiết bị hiện có của đơn vị. Nếu đơn vị được trang bị những máy móc mới và hiện đại hơn thì có thể áp dụng các phương pháp nhanh chóng và chính xác hơn.

Ví dụ: Việc định lượng một hỗn hợp các vitamin trước đây thường phải tiến hành với từng vitamin riêng biệt và đòi hỏi thời gian dài hai ba ngày, nay với HPLC có thể cùng một lúc xác định cả định tính lẫn định lượng nhiều vitamin như C, B₁, B₆, B₂, PP, B₁₂... do vậy nên đưa phương pháp HPLC vào việc xác định các Multivitamin.

Việc biên soạn, bổ sung phải đúng thủ tục như khi xây dựng mới. Trong khi xem xét lại không được tùy tiện thay đổi tiêu chuẩn. Muốn thay đổi phải được sự đồng ý của cơ quan ban hành tiêu chuẩn.

10. VÍ DỤ VỀ VIỆC XÂY DỰNG TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

TIÊU CHUẨN cơ sở nhóm R		
Bộ Y tế	Viên bao tan trong ruột	Số tiêu chuẩn: 08.B.073.07
Liên hiệp các XNDVN	DICLOFENAC	Có hiệu lực từ: tháng 5/2007
Xí nghiệp DPTW X	50 mg	

Ban hành theo Quyết định số ... ngày ... thángnăm....

1. Yêu cầu chất lượng

1.1. Công thức pha chế cho 1 viên:

Diclofenac sodium: năm mươi miligam (50 mg).

Tá dược: vừa đủ 1 viên.

1.2. Nguyên, phụ liệu

Diclofenac sodium: đạt tiêu chuẩn Dược điển Anh 2010.

Tá dược: đạt loại dược dụng.

1.3. Chất lượng thành phẩm

1.3.1. Hình thức: viên bao tròn đẹp, màu nâu cam, đồng nhất, cạnh viên lành lặn.

1.3.2. Độ đồng đều khối lượng: $\pm 10\%$

1.3.3. Độ tan rã:

* Không dưới 2 giờ trong dịch dạ dày.

* Không quá 60 phút trong dịch ruột.

1.3.4. Độ hoà tan: không ít hơn 80% lượng diclofenac so với lượng ghi trên nhãn được hoà tan trong 60 phút.

1.3.5. Định tính: phải có phổ IR của mẫu thử hoàn toàn phù hợp với chuẩn diclofenac sodium (RS 096) chuẩn.

1.3.6. Tạp chất liên quan: phải đáp ứng theo quy định như chuyên luận diclofenac sodium.

1.3.7. Định lượng: Hàm lượng diclofenac phải đạt từ 45 – 55 mg $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ tính theo khối lượng trung bình của viên.

2. Phương pháp thử

2.1. Hình thức: thử bằng cảm quan, viên bao phải đạt những yêu cầu đã nêu.

2.2. Độ đồng đều khối lượng: thử theo Dược điển Việt Nam IV (Phụ lục 11.3 trang PL – 221).

2.3. Độ tan rã: thử theo BP 2010 [45]

2.3.1. Thuốc thử:

– Dịch dạ dày: Hoà tan 2 g NaCl vào 500 ml nước. Thêm 7 ml dung dịch HCl đậm đặc và thêm nước vừa đủ 1000 ml chỉnh pH dung dịch về $1,2 \pm 0,1$.

– Dịch ruột: Hoà tan 6,8 g KH_2PO_4 vào 250 ml nước. Khuấy cho tan, thêm 190 ml dung dịch NaOH 0,2 N và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Chỉnh pH dung dịch về $7,5 \pm 0,1$.

2.3.2. Cách thử:

– Lần thứ I: Thử với 6 viên trong dịch dạ dày trên máy thử độ rã ERWEKA ở nhiệt độ $37^\circ C \pm 2^\circ C$. Tất cả các viên không được tan rã trong vòng 2 giờ.

– Lần thứ II: Lấy 6 viên này ra và thử trong dịch ruột cũng bằng máy thử trên ở nhiệt độ $37^\circ C \pm 2^\circ C$. Tất cả các viên phải tan rã hoàn toàn trong vòng 60 phút. Nếu có một viên không đạt thì phải thử lại với 6 viên khác và tất cả các viên phải đạt độ rã.

2.4. Độ hoà tan: thử theo Dược điển Việt Nam IV (Phụ lục 11.4 trang PL – 223)

2.4.1. Thiết bị: Dùng máy thử độ hoà tan có cánh khuấy.

2.4.2. Thuốc thử: Dung dịch đệm phosphat có pH = $6,8 \pm 0,1$.

2.4.3. Cách thử:

- Thể tích dung dịch đệm pH = 6,8: 900 ml.
- Tốc độ quay của cánh quạt: 100 vòng /phút.
- Dung dịch thử: Sau 60 phút, hút chính xác 5 ml dung dịch thử cho vào bình định mức 50 ml và làm đầy đến gần cũng bằng dung dịch đệm trên.
- Tiến hành thử với 6 viên.
- Dung dịch chuẩn đối chiếu: Cân chính xác khoảng 25 mg Diclofenac sodium cho vào bình định mức 100 ml, hoà tan và làm đầy đến gần bằng dung dịch đệm pH = 6,8. Hút chính xác 5 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml. Hoà loãng và làm đầy đến gần cũng bằng dung dịch đệm pH = 6,8 (được dung dịch có nồng độ 10 µg/ ml).
- Xác định hàm lượng bằng phương pháp đo độ hấp thụ của cả dung dịch thử lẫn dung dịch chuẩn so với mẫu trắng là dung dịch đệm pH = 6,8 trên máy đo quang phổ UV-vis ở bước sóng 275 nm.

– Kết quả được tính theo công thức sau:

Hàm lượng hoạt chất: $Q_{tn} = (A_t/A_c) \times 100\%$

trong đó A_t : diện tích của dung dịch thử

A_c : diện tích của dung dịch chuẩn

Yêu cầu: $Q_{tn} \geq 80\%$

2.5. Định tính

Cạo bỏ áo viên của 10 viên bao và nghiền thành bột. Thêm 0,5 ml acid acetic băng và 15 ml methanol vào một lượng bột viên đã nghiền có chứa khoảng 0,15 g diclofenac Sodium rồi đem siêu âm. Lắc kỹ 1 phút, lọc và cho dịch lọc vào khoảng 15 ml nước. Lọc rửa dưới áp suất giảm (sử dụng giấy lọc thích hợp là loại Whatman GF/C), rửa bằng nước 4 lần, mỗi lần 5 ml và làm khô ở 105 °C trong từ 2 – 3 giờ. Phổ hồng ngoại của chế phẩm khô, theo phụ lục II A, phải phù hợp với phổ của diclofenac (RS 096) chuẩn.

2.6. Tạp chất liên quan

2.6.1. Hoá chất, thuốc thử:

- Chuẩn đối chiếu diclofenac sodium BPCRS.
- Diclofenac impurity A EPCRS.
- MeOH.
- Điều kiện sắc ký:

a) Cột (25 cm × 4,6 mm) C8 (5 µm);

b) Pha động là hỗn hợp 34 thể tích bằng nhau của dung dịch 0,1% acid orthophosphoric w/v và 0,16% dung dịch sodium dihydrogen orthophosphat w/v, chỉnh đến pH = 2,5 và 66 thể tích methanol; tốc độ dòng 1 ml/phút.

c) Phát hiện ở bước sóng 254 nm.

Thực hiện bằng phương pháp HPLC, phụ lục III D và sử dụng các dung dịch sau.

– Dung dịch (1): cân một lượng bột viên có chứa khoảng 50 mg diclofenac Sodium cho vào 70 ml pha động lắc trong 30 phút bằng siêu âm, thêm pha động vừa đủ 100 ml, trộn, ly tâm một thể tích ước chừng và lọc phần nổi bên trên bằng lọc 0,45 μm .

– Dung dịch (2): hoà loãng 1 thể tích dung dịch (1) đến 100 thể tích bằng pha động và hoà loãng 1 thể tích dung dịch này đến 5 thể tích bằng pha động.

– Dung dịch (3) chứa 0,0005% w/v diclofenac sodium BPCRS và 0,0005% w/v tạp diclofenac A EPCRS pha trong pha động.

Bơm dung dịch (3): Ghi nhận sắc ký đồ trong các điều kiện đã mô tả với thời gian lưu khoảng 25 phút đối với diclofenac và khoảng 12 phút đối với tạp diclofenac A. Tiếp tục sắc ký thêm khoảng 1,5 lần thời gian lưu của diclofenac. Thử nghiệm này không được đánh giá trừ khi trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch (3), yếu tố phân giải (resolution factor) giữa các đỉnh tương ứng với diclofenac và tạp diclofenac A (diclofenac impurity A) ít nhất là 6,5.

Bơm dung dịch (1) và dung dịch (2): Trên sắc ký đồ thu được với dung dịch (1): diện tích của bất cứ một đỉnh phụ nào cũng không được lớn hơn 0,5% diện tích của đỉnh chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch (2) (0,2%) và tổng diện tích của tất cả các đỉnh phụ cũng không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của đỉnh chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch (2) (0,5%). Bỏ qua bất cứ đỉnh nào có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích của đỉnh chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch (2) (0,05%) và bất cứ đỉnh nào có các thời gian lưu liên quan với đỉnh chính là 0,67 và 0,1.

2.7. Định lượng

2.7.1. Hoá chất, thuốc thử:

– Chuẩn đối chiếu diclofenac sodium BPCRS.

– MeOH.

2.7.2. Tiến hành:

Sử dụng các điều kiện sắc ký mô tả trong phần tạp chất liên quan.

Thực hiện bằng phương pháp HPLC, phụ lục III D bằng cách dùng các dung dịch sau:

– Dung dịch (1) cân một lượng bột thuốc tương đương 10 viên cho vào 700 ml MeOH lắc trong 30 phút bằng siêu âm, thêm pha động vừa đủ 1000 ml, trộn, ly tâm một thể tích ước chừng và lọc phần nổi bên trên bằng lọc 0,45 μm . Pha loãng dịch lọc bằng pha động sao cho có được dung dịch chứa khoảng 0,002% w/v diclofenac Sodium.

- Dung dịch (2) chứa 0,005% w/v diclofenac sodium BPCRS pha trong pha động.
- Dung dịch (3) chứa 0,005% w/v diclofenac sodium BPCRS và 0,0005% w/v tạp diclofenac A EPCRS pha trong pha động.

Kết quả định lượng không được đánh giá trừ khi trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch (3), yếu tố phân giải giữa các đỉnh tương ứng với diclofenac và tạp diclofenac A (diclofenac impurity A) ít nhất là 6,5.

Tính hàm lượng của $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ trong viên thu được từ sắc ký đồ và từ hàm lượng của $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ trong diclofenac sodium BPCRS đã có được.

Hàm lượng diclofenac sodium tính theo khối lượng trung bình của viên.

3. Đóng gói – Ghi nhãn – Bảo quản

3.1. Đóng gói: vỉ bấm 10 viên.

3.2. Nhãn: rõ ràng, đúng quy cách.

3.3. Bảo quản: nơi khô mát.

Người viết tiêu chuẩn

Trưởng phòng KCS

Ngày... tháng... năm ...

DUYỆT

Giám đốc

4. Bản thuyết minh tiêu chuẩn

Viên bao tan trong ruột diclofenac (Gastro-resistant Diclofenac Tablets).

A. Tài liệu tham khảo

1. Dược điển Việt Nam IV (tham khảo về phép thử độ đồng đều về khối lượng. (Phụ lục 11.3 trang PL – 221), độ hoà tan (Phụ lục 11.4 trang PL – 223), định tính (trang 224).
2. Dược điển Anh 2010 (tham khảo về độ rã, định tính, tạp chất liên quan và định lượng).
3. Dược điển châu Âu EP 2009 (Ph Eur monograph 1002) (tham khảo về tiêu chuẩn nguyên liệu).

B. Phần định lượng

1. Xác định tính tương thích của hệ thống

Bằng cách bơm ít nhất 6 lần của 1 mẫu chuẩn. Tính RSD% của tất cả các thông số như thời gian lưu, diện tích đỉnh, chiều cao đỉnh, số đĩa lý thuyết (N), hệ số phân giải (Rs); hệ số bất đối (T); hệ số dung lượng (k')... Tất cả các kết quả phải nằm trong khoảng cho phép và đều cho $RSD\% \leq 2\%$.

2. Thẩm định quy trình phân tích

2.1. Độ chính xác (Precision)

* Tiến hành với ít nhất 6 mẫu thử song song trong cùng điều kiện về chất chuẩn, dung môi, dụng cụ và máy sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Kết quả thu được ở bảng sau:

Bảng 1. Kết quả khảo sát độ chính xác của mẫu thử

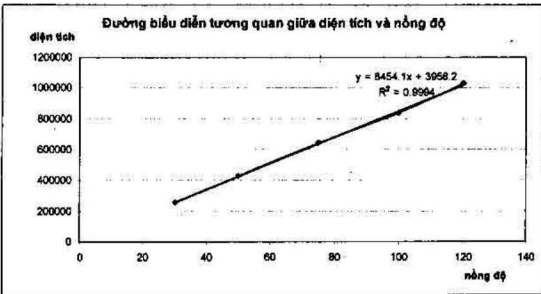
Lần thử	Hàm lượng (%)	Lần thử	Hàm lượng (%)	Thống kê
1	100,94	6	100,14	Số lần đo: 10
2	98,93	7	100,94	Độ lệch chuẩn SD: 0,8023
3	98,93	8	100,14	Mức tin cậy (95,0%) $e = \pm 0,574$
4	99,42	9	100,38	CV% = RSD% = 0,8023
5	100,94	10	99,42	Đạt độ chính xác vì RSD% ≤ 2
Hàm lượng trung bình		100,018		

Hàm lượng (%): hàm lượng phần trăm so với hàm lượng ghi trên nhãn.

2.2. Tính tuyến tính (Linearity)

Bảng 2. Kết quả khảo sát tính tuyến tính của mẫu đối chiếu

Nồng độ ($\mu\text{g/ml}$)	Diện tích đỉnh
30	257500
50	427630
75	642350
100	836600
120	1026000



Đường biểu diễn tương quan giữa diện tích và nồng độ

$y = 8454.1x + 3058.2$
 $R^2 = 0.9994$

Từ dung dịch chuẩn đối chiếu, pha các dung dịch có nồng độ khác nhau rồi đem đo diện tích trên máy HPLC, phát hiện ở bước sóng 254 nm. Kết quả thu được theo bảng 2.

Như vậy tương quan giữa diện tích A và nồng độ C là hoàn toàn tuyến tính ($R^2 = 0,9994$). Khoảng nồng độ tuyến tính là $[30 \mu\text{g/ml} - 120 \mu\text{g/ml}]$.

2.3. Độ đúng (Accuracy)

Bảng 3. Kết quả khảo sát độ đúng của mẫu thử thêm đối chiếu

Tỷ lệ chuẩn thêm vào (%)	Mẫu thử ($\mu\text{g/ml}$)	Thêm chuẩn ($\mu\text{g/ml}$)	Tìm thấy ($\mu\text{g/ml}$)	Tỷ lệ hồi phục (%)
80	50	40	89,55	99,50
100	50	50	100	100,00
120	50	60	109,67	99,7
TB				99,6

* Phương pháp thử: lần lượt cho thêm một lượng dung dịch chuẩn gốc vào dung dịch thử để cho dung dịch đem thử độ đúng bao gồm: chất thử + chất chuẩn. Chuẩn bị ba mẫu sao cho nồng độ chất thử không đổi và nồng độ chất chuẩn thêm vào lần lượt bằng 90%, 100%, 110% (hay 80%, 100%, 120%) nồng độ chất thử. Mỗi nồng độ được thực hiện 3 lần và đem đo độ hấp thụ và tính kết quả. Kết quả thu được phải đem trừ đi nồng độ của mẫu thử ban đầu còn lại là nồng độ tìm thấy của chất chuẩn cho thêm vào.

Khảo sát độ đúng có tỷ lệ hồi phục trung bình là 99,6%. Khoảng cho phép của các được diễn là 98% – 102%.

Nhận xét: Quy trình thử nghiệm định lượng diclofenac sodium bằng phương pháp HPLC đạt:

* Độ chính xác với $P = 0,95$ có $SD = 0,8023$ và sai số tương đối là $\pm 0,57\%$.

* Độ đúng: 99,6%.

* Ở khoảng nồng độ tuyến tính là $30 \mu\text{g/ml} - 120 \mu\text{g/ml}$ có $r^2 = 0,9994$.

Quy trình phân tích đạt tất cả các yêu cầu thẩm định. Do vậy có thể sử dụng các điều kiện của quy trình để tiến hành định lượng diclofenac sodium.

11. KẾT LUẬN

Tiêu chuẩn có thể được coi là phần cốt lõi của công tác kiểm nghiệm. Đây là văn bản pháp lý, căn cứ vào văn bản này để tiến hành kiểm tra chất lượng của một lô thuốc. Đây cũng là cơ sở để quyết định xem lô thuốc có đạt hay không đạt để có được phép đưa vào lưu hành hay không. Do vậy, từ việc xây dựng cho đến việc áp dụng và kiểm tra áp dụng đều phải được tiến hành một cách thận trọng và nghiêm túc nhằm mục đích cuối cùng là “Đảm bảo cho người sử dụng có được thuốc tốt”.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc đã được Bộ Y tế cho phép lưu hành có giá trị như bản cam kết của cơ sở kinh doanh, pha chế đối với chất lượng của thuốc được sản xuất, pha chế, lưu hành và sử dụng; là căn cứ để cơ quan quản lý, cơ quan kiểm tra chất lượng thuốc xác định và kết luận về chất lượng thuốc trong quá trình sản xuất, lưu hành và sử dụng.

Trong quá trình quản lý sản xuất, lưu hành thuốc, cơ sở kinh doanh có thể áp dụng tiêu chuẩn chất lượng nội bộ, bao gồm tiêu chuẩn chất lượng thuốc đã được Bộ Y tế xem xét và các chỉ tiêu chất lượng bổ sung khác.

Từ khoá

Tiêu chuẩn cơ sở; Chất lượng sản phẩm; Quy trình phân tích; Tiêu chuẩn hoá; Phương pháp thử; Mức chỉ tiêu; Yêu cầu chất lượng; Quy trình thử nghiệm; Tiêu chuẩn quốc gia.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Tiêu chuẩn là gì ? Quy chuẩn kỹ thuật ? Phân biệt sự khác nhau của Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật.
2. Thế nào là đánh giá sự phù hợp ?
3. Nêu các tiêu chuẩn chất lượng (TCCL) thuốc.
4. Các cấp tiêu chuẩn về thuốc của quốc gia Việt Nam ?
5. Cơ quan biên soạn, ban hành tiêu chuẩn thuốc của quốc gia Việt Nam ?
6. Nội dung chính của một tiêu chuẩn cơ sở ?
7. Nêu rõ số lô thử nghiệm cần phải thực hiện khi muốn xây dựng TCCS ?
8. Mức chỉ tiêu là gì ? Làm thế nào để xây dựng mức chỉ tiêu của yêu cầu chất lượng ?
9. Nêu điều kiện áp dụng tiêu chuẩn và ý nghĩa.
10. Tiêu chuẩn đã được các cơ quan xét duyệt rồi có thể bổ sung hay sửa đổi không ? Thời hạn cho phép để áp dụng tiêu chuẩn ?
11. Hình thức để kiểm tra áp dụng tiêu chuẩn ?
12. Hãy viết các chỉ tiêu cần thiết một tiêu chuẩn cơ sở cho dạng thuốc viên nén ?

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. (Mục 22 trong Chương 1 của Luật Dược 34/2005/QH11 ban hành ngày 14 – 6 – 2005 định nghĩa)..... thuốc bao gồm các quy định về chỉ tiêu, yêu cầu kỹ thuật, phương pháp kiểm nghiệm, bao gói, ghi nhãn, vận chuyển, bảo quản và các yêu cầu khác có liên quan đến chất lượng thuốc.
A. Tiêu chuẩn chất lượng.
B. Chất lượng sản phẩm.
C. Chất lượng thành phẩm.
D. Chỉ tiêu kiểm nghiệm.

2. Tiêu chuẩn quốc gia (của Việt Nam) về chất lượng thuốc và các phương pháp kiểm nghiệm thuốc được quy định tại
 - A. Dược thư Việt Nam.
 - B. Dược điển quốc tế.
 - C. Dược điển Việt Nam.
 - D. Dược điển Anh và Dược điển Mỹ.
3. Tiêu chuẩn cơ sở do...(X)..... xây dựng và công bố. Tiêu chuẩn cơ sở không được(Y).... tiêu chuẩn quốc gia về chất lượng thuốc.
 - A. (X) cơ sở sản xuất thuốc (Y) cao hơn
 - B. (X) nhà nước (Y) thấp hơn
 - C. (X) doanh nghiệp tư nhân (Y) thấp hơn
 - D. (X) cơ sở sản xuất thuốc (Y) thấp hơn
4. Việc kiểm nghiệm thuốc phải tiến hành theo đúng tiêu chuẩn chất lượng thuốc của cơ sở sản xuất đã đăng ký. Trường hợp áp dụng phương pháp khác không theo phương pháp trong tiêu chuẩn đã đăng ký thì phải được sự chấp thuận của
 - A. Cục quản lý Dược
 - B. Bộ Y tế
 - C. Viện trưởng Viện Kiểm nghiệm
 - D. Giám đốc Trung tâm Kiểm nghiệm
5. Tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam do thực hiện việc biên soạn theo kế hoạch tiêu chuẩn hoá của Bộ Y tế và định kỳ rà soát, bổ sung, sửa đổi
 - A. Các xí nghiệp, công ty Dược
 - B. Các trường Đại học Dược
 - C. Hội đồng Dược điển
 - D. Cục Quản lý Dược Việt Nam
6. Các đơn vị sản xuất đạt tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” (GMP) được quyền gửi bản Tiêu chuẩn cơ sở và Phiếu kiểm nghiệm trực tiếp đến để xét duyệt.
 - A. Bộ Y tế
 - B. Chính phủ
 - C. Cục Quản lý Dược Việt Nam
 - D. Giám đốc Trung tâm Kiểm nghiệm
7. Tiêu chuẩn các thuốc nước ngoài xin đăng ký nhập vào Việt Nam phải được xem xét trong quá trình xét đăng ký thuốc tại Viện Kiểm nghiệm Trung ương hay thành phố nhằm.....

- A. Loại bỏ những thuốc không có bán tại Việt Nam.
 - B. Không sử dụng những phương pháp kiểm nghiệm không phù hợp.
 - C. Kiểm nghiệm các thuốc chưa được sản xuất tại Việt Nam.
 - D. Loại bỏ những thuốc có tiêu chuẩn thấp hoặc phương pháp kiểm nghiệm không phù hợp.
8. Số tiêu chuẩn cấu thành bởi 4 phần là:
- A. Mã tiêu chuẩn, hình thức kinh doanh, số thứ tự của tiêu chuẩn, năm ban hành tiêu chuẩn.
 - B. Mã tiêu chuẩn, hình thức sở hữu, số thứ tự của tiêu chuẩn, năm kết thúc hồ sơ tiêu chuẩn.
 - C. Mã tiêu chuẩn, hình thức sở hữu, số thứ tự của tiêu chuẩn, năm ban hành tiêu chuẩn.
 - D. Mã tiêu chuẩn, hình thức sở hữu, số thứ tự của tiêu chuẩn, năm bắt đầu thực hiện.
9. Cơ sở để xây dựng các mức chỉ tiêu. Trường hợp không có quy định trong các văn bản pháp quy: việc xây dựng căn cứ vào các số liệu thực nghiệm của..... Tiến hành xử lý các số liệu này rồi đưa ra số liệu cho phù hợp.
- A. Nhiều nhất 3 lô sản xuất thử.
 - B. Ít nhất 6 lô sản xuất thử.
 - C. Ít nhất 3 lô sản xuất thử.
 - D. Nhiều nhất 3 lô sản xuất thử.
10. là sự mô tả một cách chi tiết toàn bộ quá trình nhằm thực hiện một chỉ tiêu trong tiêu chuẩn để đạt được kết quả như mong muốn.
- A. Quy trình thử nghiệm (test procedure)
 - B. Quy trình phân tích (analytical procedure)
 - C. Phương pháp thử
 - D. Tất cả các câu trả lời trên đều đúng.

GLP VÀ ISO/IEC 17025

(Good Laboratory Practices; International Organization for Standardization)

MỤC TIÊU

1. *Nêu được mục đích của việc thực hành tốt các nguyên tắc kiểm nghiệm thuốc.*
2. *Nêu 10 nguyên tắc của GLP.*
3. *Trình bày được hệ thống chất lượng và hoạt động chất lượng khi thực hiện để đạt ISO.*
4. *Nêu ý nghĩa của hệ thống chất lượng ISO 9001:2000.*
5. *Nêu ý nghĩa của hệ thống chất lượng ISO/IEC 17025.*
6. *Nêu mối liên quan giữa 10 nguyên tắc của GLP và yêu cầu thực hiện ISO/IEC 17025.*

A. GLP

1. MỤC ĐÍCH CỦA NGUYÊN TẮC GLP

Việc thực hành tốt các nguyên tắc kiểm nghiệm thuốc nhằm nâng cao tính hiệu quả của hệ thống các phòng kiểm nghiệm thuốc trên cả hai mặt quản lý nghiệp vụ và quản lý kỹ thuật, kể cả khu vực quản lý nhà nước và doanh nghiệp, nhằm đảm bảo tính khách quan, trung thực và chính xác trong việc đánh giá chất lượng thuốc.

Nguyên tắc GLP “Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc” được áp dụng cho các phòng kiểm nghiệm của Nhà nước và của các doanh nghiệp, kể cả các doanh nghiệp có vốn đầu tư nước ngoài, các phòng kiểm nghiệm tư nhân hay phòng kiểm nghiệm độc lập [2], [5], [13], [21].

2. MỘT SỐ THUẬT NGỮ TRONG GLP [13]

– Đơn vị kiểm nghiệm: là một bộ phận của phòng kiểm nghiệm thuốc được chuyên môn hoá để thực hiện các phân tích theo một kỹ thuật chung, ví dụ phân tích lý, hoá, vi sinh...

– Hệ thống chất lượng: là một hệ thống bao gồm: chính sách, mục tiêu, cơ cấu tổ chức, chức năng nhiệm vụ, quy trình và nguồn lực cần thiết để đảm bảo chất lượng hoạt động của một đơn vị. Hệ thống chất lượng được xây dựng để đáp ứng yêu cầu quản lý chất lượng nội bộ của một tổ chức, bao gồm luôn cả các mối quan hệ với khách hàng.

– Hệ thống phân tích: là một thiết bị hoặc một tập hợp hoàn chỉnh các thiết bị được dùng để tiến hành các phân tích trên một mẫu.

– Quy trình thao tác chuẩn: là các hướng dẫn chi tiết có tính chất pháp lý cho việc thực hiện các bước của một thao tác, một công việc hay một quá trình khi kiểm nghiệm thuốc.

3. NGUYÊN TẮC THỰC HÀNH TỐT PHÒNG KIỂM NGHIỆM THUỐC [2]

3.1. Tổ chức và nhân sự

3.1.1. Tổ chức (Organization)

Một phòng kiểm nghiệm thuốc thường được chia làm nhiều đơn vị kiểm nghiệm hoặc các bộ phận được chuyên môn hoá dựa trên kỹ thuật kiểm nghiệm (ví dụ: Hoá lý, Vật lý, Vi sinh vật...) hoặc chia theo các đối tượng là sản phẩm được kiểm nghiệm (ví dụ: kháng sinh, vitamin, dược liệu...).

Đôi khi phòng kiểm nghiệm còn có các đơn vị kiểm nghiệm chuyên biệt để phục vụ các yêu cầu như thử độ vô trùng, thử chỉ nhiệt tố, đo lường vật lý đặc biệt...

Ngoài các đơn vị kiểm nghiệm (hay còn gọi là các phòng chuyên môn), mỗi phòng kiểm nghiệm còn phải có bộ phận đăng ký mẫu và bộ phận lưu trữ hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng.

Một số đơn vị hậu cần để phục vụ cho việc cung ứng trang thiết bị, vật tư, hoá chất, dụng cụ và sức vật thử nghiệm.

Chức năng nhiệm vụ của mỗi đơn vị kiểm nghiệm cần phải được xây dựng và được người có thẩm quyền ban hành chính thức.

3.1.2. Nhân sự (Personnel)

a) Phòng kiểm nghiệm

Phải có đủ nhân viên được đào tạo thích hợp, có chuyên môn và kinh nghiệm để hoàn thành công việc được giao. Các nhân viên không được làm thêm những công việc có mâu thuẫn với công tác kiểm nghiệm.

b) Yêu cầu trình độ chuyên môn

– Trưởng phòng kiểm nghiệm và trưởng các bộ phận phải có trình độ đại học hoặc sau đại học, có kinh nghiệm trong lĩnh vực phân tích kiểm nghiệm và lĩnh vực kiểm tra, quản lý chất lượng thuốc.

– Kiểm nghiệm viên phải có bằng đại học hoặc sau đại học thuộc một ngành chuyên môn thích hợp như dược, hoá phân tích, dược lý, sinh vật, vi sinh vật...

– Kỹ thuật viên trung học phải tốt nghiệp các trường trung học chuyên nghiệp thuộc các ngành phù hợp hoặc được đào tạo về công tác kiểm nghiệm.

– Công nhân kỹ thuật có trình độ sơ học được đào tạo ở một trường dạy nghề hoặc được học tập, kèm cặp tại các đơn vị kiểm nghiệm thuốc ít nhất một năm.

3.2. Hệ thống chất lượng

3.2.1. Hệ thống chất lượng: được đặt ra nhằm đảm bảo hoạt động của phòng kiểm nghiệm tuân theo các nguyên tắc “Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc”.

3.2.2. Phòng kiểm nghiệm phải đề ra các quy định, mục tiêu, phương pháp và các hướng dẫn nhằm đảm bảo chất lượng của các kết quả phân tích. Các tài liệu này phải được phân phát tới từng nhân viên có liên quan, để hiểu và thi hành.

3.2.3. Mỗi phòng kiểm nghiệm phải có một cuốn sổ tay chất lượng gồm có những mục sau:

- a) Tổ chức của phòng kiểm nghiệm.
- b) Các hoạt động chuyên môn và quản lý có liên quan đến chất lượng.
- c) Các quy trình đảm bảo chất lượng chung.
- d) Quy định về việc sử dụng chất đối chiếu.
- e) Thông báo và các biện pháp xử lý khi phát hiện sai lệch trong quá trình thử nghiệm.
- f) Quy trình giải quyết các khiếu nại.
- g) Sơ đồ đường đi của mẫu.
- h) Quy định chất lượng: tiêu chuẩn của công tác kiểm nghiệm, mục đích của hệ thống chất lượng, việc thi hành các quy trình và quy định chất lượng trong công tác kiểm nghiệm.

3.2.4. Hệ thống chất lượng cần được đánh giá định kỳ và có hệ thống để đảm bảo duy trì tính hiệu quả cũng như áp dụng các biện pháp chấn chỉnh khi cần thiết.

3.2.5. Một cơ quan kiểm nghiệm hay một phòng kiểm nghiệm cần có một người làm công tác phụ trách chất lượng, phải có trách nhiệm và quyền hạn xác định nhằm đảm bảo hệ thống chất lượng được thi hành.

3.3. Cơ sở vật chất

3.3.1. Phòng kiểm nghiệm phải được thiết kế phù hợp, đảm bảo đủ chỗ cho trang thiết bị dụng cụ chuyên môn, hồ sơ tài liệu và không gian làm việc cho nhân viên.

3.3.2. Khi bố trí các phòng chuyên môn phải tạo được sự riêng biệt cho các hoạt động kiểm nghiệm khác nhau. Trong một phòng chuyên môn, phải có đủ các khu vực riêng để đảm bảo sự độc lập của các hệ thống phân tích.

3.3.3. Nên có những phòng riêng để bảo quản thuốc thử, chất chuẩn, phụ kiện của thiết bị phòng kiểm nghiệm, phòng để lưu mẫu, khu vực chứa dung môi cháy nổ hoặc các hoá chất độc hại.

3.3.4. Môi trường tiến hành các thử nghiệm phải đảm bảo không làm sai lệch các kết quả hoặc gây ảnh hưởng đến độ chính xác của các phép đo. Phòng kiểm nghiệm phải được bảo vệ tránh các ảnh hưởng quá mức của nhiệt độ, độ ẩm, bụi bặm, tiếng ồn, các rung động và các nhiễu điện từ.

3.4. Thiết bị phân tích và hiệu chỉnh thiết bị phân tích

3.4.1. Phòng kiểm nghiệm phải được trang bị các máy móc, dụng cụ thích hợp cho việc lấy mẫu, phân tích, hiệu chỉnh và xử lý dữ liệu. Các thiết bị phân tích phải phù hợp với phương pháp kiểm nghiệm và phải đáp ứng được yêu cầu kiểm tra chất lượng của đơn vị.

3.4.2. Thiết bị phân tích phải được thiết kế, cấu tạo, điều chỉnh và bảo trì cho phù hợp với các thao tác được thực hiện trên thiết bị đó.

3.4.3. Các thiết bị phân tích tự động và phần mềm kèm theo phải cho kết quả chính xác như yêu cầu và phải đáp ứng được các tiêu chuẩn kỹ thuật liên quan đến thử nghiệm. Các thiết bị này phải được hiệu chỉnh định kỳ để đảm bảo kết quả phân tích không mắc sai số.

3.4.4. Tần số hiệu chỉnh

Nếu thiết bị không có quy định riêng, thì phải thực hiện đúng theo quy định chung. Ví dụ:

- Máy đo pH được chỉnh ít nhất 1 lần/ngày.
- Máy đo điểm nóng chảy: hiệu chỉnh hàng tháng.
- Máy quang phổ hấp thụ tử ngoại: hiệu chỉnh hàng tháng song phải được kiểm tra hàng tuần về độ tin cậy của bước sóng.
- Máy quang phổ hồng ngoại: hiệu chỉnh hàng quý.
- Cân phân tích, máy đo chỉ số khúc xạ và máy quang phổ huỳnh quang: hiệu chỉnh 6 tháng/lần.

3.4.5. Phải có bản hướng dẫn sử dụng các thiết bị phân tích nêu rõ các thao tác cần bản.

3.4.6. Mỗi thiết bị phải có một sổ ghi chép gọi là sổ lý lịch máy.

3.4.7. Tất cả các thiết bị phân tích cần hiệu chỉnh phải được đánh số, dán nhãn, ghi tình trạng hiệu chỉnh và ngày hiệu chỉnh tiếp theo.

3.4.8. Các thiết bị có dấu hiệu hoạt động quá tải vận hành không đúng cách, cho kết quả không đáng tin cậy, hỏng hóc hoặc không đạt tiêu chuẩn kỹ thuật phải được đánh dấu và dán nhãn rõ ràng, không được đưa vào sử dụng mà phải cách ly, chờ sửa chữa cho tới khi kiểm tra lại và kết quả hiệu chỉnh đạt yêu cầu mới được phép sử dụng.

3.5. Thuốc thử và chất đối chiếu

3.5.1. Thuốc thử

a) Thuốc thử là những hoá chất, dung môi hay dung dịch chuẩn độ dùng để tiến hành các thử nghiệm định tính và định lượng, thử tinh khiết... phải có chất lượng phù hợp.

b) Thuốc thử phải được mua từ các nhà sản xuất hay các nhà phân phối có uy tín, tốt nhất là ở dạng đóng gói nhỏ, thích hợp để sử dụng trong phòng kiểm nghiệm.

c) Một số thuốc thử có tính chất độc hại hoặc dễ cháy nổ phải được sử dụng và bảo quản theo một quy chế đặc biệt để đảm bảo an toàn. Các thuốc thử thuộc về chất độc, chất gây nghiện hoặc chất hướng tâm thần phải được dán nhãn rõ ràng, bảo quản trong tủ có khoá và giao cho cán bộ chuyên môn phụ trách dưới sự giám sát của trưởng đơn vị kiểm nghiệm theo các quy chế tương ứng về Quản lý thuốc độc, thuốc gây nghiện và thuốc hướng tâm thần.

d) Việc pha chế thuốc thử phải được giao cho người có trình độ thích hợp, và phải theo các quy trình đã được mô tả trong được diễn hoặc các tài liệu chính thức khác.

e) Thuốc thử sau khi pha phải được dán nhãn đầy đủ với các chi tiết: tên thuốc thử, nồng độ, yếu tố chuẩn hoá (hệ số hiệu chỉnh K), hạn dùng, điều kiện bảo quản, ngày pha chế và tên của người pha chế. Các dung dịch loãng được pha từ các dung dịch gốc đậm đặc cũng cần được dán nhãn ghi tên dung dịch, tên nhà sản xuất, ngày pha chế và tên người pha chế.

f) Phải có sổ ghi thuốc thử đã pha chế gồm có công thức pha, theo tài liệu nào và tên người pha chế. Một số thuốc thử được sử dụng phổ biến nên tập trung cho một đơn vị pha chế để đảm bảo tính đồng nhất của các thuốc thử này. Không nên di chuyển thuốc thử từ đơn vị này sang đơn vị khác trừ khi thuốc thử còn nguyên. Khi di chuyển thuốc thử phải giữ nguyên bao bì ban đầu nếu được. Khi chia nhỏ thuốc thử phải dùng bao bì sạch và dán nhãn với các chi tiết như nhãn ở chai, lọ gốc.

g) Phải định kỳ kiểm tra nồng độ của các dung dịch chuẩn độ và dung dịch ion mẫu. Khi kiểm tra thuốc thử, nếu thấy có hiện tượng vẩn đục, kết tủa hay biến màu... thì không được sử dụng.

h) Nước cất và nước khử khoáng (nước trao đổi ion) phải được coi là một loại thuốc thử. Chúng cần được sản xuất và phân phối sao cho không có sự nhiễm tạp chất cũng như vi khuẩn. Nước phải được kiểm tra ít nhất một lần trong tháng để bảo đảm chất lượng nước đạt tiêu chuẩn được diễn.

i) Khi nhận thuốc thử phải kiểm tra để đảm bảo các chai lọ còn nguyên niêm phong. Các thuốc thử bị nghi ngờ là không còn nguyên vẹn, kém phẩm chất hoặc giả mạo phải kiểm tra lại chất lượng. Nếu các kết quả định tính, định lượng và thử độ tinh khiết đạt thì có thể được chấp nhận sử dụng. Nếu không đạt, phải hủy bỏ.

k) Tất cả các thuốc thử dự trữ nên được tập trung bảo quản tại kho trung tâm. Kho phải có các chai lọ sạch, phễu, thìa (muỗng), nhãn để tiện cho việc phân phối lẻ. Đối với các dung dịch có tính ăn mòn phải có một dụng cụ đặc biệt để phân phối lẻ. Ngoài kho chính nên có các kho phụ dành riêng cho các chất dễ cháy (ether, benzen, ethanol,...), các chất dễ phát nổ (các kim loại natri, kali,...), các acid đậm đặc dễ bay hơi (acid hydrocloric, acid nitric) và các base, hợp chất amin dễ bay hơi (amoniac, DEA, TEA, bromine...).

Khu vực kho phải đặt ở vị trí có thể ngăn ngừa được hoả hoạn và được trang bị các phương tiện phòng cháy, chữa cháy thích hợp. Để đảm bảo an toàn và tránh gây ô nhiễm cho phòng kiểm nghiệm, không nên tồn trữ thuốc thử trong phòng nếu không thực sự cần thiết.

3.5.2. Chất đối chiếu

Các chất đối chiếu dùng trong phòng kiểm nghiệm gồm có chất đối chiếu gốc và các chất đối chiếu thứ cấp được tạo ra trong phòng kiểm nghiệm.

a) Việc quản lý chất đối chiếu phải do một người chịu trách nhiệm chính và phải mở sổ theo dõi ghi lại những thông tin sau: số thứ tự chất đối chiếu, tên chất đối chiếu, nguồn cung cấp, số lô hay mã nhận dạng (nếu có), công dụng chính (chất đối chiếu cho phổ hồng ngoại, chất đối chiếu tạp chất cho sắc ký lớp mỏng, sắc ký lỏng hiệu năng cao...), quy cách đóng gói và điều kiện bảo quản.

b) Ngoài sổ theo dõi chất đối chiếu tất cả các thông tin về đặc tính, thông số kỹ thuật của chất đối chiếu cũng được lưu lại trong một hồ sơ riêng. Đối với các chất đối chiếu thứ cấp được tạo ra tại phòng kiểm nghiệm, hồ sơ phải lưu lại các phương pháp và kết quả phân tích đánh giá chất đối chiếu, cũng như tên người thực hiện các phân tích này.

c) Tất cả các chất đối chiếu phải được bảo quản đúng điều kiện quy định và phải được đánh giá định kỳ theo quy trình đánh giá chất đối chiếu của ASEAN để bảo đảm không bị hư hỏng. Kết quả kiểm tra phải được lưu lại trong sổ theo dõi chất đối chiếu cùng với tên người kiểm tra.

d) Tất cả các loại chất đối chiếu thứ cấp phải được đóng gói theo nguyên tắc đủ để dùng cho một lần kiểm nghiệm nhằm loại trừ yếu tố môi trường ảnh hưởng đến sự ổn định của sản phẩm.

3.5.3. Súc vật thử nghiệm

a) Súc vật thử nghiệm phải được nuôi theo đúng những tiêu chuẩn hiện hành về thuần chủng, thức ăn, phương pháp chăm sóc...

b) Chuồng trại phải đảm bảo đúng tiêu chuẩn hiện hành.

c) Việc đánh giá chất lượng súc vật thử nghiệm phải được thực hiện định kỳ theo những quy trình thao tác chuẩn được ban hành chính thức.

3.6. Tiêu chuẩn chất lượng và phương pháp phân tích

– Các tiêu chuẩn chất lượng dùng trong phòng kiểm nghiệm thường dựa vào các chuyên luận của Dược điển Việt Nam hiện hành, Dược điển các nước được Bộ Y tế Việt Nam công nhận và các tiêu chuẩn cơ sở. Các tiêu chuẩn theo Dược điển có thể được thay đổi, bổ sung trong lần xuất bản mới hay được thông báo bởi Hội đồng Dược điển. Riêng các tiêu chuẩn cơ sở muốn sửa đổi phải được sự chấp thuận của cơ quan kiểm nghiệm Nhà nước và Cục Quản lý Dược – Bộ Y tế.

– Bộ phận lưu trữ tiêu chuẩn của một phòng kiểm nghiệm có trách nhiệm cập nhật và lưu giữ tất cả các tiêu chuẩn chất lượng cần thiết cho công tác kiểm nghiệm, gồm có:

a) Dược điển Việt Nam và các Dược điển nước ngoài, kể cả phụ lục, bản bổ sung và bản hiệu đính.

b) Các tiêu chuẩn chất lượng không có trong Dược điển, đối với những thuốc được kiểm nghiệm dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Các phương pháp kiểm nghiệm không có trong dược điển do phòng kiểm nghiệm nghiên cứu, ban hành.

– Mỗi tiêu chuẩn cần được đánh số và ghi ngày để dễ dàng nhận ra bản mới nhất. Các bản gốc của tiêu chuẩn phải ghi ngày được duyệt bởi cấp trên hay trưởng đơn vị và có ghi chú về tình trạng của tiêu chuẩn. Tất cả những thay đổi hay hiệu đính phải được ghi vào bản gốc với tên của người hiệu đính và ngày tháng.

– Các bản tiêu chuẩn gốc phải được lưu giữ tại bộ phận lưu trữ tiêu chuẩn. Chỉ dùng các bản sao cho phòng kiểm nghiệm. Các bản sao phải bảo đảm tính chính xác như bản gốc.

– Phương pháp phân tích có thể được rút ra từ các tiêu chuẩn quốc gia hay quốc tế, từ các ấn bản khoa học hay do chính phòng kiểm nghiệm nghiên cứu, ứng dụng.

– Việc chọn phương pháp phân tích phụ thuộc vào đặc thù của mỗi phòng kiểm nghiệm. Ngoại trừ các phương pháp đã được quy định trong các Dược điển chính thức, các phương pháp phân tích khác phải được thẩm định về độ tin cậy

và tính chính xác trước khi đưa vào áp dụng chính thức trong phòng kiểm nghiệm. Nếu một phương pháp phân tích được chọn để thay thế một phương pháp có sẵn trong Dược điển, phải chứng minh được phương pháp này là tương đương hoặc ưu việt hơn phương pháp trong Dược điển và phải được Viện Kiểm nghiệm chấp nhận bằng văn bản.

3.7. Mẫu thử

3.7.1. Lấy mẫu

– Lấy mẫu là công đoạn nhằm chọn ra một phần của nguyên liệu hay thành phẩm để kiểm nghiệm. Để có kết luận chắc chắn về chất lượng của nguyên liệu hay thành phẩm muốn kiểm tra, việc lấy mẫu phải được tiến hành một cách khoa học và đúng kỹ thuật.

– Đối tượng lấy mẫu là các nguyên liệu dùng làm thuốc, các dạng thành phẩm bào chế và các sản phẩm được coi là thuốc dùng trong ngành Y tế. Việc lấy mẫu được thực hiện trong các trường hợp tự kiểm tra chất lượng tại các cơ sở sản xuất, trong quá trình bảo quản, lưu thông phân phối thuốc và trong các trường hợp thanh tra, kiểm tra chất lượng thuốc trên thị trường.

– Trường hợp tự kiểm tra chất lượng thuốc của các cơ sở sản xuất, bảo quản kinh doanh phân phối thuốc: Việc lấy mẫu do cán bộ chuyên môn của bộ phận kiểm tra chất lượng tiến hành có sự chứng kiến của cán bộ ở bộ phận được lấy mẫu.

– Trường hợp thanh tra, kiểm tra, giám sát chất lượng thuốc trong sản xuất và lưu thông phân phối:

Việc lấy mẫu được tiến hành theo kế hoạch kiểm tra, giám sát chất lượng thuốc đã được Bộ Y tế và các Sở Y tế quy định, giao cho các cơ quan kiểm tra chất lượng các cấp thực hiện tại các cơ sở. Tuy trường hợp, mỗi loại thuốc cần được lấy mẫu theo một kế hoạch đã định, ưu tiên cho các loại thuốc có tầm quan trọng trong việc điều trị và các thuốc có hiện tượng chất lượng không ổn định.

Việc lấy mẫu cũng được tiến hành trong trường hợp có những thông tin về thuốc kém chất lượng, không an toàn, ít hiệu lực, có sự khiếu nại của người sử dụng và các trường hợp nghi ngờ có lưu hành thuốc giả. Việc lấy mẫu do thanh tra viên, cán bộ của các cơ quan quản lý, kiểm tra chất lượng Nhà nước trực tiếp thực hiện, có sự chứng kiến của cán bộ ở cơ sở được lấy mẫu (xem ở bài 3).

3.7.2. Nhận mẫu

Mẫu và các hồ sơ kèm theo được gửi đến bộ phận đăng ký mẫu. Bộ phận đăng ký mẫu phải kiểm tra mẫu theo các yêu cầu sau:

– Tình trạng niêm phong của mẫu, tình trạng bao bì và nhãn có ghi đầy đủ các thông tin cần thiết như: tên sản phẩm, nơi sản xuất, cỡ mẫu, nồng độ/hàm lượng, số lô, số đăng ký, hạn dùng, điều kiện bảo quản.

– Nếu là mẫu do cơ sở gửi đến phải có phiếu yêu cầu kiểm nghiệm với các chi tiết sau:

(Xem ở bài 3).

3.7.3. Lưu mẫu (xem ở bài 3)

3.8. Thử nghiệm và đánh giá kết quả

3.8.1. Thử nghiệm (xem ở bài 3)

3.8.2. Đánh giá kết quả phân tích (xem ở bài 3)

3.9. Hồ sơ và tài liệu (xem ở bài 3)

3.10. An toàn trong phòng kiểm nghiệm

3.10.1. Các quy định chung

- Không được hút thuốc, ăn uống trong phòng kiểm nghiệm.
- Phòng kiểm nghiệm phải được trang bị các thiết bị như: bình cứu hoả, tủ hút, vòi hoa sen, tủ thuốc cấp cứu,...
- Nhân viên phòng kiểm nghiệm phải biết sử dụng thành thạo tủ hút và các phương tiện phòng cháy, chữa cháy.
- Dây điện, thiết bị điện, tủ lạnh phải được cách điện, nối đất và phòng chống phát sinh tia lửa điện.
- Trong khi làm việc, kiểm nghiệm viên phải mặc áo choàng dùng cho phòng kiểm nghiệm hoặc các trang phục bảo hộ lao động thích hợp khác.
- Tất cả các bình dụng hoá chất phải được dán nhãn và ghi nhãn đặc biệt (ví dụ: “Độc”; “Dễ cháy”; “Ăn mòn”...).
- Kiểm nghiệm viên không được làm việc một mình trong phòng kiểm nghiệm.
- Tất cả nhân viên phòng kiểm nghiệm phải được huấn luyện về cách sơ cứu, cấp cứu và dùng chất giải độc.

3.10.2. Các phương tiện bảo hộ lao động

Kính bảo hộ, khẩu trang, găng tay phải được trang bị đầy đủ.

Phải dùng quả bóp cao su khi sử dụng pipet và ống siphon.

Nhân viên phòng kiểm nghiệm phải được hướng dẫn cách sử dụng an toàn dụng cụ thuỷ tinh, hoá chất ăn mòn, các dung môi và các quy định về an toàn lao động trong khi pha chế hoặc tiến hành thử nghiệm.

3.10.3. Hoá chất độc hại

Hoá chất độc hại phải để riêng và dán nhãn cẩn thận. Tránh những tiếp xúc không cần thiết với thuốc thử, đặc biệt là dung môi và hơi dung môi.

Hạn chế sử dụng các chất gây ung thư hoặc gây đột biến đã biết, nếu có thể các chất này phải được loại bỏ hoàn toàn.

Cố gắng thay thế các thuốc thử và dung môi độc hại bằng các chất ít độc hơn, đặc biệt khi nghiên cứu các phương pháp thử mới.

3.10.4. Xử lý chất thải

- Cố gắng sử dụng hoá chất ít nhất có thể được nhằm giảm thiểu lượng chất thải.
- Tất cả các hoá chất, dung môi thải có thể gây ảnh hưởng xấu đến môi trường, tuyệt đối không được thải trực tiếp vào hệ thống nước thải sinh hoạt mà phải được xử lý bằng những phương tiện, dụng cụ thích hợp, đặc biệt đối với các kim loại độc như thủy ngân, chì, arsen...
- Các hoá chất độc, ăn mòn, cháy nổ, các acid, base mạnh phải được vô hiệu hoá, làm loãng hoặc trung hoà trước khi thải.

B. ISO [24] [31]

- “International Organization for Standardization” = IOS trong tiếng Anh.
- “Organisation Internationale de Normalisation” = OIN trong tiếng Pháp.
- ISOS trong tiếng Hy Lạp (Greek) có nghĩa là “equal” bằng nhau.
- ISO là tên viết tắt của Tổ chức Quốc tế về tiêu chuẩn hoá (International Organization for Standardization), được thành lập vào năm 1946 và chính thức hoạt động vào ngày 23/2/1947, nhằm mục đích xây dựng các tiêu chuẩn về sản xuất, thương mại và thông tin. ISO có trụ sở ở Geneva (Thụy Sĩ) và là một tổ chức quốc tế chuyên ngành có các thành viên là các cơ quan tiêu chuẩn Quốc gia của 111 nước. Tùy theo từng nước, mức độ tham gia xây dựng các tiêu chuẩn ISO có khác nhau. Ở một số nước, tổ chức tiêu chuẩn hoá là các cơ quan chính thức hay bán chính thức của Chính phủ.

Việt Nam chính thức gia nhập từ năm 1977 và là thành viên thứ 71 của ISO.

1. MỤC ĐÍCH CỦA CÁC TIÊU CHUẨN ISO [31]

Tiêu chuẩn ISO là tạo điều kiện cho các hoạt động trao đổi hàng hoá và dịch vụ giữa tổ chức đạt hệ thống quản lý chất lượng và khách hàng trên toàn cầu trở nên dễ dàng, tiện dụng hơn và đạt được hiệu quả. Tất cả các tiêu chuẩn do ISO đặt ra đều có tính chất tự nguyện. Tuy nhiên, thường các nước chấp nhận tiêu chuẩn ISO và coi nó có tính chất bắt buộc.

Hệ thống quản lý chất lượng có thể giúp các tổ chức nâng cao sự thoả mãn của khách hàng.

Khách hàng đòi hỏi sản phẩm có những đặc tính thoả mãn nhu cầu và mong

đợi của họ và được thể hiện ở các quy định cho sản phẩm và được gọi chung là các yêu cầu của khách hàng.

Yêu cầu của khách hàng có thể được quy định dưới dạng hợp đồng hoặc do chính tổ chức xác định. Trong mọi trường hợp, khách hàng đều là người quyết định cuối cùng về việc chấp nhận sản phẩm. Do nhu cầu và mong đợi của khách hàng thay đổi nên các tổ chức cũng phải liên tục cải tiến sản phẩm và các quá trình của họ.

Phương pháp hệ thống trong quản lý chất lượng khuyến khích các tổ chức phân tích các yêu cầu của khách hàng, xác định được các quá trình giúp cho sản phẩm được khách hàng chấp nhận và giữ các quá trình này trong tầm kiểm soát. Một hệ thống quản lý chất lượng có thể cung cấp cơ sở cho việc cải tiến không ngừng nhằm tăng khả năng thoả mãn khách hàng và các bên có liên quan khác. Tạo ra sự tin tưởng cho tổ chức và khách hàng về khả năng cung cấp sản phẩm luôn đáp ứng các yêu cầu.

2. TỔ CHỨC

ISO có khoảng 180 Ủy ban kỹ thuật (TC) chuyên dự thảo các tiêu chuẩn trong từng lĩnh vực. ISO lập ra các tiêu chuẩn trong mọi ngành trừ công nghiệp chế tạo điện và điện tử. Các nước thành viên của ISO lập ra các nhóm tư vấn kỹ thuật nhằm cung cấp tư liệu đầu vào cho các Ủy ban kỹ thuật và đó là một phần của quá trình xây dựng tiêu chuẩn.

ISO tiếp nhận tư liệu của đầu vào từ các Chính phủ các ngành và các bên liên quan trước khi ban hành một tiêu chuẩn. Sau khi tiêu chuẩn dự thảo được các nước thành viên chấp thuận, nó được công bố là Tiêu chuẩn Quốc tế. Sau đó mỗi nước lại có thể chấp nhận một phiên bản của tiêu chuẩn đó làm Tiêu chuẩn quốc gia của mình.

3. MỘT SỐ THUẬT NGỮ TRONG ISO [27]

3.1. Chứng nhận

Chứng nhận là hoạt động mà một tổ chức trung lập (bên thứ 3) tiến hành nhằm xác nhận một sản phẩm, dịch vụ, hệ thống, quá trình hay vật liệu phù hợp với những yêu cầu cụ thể. Chứng nhận hệ thống quản lý chất lượng thì có thể là chứng nhận phù hợp tiêu chuẩn ISO 9001:2000. Tổ chức tiến hành hoạt động chứng nhận gọi là tổ chức đánh giá chứng nhận, hay tổ chức chứng nhận.

Tổ chức xây dựng tiêu chuẩn (chẳng hạn như Tổ chức quốc tế về tiêu chuẩn hoá ISO) không được quyền chứng nhận sự phù hợp bất kỳ một tiêu chuẩn nào. Chứng chỉ phù hợp với tiêu chuẩn cụ thể được ban hành bởi tổ chức chứng nhận, ví dụ như tổ chức BVQI, hoàn toàn độc lập với tổ chức xây dựng tiêu chuẩn.

3.2. Công nhận

Công nhận là thủ tục mà một cơ quan hay tổ chức có thẩm quyền (gọi là tổ chức công nhận) đưa ra một công nhận chính thức rằng một tổ chức (tổ chức chứng nhận) có đủ năng lực để thực hiện đánh giá chứng nhận sự phù hợp đối với một tiêu chuẩn cụ thể.

Tổ chức công nhận thường được Chính phủ của một nước thành lập, chẳng hạn như tổ chức UKAS của Vương quốc Anh. Các tổ chức công nhận sẽ định kỳ đánh giá các tổ chức chứng nhận, quan sát các chuyên gia tiến hành đánh giá chứng nhận, để đảm bảo rằng tổ chức chứng nhận và chuyên gia của họ có đủ năng lực để thực hiện công việc đánh giá chứng nhận.

Ở Việt Nam: Tổng cục Tiêu chuẩn, Đo lường và Chất lượng (STAMEQ) là cơ quan quản lý nhà nước về các vấn đề tiêu chuẩn, chất lượng. Liên quan đến công nhận và chứng nhận, Tổng cục có 3 tổ chức được coi là độc lập với nhau, đó là: Văn phòng Công nhận, Ban xây dựng tiêu chuẩn, và Trung tâm chứng nhận phù hợp tiêu chuẩn (Quacert). Chứng chỉ về hệ thống quản lý chất lượng nào đó do Quacert cấp thì được công nhận ở Việt Nam.

Nhiều tổ chức chứng nhận quốc tế đang hoạt động ở Việt Nam, ví dụ như SGS (Thụy Sĩ), ITS (Mỹ), BVQI (Anh), DAS (Anh), DNV (Na Uy), TUV Rheinland (Đức), TUV Nord (Đức), Apa (Pháp), QMS (Úc), Tất cả các tổ chức này đều cung cấp dịch vụ đánh giá chứng nhận hệ thống quản lý chất lượng phù hợp tiêu chuẩn ISO 9001:2000 và một số tiêu chuẩn khác. Chứng chỉ đạt ISO 9001:2000 do họ cấp thì cũng được công nhận ở Việt Nam, và công nhận ở hầu hết các nước khác trên thế giới.

4. MỘT SỐ TIÊU CHUẨN ISO CHÍNH

ISO 9000	Quản lý chất lượng
ISO 14000	Quản lý môi trường
ISO 22000	Quản lý an toàn chất lượng thực phẩm

5. TIÊU CHUẨN ISO 9000 – ISO QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG

5.1. Lịch sử [31]

1959: Mil-Q-9858a là tiêu chuẩn chất lượng đầu tiên của quân đội Mỹ được thiết lập.

1962: NASA (National Aeronautics and Space Administration) phát triển các yêu cầu về hệ thống chất lượng.

1965, NATO (North Atlantic Treaty Organization) chấp thuận AQAP (allied quality assurance procedures) là tiêu chuẩn đối với việc mua trang thiết bị.

Thập niên 1970s, BSI công bố BS 9000 là tiêu chuẩn đảm bảo chất lượng của Vương quốc Anh và BS 5179 (hướng dẫn về tiêu chuẩn đảm bảo chất lượng).

– 1979, người ta tạo ra BS 5750 là một loạt các tiêu chuẩn để sử dụng trong các công ty quản lý. Những tiêu chuẩn này đẩy mạnh các quá trình kiểm tra chất lượng.

– 1988, ISO (International Standards Organization) chấp nhận tiêu chuẩn BS 5750 mà không thay đổi và công bố trên toàn cầu dưới tên là ISO 9000.

– 1994, ISO 9000 này được duyệt và công bố trên toàn cầu ISO 9000:1994.

Bộ Tiêu chuẩn ISO 9000 quy tụ kinh nghiệm của Quốc tế trong lĩnh vực quản lý và đảm bảo chất lượng trên cơ sở phân tích các quan hệ giữa người mua và người cung cấp (nhà sản xuất). Đây chính là phương tiện hiệu quả giúp các nhà sản xuất tự xây dựng và áp dụng hệ thống bảo đảm chất lượng ở cơ sở mình, đồng thời cũng là phương tiện để bên mua có thể căn cứ vào đó tiến hành kiểm tra người sản xuất, kiểm tra sự ổn định của sản xuất và chất lượng trước khi ký hợp đồng. ISO 9000 đưa ra các chuẩn mực cho một hệ thống chất lượng và có thể áp dụng rộng rãi trong các lĩnh vực sản xuất, kinh doanh và dịch vụ. ISO 9000 hướng dẫn các tổ chức cũng như các doanh nghiệp xây dựng một mô hình quản lý thích hợp và văn bản hoá các yếu tố của hệ thống chất lượng theo mô hình đã chọn.

– ISO 9000 (1987–1994) là tiêu chuẩn quốc tế của quản lý và bảo đảm chất lượng.

– ISO 9001:2000 là gì ? Năm 2000, phiên bản ISO cũ 9000 có nhiều sửa đổi, bổ sung, do đó người ta lấy 9001 làm số hiệu đại diện cho hệ thống quản lý chất lượng mới, nên có tên gọi mới là ISO 9001:2000.

Hiện nay hệ thống quản lý chất lượng ISO 9001:2000 đã phát hành đến phiên bản thứ 4: ISO 9000 (1987), ISO 9000 (1994), ISO 9001 (2000), ISO 9001 (2008).

5.2. Lợi ích khi áp dụng hệ thống quản lý chất lượng ISO 9001:2000

ISO 9001:2000 là phương pháp làm việc khoa học, được coi như một quy trình công nghệ quản lý mới, giúp các tổ chức chủ động, sáng tạo, đạt hiệu quả cao trong hoạt động của mình. Xét trên các mặt cụ thể thì ISO có các lợi ích sau:

– Thúc đẩy cả hệ thống làm việc tốt, đặc biệt là giải phóng người lãnh đạo khỏi công việc sự vụ lặp đi, lặp lại.

– Ngăn chặn được nhiều sai sót nhờ mọi người có tinh thần trách nhiệm cao và tự kiểm soát được công việc của mình.

– Tạo điều kiện xác định nhiệm vụ đúng và cách đạt được kết quả đúng.

– Lập văn bản các hoạt động một cách rõ ràng, từ đó làm cơ sở giáo dục, đào tạo nhân lực và cải tiến công việc có hệ thống.

- Cung cấp cách nhận biết, giải quyết các sai sót và ngăn ngừa chúng tái diễn.
- Cung cấp các bằng chứng khách quan để chứng minh chất lượng sản phẩm (dịch vụ) của tổ chức và mọi hoạt động đều đã được kiểm soát.
- Cung cấp dữ liệu phục vụ cho hoạt động cải tiến.

5.3. Nguyên tắc quản lý chất lượng theo tiêu chuẩn ISO

Có 8 nguyên tắc.

5.3.1. Hướng về khách hàng

Tổ chức phụ thuộc vào khách hàng, do đó tổ chức phải thấu hiểu nhu cầu hiện tại và tương lai của khách hàng, phải đáp ứng yêu cầu của khách hàng và nỗ lực đáp ứng vượt mong đợi của khách hàng.

5.3.2. Tính lãnh đạo

Người lãnh đạo thiết lập sự thống nhất về mục đích và hướng đi của tổ chức. Họ tạo ra và duy trì môi trường nội bộ, trong đó mọi người đều có thể huy động đầy đủ để đạt được mục tiêu của tổ chức.

5.3.3. Sự tham gia của mọi thành viên

Con người là yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến quá trình hình thành chất lượng. Do đó cần:

- Tạo ra môi trường làm việc thuận lợi.
- Xây dựng chính sách động viên, khen thưởng kịp thời.
- Đào tạo và phát triển nguồn nhân lực.
- Phát hiện, phát huy tính sáng tạo của mọi thành viên.

5.3.4. Tiếp cận theo quá trình

Kết quả mong muốn sẽ đạt được một cách hiệu quả khi các nguồn lực và các hoạt động liên quan được quản lý như một quá trình.

5.3.5. Tiếp cận theo hệ thống để quản lý

Việc xác định, nhận thức và quản lý các quá trình có quan hệ với nhau như một hệ thống, đóng góp vào hiệu quả, hiệu lực của tổ chức để đạt được các mục tiêu.

5.3.6. Cải tiến liên tục

Cải tiến liên tục là mục tiêu của tất cả các tổ chức. Để thực hiện cải tiến liên tục, cần thực hiện các bước sau:

- Xác định các quá trình cải tiến.
- Phân tích, hoạch định giải pháp.
- Tổ chức thực hiện giải pháp.

- Đo lường kết quả thực hiện.
- Đánh giá kết quả.

5.3.7. Quyết định dựa trên sự kiện

Thông tin, dữ liệu đầy đủ, chính xác, kịp thời và có khả năng lượng hoá được sẽ phản ánh bản chất sự việc. Phân tích thông tin, dữ liệu khoa học giúp lãnh đạo đưa ra các quyết định đúng.

5.3.8. Quan hệ hợp tác cùng có lợi với nhà cung cấp

Tổ chức và nhà cung cấp phụ thuộc lẫn nhau và mối quan hệ cùng có lợi sẽ nâng cao năng lực của cả hai bên để tạo ra giá trị.

6. TIÊU CHUẨN ISO 17025 [27] – CẦN THIẾT CHO PHÒNG THÍ NGHIỆM VÀ HIỆU CHUẨN

Tiêu chuẩn ISO/IEC 17025 được coi là chuẩn quốc tế để chứng nhận khả năng của các phòng thử nghiệm và hiệu chuẩn vốn có vai trò rất quan trọng trong thương mại, phát triển sản xuất, sản phẩm và trong việc bảo vệ khách hàng.

Tầm ảnh hưởng của tiêu chuẩn ISO/IEC 17025 rất lớn vì nhiều quốc gia coi việc áp dụng tiêu chuẩn này là một yêu cầu về mặt pháp lý. Thêm vào đó, các văn bản xây dựng dựa trên tiêu chuẩn này còn được các phòng thử nghiệm áp dụng trong các ngành cụ thể như dược phẩm, vi sinh học.

Tiêu chuẩn ISO/IEC 17025:2005 bao gồm tất cả các yêu cầu mà các phòng thử nghiệm và hiệu chuẩn cần đáp ứng, khi muốn chứng tỏ cho khách hàng và các cơ quan quản lý biết rằng họ có một hệ thống quản lý giúp kiểm soát toàn bộ các quá trình hoạt động và những quá trình này có đủ năng lực kỹ thuật, có thể đưa ra những kết quả chính xác về mặt kỹ thuật. Các cơ quan công nhận năng lực của các phòng thí nghiệm thử nghiệm và hiệu chuẩn sẽ sử dụng tiêu chuẩn này làm nền tảng cho việc công nhận.

Các phòng thí nghiệm có thể được công nhận phù hợp tiêu chuẩn ISO/IEC 17025:2005 hoặc được chứng nhận phù hợp tiêu chuẩn ISO 9001:2000 hoặc theo cả hai tiêu chuẩn nhưng các quá trình chứng nhận hoặc công nhận phải là hai quá trình khác nhau. Các phòng thử nghiệm và các nhà đánh giá đều được tạo điều kiện thuận lợi đáng kể nhờ sự thống nhất giữa hai tiêu chuẩn.

6.1. Lịch sử

Năm 1999, phiên bản thứ nhất của ISO 17025 ra đời. Tiêu chuẩn này bao gồm các yêu cầu chung đối với phòng thí nghiệm (PTN) và hiệu chuẩn phải đáp ứng nếu muốn chứng minh rằng PTN và hiệu chuẩn đang áp dụng một hệ thống chất lượng, PTN có năng lực kỹ thuật và có thể cung cấp các kết quả có giá trị về mặt kỹ thuật.

Vào ngày 12/05/2005 Tổ chức tiêu chuẩn hoá quốc tế ISO có công văn “Yêu cầu chung về năng lực của PTN và hiệu chuẩn” ISO/IEC 17025 đã có phiên bản mới 2005. Tiêu chuẩn này thay thế cho tiêu chuẩn ISO/IEC 17025:1999.

Sau ngày 12/05/2007, các PTN được công nhận bắt buộc phải tuân thủ các yêu cầu của tiêu chuẩn ISO/IEC 17025:2005. Việc áp dụng tiêu chuẩn quốc tế ISO/IEC 17025:2005 sẽ tạo điều kiện cho việc hợp tác giữa các PTN và các tổ chức khác nhằm hỗ trợ cho việc trao đổi thông tin và kinh nghiệm về việc thống nhất hoá các chuẩn mực và các thủ tục.

6.2. Lợi ích ISO/IEC 17025

- Nâng cao năng lực của phòng thí nghiệm được thừa nhận ở các quốc gia trên thế giới.

- Xây dựng niềm tin và sự tin cậy trong kết quả thử nghiệm hay kết quả hiệu chuẩn được tiến hành bởi phòng thử nghiệm được công nhận.

- Dễ dàng thuận tiện cho thương mại mậu dịch trên thị trường trong và ngoài nước.

- Giảm thiểu những rào cản về kỹ thuật trong thương mại, từ đó sẽ không còn sự thử nghiệm lặp lại trong các nước nhập khẩu.

6.3. Đối tượng áp dụng ISO 17025

- Phòng thử nghiệm hoặc hiệu chuẩn.

- Khách hàng của PTN.

- Cơ quan quản lý và cơ quan công nhận sử dụng tiêu chuẩn này để xác nhận hoặc thừa nhận năng lực của PTN.

6.4. Các yêu cầu về quản lý cần thực hiện để đạt ISO 17025

6.4.1. Tổ chức

- PTN hoặc tổ chức mà PTN là một bộ phận, phải là một thực thể có khả năng chịu trách nhiệm về mặt pháp lý.

- PTN có trách nhiệm thực hiện các hoạt động thử nghiệm và hiệu chuẩn sao cho đáp ứng được tất cả các yêu cầu của tiêu chuẩn này và thoả mãn yêu cầu của khách hàng, cơ quan có thẩm quyền hoặc các cơ quan công nhận.

- Hệ thống quản lý phải bao quát các hoạt động được thực hiện tại cơ sở cố định của PTN, tại hiện trường ngoài cơ sở cố định hoặc tại cơ sở tạm thời hay di động.

- Nếu PTN là bộ phận của một tổ chức thực hiện các hoạt động khác với việc thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn thì phải định rõ trách nhiệm của mọi nhân viên chủ chốt có liên quan hoặc có ảnh hưởng tới các hoạt động thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn của PTN để nhận biết các mâu thuẫn tiềm ẩn về quyền lợi.

6.4.2. Hệ thống quản lý

– PTN phải thiết lập, thực hiện và duy trì một hệ thống quản lý phù hợp với phạm vi hoạt động. PTN phải lập thành văn bản các chính sách, hệ thống, chương trình, thủ tục và hướng dẫn trong phạm vi cần thiết để đảm bảo chất lượng kết quả thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn. Tài liệu của hệ thống phải được phổ biến, hiểu rõ, luôn sẵn có và được nhân viên thích hợp áp dụng.

– Các chính sách của hệ thống quản lý PTN liên quan tới chất lượng, bao gồm một bản công bố về chính sách chất lượng phải được xác định trong sổ tay chất lượng (STCL) (hoặc dưới một tên gọi khác). Các mục tiêu chung phải được thiết lập và phải được xem xét trong cuộc họp xem xét của lãnh đạo. Bản công bố chính sách chất lượng này phải được ban hành theo thẩm quyền của lãnh đạo cao nhất và bao gồm ít nhất các thông tin sau:

a) Cam kết của lãnh đạo PTN về thực hành chuyên môn tốt, về chất lượng dịch vụ thử nghiệm và hiệu chuẩn đối với khách hàng.

b) Công bố của lãnh đạo về tiêu chuẩn dịch vụ của PTN.

c) Mục đích của hệ thống quản lý liên quan tới chất lượng.

d) Yêu cầu tất cả nhân viên PTN có liên quan tới các hoạt động thử nghiệm và hiệu chuẩn phải hiểu rõ hệ thống tài liệu chất lượng và áp dụng các chính sách và thủ tục trong công việc của mình.

e) Cam kết của lãnh đạo PTN về tuân thủ tiêu chuẩn quốc tế này và thường xuyên cải tiến hiệu lực của hệ thống quản lý.

6.4.3. Kiểm soát tài liệu

– Yêu cầu chung: PTN phải thiết lập và duy trì các thủ tục kiểm soát tất cả các tài liệu thuộc hệ thống quản lý (các tài liệu nội bộ hoặc có nguồn gốc từ bên ngoài) như: các chế định, tiêu chuẩn, tài liệu chuẩn hoá khác, phương pháp thử và/hoặc hiệu chuẩn cũng như các bản vẽ, phần mềm, quy định kỹ thuật, hướng dẫn và sổ tay.

– Phê duyệt và ban hành tài liệu: Tất cả các tài liệu cho các nhân viên PTN sử dụng như là một phần của hệ thống quản lý phải được người có thẩm quyền xem xét và phê chuẩn trước khi sử dụng. PTN phải thiết lập một danh mục gốc hoặc một thủ tục kiểm soát tài liệu tương đương để biết được tình trạng ban hành hiện thời, sự phân phối tài liệu trong hệ thống quản lý. Danh mục gốc hoặc thủ tục này phải được thiết lập và phải luôn sẵn có để tránh sử dụng các tài liệu không còn hiệu lực và/hoặc lỗi thời.

6.4.4. Xem xét các yêu cầu, đề nghị và hợp đồng

PTN phải thiết lập và duy trì thủ tục xem xét các yêu cầu, mời thầu và hợp đồng. Chính sách và thủ tục xem xét để quyết định hợp đồng về thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn phải đảm bảo rằng:

a) Các yêu cầu, bao gồm cả phương pháp sử dụng được xác định đầy đủ, lập thành văn bản và được hiểu rõ.

b) PTN có năng lực và nguồn lực đáp ứng mọi yêu cầu.

c) Phương pháp thử và/hoặc hiệu chuẩn thích hợp được lựa chọn và có khả năng đáp ứng yêu cầu của khách hàng.

Bất cứ sự khác biệt nào giữa yêu cầu hoặc mời thầu và hợp đồng phải được giải quyết trước khi bắt đầu công việc. Mỗi hợp đồng phải được cả hai bên PTN và khách hàng chấp nhận.

6.4.5. Hợp đồng phụ về thử nghiệm và hiệu chuẩn

Khi một PTN sử dụng hợp đồng phụ vì một lý do ngoài dự kiến (ví dụ: công việc quá tải, yêu cầu cần có kỹ năng cao hơn hoặc tạm thời không đủ năng lực) hoặc do thường xuyên cần (ví dụ: thông qua hợp đồng phụ, qua đại lý cố định hoặc qua thoả thuận đặc quyền kinh doanh) thì các công việc này phải được giao cho một nhà thầu phụ có năng lực thực hiện. Nhà thầu phụ có năng lực, ví dụ, là nhà thầu phụ, phù hợp với tiêu chuẩn này đối với các công việc được yêu cầu.

6.4.6. Mua dịch vụ và đồ cung cấp

– PTN phải có chính sách và thủ tục về lựa chọn và mua các dịch vụ và đồ cung cấp có ảnh hưởng đến chất lượng phép thử và/hoặc hiệu chuẩn. Các thủ tục này phải áp dụng cho việc mua, tiếp nhận, lưu kho thuốc thử và các vật liệu tiêu thụ của PTN liên quan đến thử nghiệm và hiệu chuẩn;

– PTN phải đảm bảo rằng đồ cung ứng, thuốc thử và vật liệu tiêu thụ được mua có ảnh hưởng tới chất lượng của các phép thử và/hoặc hiệu chuẩn sẽ không được sử dụng cho đến khi chúng được kiểm tra hoặc được xác nhận là đã phù hợp với quy định kỹ thuật tiêu chuẩn hoặc các yêu cầu được quy định trong các phương pháp thử và/hoặc hiệu chuẩn liên quan. Các dịch vụ và hàng cung cấp được sử dụng phải tuân thủ theo yêu cầu quy định. Hồ sơ về hoạt động kiểm tra sự phù hợp phải được lưu giữ.

6.4.7. Dịch vụ đối với khách hàng

– PTN phải sẵn sàng hợp tác với khách hàng hoặc đại diện của khách hàng để làm rõ các yêu cầu của khách hàng và để theo dõi hoạt động của PTN có liên quan đến công việc được thực hiện nhưng phải đảm bảo được tính bảo mật đối với khách hàng khác.

– PTN phải tìm kiếm các thông tin phản hồi, kể cả tích cực và tiêu cực, từ khách hàng. Các thông tin này phải được sử dụng và phải được phân tích để cải tiến hệ thống quản lý, các hoạt động thử nghiệm, hiệu chuẩn và phục vụ đối với khách hàng.

6.4.8. Phàn nàn

PTN phải có chính sách và thủ tục để giải quyết các phàn nàn của khách hàng hoặc các bên khác. PTN phải lưu giữ hồ sơ của tất cả các phàn nàn và các lần điều tra cũng như hành động khắc phục do PTN tiến hành.

6.4.9. Kiểm soát việc thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn không phù hợp

PTN phải có chính sách và áp dụng thủ tục khi có bất cứ các khía cạnh và kết quả nào của việc thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn, hoặc kết quả của công việc không phù hợp với các thủ tục của PTN hoặc yêu cầu đã thỏa thuận với khách hàng.

Chính sách và thủ tục này phải đảm bảo:

a) Ấn định trách nhiệm và quyền hạn quản lý việc không phù hợp và xác định các hành động (bao gồm cả: tạm dừng công việc, giữ lại báo cáo thử nghiệm và giấy chứng nhận hiệu chuẩn, khi cần thiết) khi xác định được công việc không phù hợp.

b) Thực hiện đánh giá mức độ công việc không phù hợp.

c) Thực hiện ngay sự khắc phục cùng với mọi quyết định về khả năng chấp nhận công việc không phù hợp.

d) PTN phải thông báo cho khách hàng và thu hồi lại kết quả công việc không phù hợp khi cần thiết.

e) Định rõ được trách nhiệm về quyền hạn cho phép tiếp tục công việc.

6.4.10. Cải tiến

PTN phải cải tiến thường xuyên hiệu lực của hệ thống quản lý thông qua việc sử dụng chính sách chất lượng, các mục tiêu chất lượng, các kết quả đánh giá, phân tích dữ liệu, các hành động khắc phục, phòng ngừa và xem xét của lãnh đạo.

6.4.11. Hành động khắc phục

– Yêu cầu chung: PTN phải xây dựng chính sách, thủ tục và ấn định các quyền hạn thích hợp để thực hiện hành động khắc phục khi xác định được công việc không phù hợp hoặc các sai khác so với chính sách và thủ tục trong hệ thống quản lý hoặc các hoạt động kỹ thuật.

– Phân tích nguyên nhân: Thủ tục về hành động khắc phục phải được bắt đầu bằng một cuộc điều tra để xác định các nguyên nhân chính của vấn đề.

– Lựa chọn và thực hiện hành động khắc phục: Khi cần phải có hành động khắc phục thì PTN phải xác định các hành động khắc phục có thể có. PTN phải lựa chọn và thực hiện hành động khắc phục có nhiều khả năng nhất để loại trừ vấn đề tồn tại và ngăn chặn vấn đề đó tái diễn. Các hành động khắc phục phải được xem xét tương xứng với mức độ quan trọng và sự nguy hiểm của vấn đề. PTN phải lập văn bản và áp dụng mọi thay đổi được yêu cầu xuất phát từ việc điều tra nghiên cứu về hành động khắc phục.

6.4.12. Hành động phòng ngừa

Thủ tục về hành động phòng ngừa phải bao gồm các đề xuất hành động và kiểm soát để đảm bảo các hành động này có hiệu lực.

6.4.13. Kiểm soát hồ sơ

– PTN phải thiết lập và duy trì các thủ tục để nhận biết, tập hợp, đánh số, tiếp cận, lập file (tệp), lưu trữ, duy trì và thanh lý các hồ sơ chất lượng và kỹ thuật. Hồ sơ chất lượng phải bao gồm các báo cáo đánh giá nội bộ và xem xét của lãnh đạo cũng như hồ sơ của các hoạt động phòng ngừa và hành động khắc phục.

– Tất cả các hồ sơ phải rõ ràng, phải được bảo quản và được lưu giữ theo cách sao cho có thể dễ dàng truy tìm và được lưu giữ trong một môi trường thích hợp để ngăn chặn hư hỏng hoặc xuống cấp cũng như phòng ngừa mất mát. Thời gian lưu giữ các hồ sơ phải được quy định.

6.4.14. Đánh giá nội bộ

PTN phải định kỳ thực hiện đánh giá nội bộ các hoạt động của PTN tuân thủ một kế hoạch và thủ tục đã xác định nhằm kiểm tra xác nhận xem các hoạt động của PTN còn tiếp tục tuân thủ các yêu cầu của hệ thống quản lý và của tiêu chuẩn này hay không. Chương trình đánh giá nội bộ phải đề cập đến tất cả các yếu tố của hệ thống quản lý, bao gồm cả các hoạt động thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn. Người phụ trách chất lượng có trách nhiệm lập kế hoạch và tổ chức đánh giá theo kế hoạch và theo yêu cầu của lãnh đạo. Việc đánh giá này phải được những người đã qua đào tạo và có trình độ chuyên môn thực hiện, và nếu nguồn lực cho phép, những người này phải độc lập với hoạt động được đánh giá.

6.4.15. Xem xét của lãnh đạo

Lãnh đạo PTN phải định kỳ thực hiện một cuộc xem xét hệ thống quản lý của PTN và các hoạt động thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn theo kế hoạch và thủ tục đã xác định, để đảm bảo hệ thống này đang tiếp tục thích hợp, có hiệu lực, và để đưa ra những thay đổi hoặc cải tiến cần thiết.

6.5. Các yêu cầu về kỹ thuật cần thực hiện để đạt ISO 17025

6.5.1. Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này quy định các yêu cầu chung về năng lực thực hiện các phép thử và hiệu chuẩn bao gồm cả việc lấy mẫu. Tiêu chuẩn này đề cập đến việc thử nghiệm và hiệu chuẩn được thực hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn, không tiêu chuẩn và các phương pháp do PTN tự xây dựng.

Tiêu chuẩn này áp dụng cho tất cả các tổ chức thực hiện việc thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn. Các tổ chức này bao gồm, ví dụ như các PTN bên thứ nhất, bên thứ hai, bên thứ ba và các PTN mà việc thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn là một phần của hoạt động giám định và chứng nhận sản phẩm.

Tiêu chuẩn này áp dụng cho tất cả các PTN không phụ thuộc vào số lượng nhân viên hay phạm vi hoạt động thử nghiệm và/hoặc hiệu chuẩn. Khi một PTN không thực hiện một hoặc nhiều hoạt động được quy định trong tiêu chuẩn này, như lấy mẫu và thiết kế phát triển các phương pháp mới, thì các yêu cầu thuộc các điều đó không cần áp dụng.

Tiêu chuẩn này sử dụng cho các PTN trong việc xây dựng hệ thống quản lý về hoạt động kỹ thuật, hành chính và chất lượng. Khách hàng của PTN, cơ quan có thẩm quyền và các cơ quan công nhận cũng có thể sử dụng tiêu chuẩn này để xác nhận hoặc thừa nhận năng lực của các PTN. Tiêu chuẩn quốc tế này không được sử dụng là chuẩn mực để chứng nhận PTN.

6.5.2. Nhân sự

Năng lực chuyên môn của nhân viên PTN luôn là yếu tố chủ yếu quyết định chất lượng công việc thử nghiệm và hiệu chuẩn, cũng là trọng tâm chính của việc đánh giá. Những vấn đề sau đây cần được quan tâm, lưu ý:

- Trình độ và/hoặc kinh nghiệm thích hợp.
- Vị trí chuyên môn kỹ thuật trong cơ cấu tổ chức gắn liền với các công việc hàng ngày.
- Nắm vững các thủ tục và phương pháp thử, nhận thức được những nguyên lý cơ bản và hiểu được cơ sở khoa học của phương pháp.
- Có khả năng đánh giá kết quả thử nghiệm theo chức năng, nhiệm vụ trong cơ cấu tổ chức, chịu trách nhiệm về những kết quả này.
- Hiểu biết các thủ tục đảm bảo chất lượng và trên cương vị của mình đưa ra hành động khắc phục có hiệu quả.

Việc quản lý nhân sự như việc tuyển dụng, mô tả công việc, đánh giá công việc, nhu cầu đào tạo, phân bổ đào tạo và đánh giá năng lực phải được kết hợp trong hệ thống quản lý của PTN.

6.5.3. Tiện nghi, môi trường

Câu hỏi về tiện nghi môi trường cần được đặt ra cho mỗi PTN là: “Yếu tố nào về tiện nghi, môi trường có thể ảnh hưởng đến các kết quả thử nghiệm hoặc hiệu chuẩn?” các yếu tố đó phải được đáp ứng hoàn toàn và phải được quan tâm kiểm soát thường xuyên, ngoài ra cần xem xét giải quyết các yếu tố sau:

- Vệ sinh công nghiệp, sạch sẽ ngăn nắp.
- Ngăn ngừa sự ô nhiễm.
- Nhiệt độ và độ ẩm.
- Việc thông gió và hút độc.
- Mức độ ồn, âm thanh.
- Rung động và bức xạ.
- Cách ly những mẫu độc hại.

- Ánh sáng.
- Thuận tiện trong thao tác.
- Nguồn cung cấp năng lượng và ảnh hưởng của điện từ trường.

6.5.4. Phương pháp thử và hiệu chuẩn

Phương pháp là một trong những yếu tố quyết định tính chính xác của kết quả thử nghiệm. Việc chọn lựa phương pháp phải đáp ứng các yêu cầu đảm bảo kết quả chính xác, đáp ứng tính liên kết chuẩn và có thể so sánh được.

Cần nhận thức rằng các kết quả thử nghiệm (nhất là trong hoá học) phụ thuộc rất nhiều vào những thao tác khi thực hiện phương pháp đã được lựa chọn và điều này đôi khi có tác động ảnh hưởng đến kết quả nhiều hơn so với việc hiệu chuẩn dụng cụ đo, độ tinh khiết của chất chuẩn.

Trong tương lai gần sẽ không có PTN nào còn lựa chọn phương pháp của riêng họ (phương pháp nội bộ) và việc lựa chọn các phương pháp quốc tế để áp dụng sẽ trở thành xu hướng chung trên thế giới.

6.5.5. Các phương pháp không tiêu chuẩn và tính hiệu lực của phương pháp

Khi các phương pháp lựa chọn không phải là các phương pháp được quốc tế chấp nhận, hoặc khi các phương pháp quốc tế được áp dụng có sự sửa đổi, các PTN sẽ phải tốn nhiều công sức để đánh giá và phê duyệt phương pháp. Các Điều 5.4.4 và 5.5.5 của ISO/IEC 17025 [27] đưa ra một số chỉ dẫn về việc lựa chọn, xây dựng, phê duyệt các phương pháp và việc văn bản hoá chúng.

6.5.6. Độ không đảm bảo đo

Việc tính toán và công bố độ không đảm bảo trong các phòng hiệu chuẩn là bắt buộc, còn áp dụng điều này như thế nào cho các phòng thử nghiệm? Đây là một trong những vấn đề khó khăn nhất của các phòng thử nghiệm khi áp dụng tiêu chuẩn ISO/IEC 17025 [27], trong đó có quy định: “Các phòng thử nghiệm phải có và áp dụng các thủ tục để xác định độ không đảm bảo đo”. Trong nhiều trường hợp bản chất của phương pháp thử không thể xác định, tính toán được độ không đảm bảo đo. Trong những trường hợp đó, các PTN ít nhất phải xác định được các thành phần của độ không đảm bảo và phải đảm bảo rằng, báo cáo kết quả không cho một ấn tượng sai lầm về độ không đảm bảo và nếu có công bố hoặc ước lượng độ không đảm bảo đo cho phép thử thì tất cả các thành phần không đảm bảo quan trọng trong tình huống đã cho phải được tính đến với việc áp dụng các phương pháp phân tích, thống kê thích hợp.

Một số khâu trong quá trình thử nghiệm cần lưu tâm vì sẽ đóng góp thành phần đáng kể đến độ không đảm bảo đo là:

- Lấy mẫu ở một lô hoặc nhiều lô.
- Lấy mẫu rút gọn từ những lô được lựa chọn.
- Đồng nhất phần mẫu thử nghiệm.
- Chiết dư lượng mẫu từ phần mẫu thử nghiệm.

- Môi trường và thuốc thử.
- Độ tinh khiết của chất chuẩn đã được chứng nhận và kết quả hiệu chuẩn dụng cụ đo.
- Tính toán kết quả, hiệu chỉnh với hệ số thu hồi.
- Xem xét ảnh hưởng do các khuyết tật có thể xảy ra trong quá trình thực hiện phép thử.

Trong đó các yếu tố ảnh hưởng nhiều đến độ không đảm bảo thường tập trung vào việc lấy mẫu, lấy mẫu rút gọn và chiết, tách.

Thành phần thứ hai của độ không đảm bảo đo cần xem xét đến là độ lặp lại/ độ tái lập của phương pháp khi thực hiện trong PTN/HC, các yếu tố thành phần quan trọng cần được xác định.

Trong phạm vi PTN, các mẫu hoặc các chỉ tiêu có thể thử nghiệm hai hoặc ba lần, các mẫu hoặc chỉ tiêu được so sánh giữa các phòng thí nghiệm trong các chương trình thử nghiệm thành thạo, so sánh liên phòng sẽ cho những kết quả mà từ những kết quả này, độ lệch chuẩn và giới hạn tin cậy 95% có thể được tính toán và ước lượng độ không đảm bảo cho các kết quả tiến hành sau đó. PTN nào phát hiện có chênh lệch cao một cách đặc biệt thì phải tìm, nghiên cứu các yếu tố tác động lớn nhất và làm giảm chúng.

6.5.7. Thiết bị

Thiết bị phải phù hợp với mục đích sử dụng và phương pháp thử, phương pháp hiệu chuẩn, có độ nhạy thích hợp để đạt được giới hạn phát hiện và đưa ra độ tái lập phù hợp của kết quả. Thiết bị phải được bảo dưỡng tốt và hiệu chuẩn theo từng giai đoạn để luôn có bằng chứng về sự ổn định của chúng. Nhân viên hiểu rõ thiết bị dùng làm gì hoặc đo cái gì. Việc thay thế thuốc thử hoặc thao tác sai sót trong quá trình thực hiện phương pháp có thể ảnh hưởng đến kết quả cuối cùng.

Một số vấn đề khác cũng cần phải lưu tâm xem xét đối với thiết bị:

- Việc lắp đặt thiết bị, phương thức kiểm soát chúng trong quá trình sử dụng;
- Việc kiểm soát và điều khiển phần mềm của thiết bị.
- Môi trường làm việc của thiết bị.
- Vận chuyển và bảo dưỡng thiết bị xách tay.
- Hiệu chuẩn, hiệu chuẩn lại và kiểm tra giữa hai kỳ hiệu chuẩn.
- Việc sử dụng quá tải.
- Kiểm soát các thông số đã đặt và việc hiệu chỉnh chúng.
- Kiểm soát và đào tạo người sử dụng.
- Xây dựng và áp dụng các hệ số hiệu chỉnh nếu cần.
- Yêu cầu đạt được sau khi sửa chữa thiết bị hỏng hóc.

6.5.8. Hiệu chuẩn, tính dẫn xuất chuẩn đo lường, chuẩn chỉnh và chất chuẩn

Các tổ chức công nhận mong muốn thiết bị phải được hiệu chuẩn bởi các phòng

hiệu chuẩn của Viện Đo lường Quốc gia hoặc các phòng hiệu chuẩn đã được công nhận, những người thực hiện việc hiệu chuẩn phải có kỹ năng và kinh nghiệm thực hiện việc này. Các thiết bị, dụng cụ đo được hiệu chuẩn, các chứng chỉ hiệu chuẩn cung cấp bởi Viện Đo lường Quốc gia hoặc phòng hiệu chuẩn đã được công nhận đảm bảo việc truyền chuẩn từ chuẩn quốc tế (đảm bảo tính liên kết chuẩn).

Các phép thử hoá học và một số phép thử vật lý sử dụng các dụng cụ đã được hiệu chuẩn theo chất chuẩn thì các chất chuẩn này phải được chứng nhận. PTN nên chọn các nhà cung cấp có uy tín và khi cần thiết có thể tiến hành kiểm tra, đánh giá xem các chất chuẩn có đáp ứng với yêu cầu sử dụng trong PTN.

6.5.9. Lấy mẫu và quản lý mẫu

Việc lấy mẫu có thể được thực hiện ở bên ngoài hoặc bên trong PTN, nhưng khi tiến hành chuẩn bị mẫu phải tuân thủ các thủ tục thích hợp đảm bảo tính đồng nhất của mẫu và phù hợp với phương pháp thống kê nếu cần.

Việc bảo quản mẫu thử nghiệm và hiệu chuẩn phải đáp ứng các yêu cầu liên quan đến quy định trong các tiêu chuẩn phương pháp tương ứng và phải có hệ thống để đảm bảo việc nhận biết mẫu và liên kết chúng với tập hợp các ghi chép, báo cáo trong hồ sơ đảm bảo khả năng truy tìm cũng như điều kiện tái lập lại phép thử khi cần thiết như với điều kiện ban đầu.

6.5.10. Kiểm soát chất lượng thử nghiệm

Kiểm soát chất lượng thử nghiệm là nhằm mục đích để mọi hoạt động trong PTN tuân thủ các yêu cầu đã định và đảm bảo các kết quả đưa ra là chính xác.

Các biện pháp thường được áp dụng như:

- Thử lặp lại hai hoặc ba lần và phân tích thống kê các kết quả.
- So sánh với mẫu trắng, thuốc thử, mẫu trắng hiện trường, chất chuẩn, chuẩn nội bộ thứ cấp.
- Các chương trình so sánh liên phòng hoặc thử nghiệm thành thạo.
- Thử nghiệm lặp lại bằng thiết bị khác, phương pháp khác, nhân viên khác và các PTN khác.
- Thử lại các mẫu được lưu giữ.
- So sánh sự tương quan kết quả với một số các chỉ tiêu khác.
- Kiểm tra việc tính toán và ghi chép số liệu.

Một chương trình kiểm soát chất lượng đúng với chuẩn mực còn cần lưu ý, xem xét đến việc thực hiện các hành động khắc phục thích hợp, kịp thời và có hiệu quả các vấn đề đã được phát hiện.

Đối với các chương trình thử nghiệm thành thạo, so sánh liên phòng do các tổ chức quốc tế, cơ quan công nhận tổ chức (khi cần kể cả các chương trình kiểm soát chất lượng nội bộ), cơ quan công nhận yêu cầu phải áp dụng ngay và có hiệu quả các hành động phòng ngừa, hành động khắc phục của PTN khi có số lạ vượt

ngưỡng yêu cầu và sẽ được kiểm tra chặt chẽ trong lần đánh giá tiếp theo để đảm bảo kết quả thử nghiệm, hiệu chuẩn đã trở lại chuẩn mực chấp nhận.

6.5.11. Báo cáo kết quả

Những yêu cầu về báo cáo kết quả thử nghiệm, hiệu chuẩn đã được trình bày rất rõ trong Điều 5.10 của ISO/IEC 17025 [31], một số thông tin mà trong báo cáo kết quả thử nghiệm nhất thiết phải được đề cập, đó là:

- Dấu hiệu để nhận biết phương pháp thử nghiệm đã được áp dụng;
- Các khác biệt hoặc nhận dạng sự khác biệt của mẫu;
- Độ không đảm bảo đo của kết quả thử nghiệm khi phương pháp yêu cầu;
- Thông tin liên quan đến kết quả do người thầu phụ thực hiện;
- Tính pháp lý cũng như các khuyến cáo, nhận xét được đưa ra;
- Báo cáo kết quả phải được trình bày rõ ràng, chính xác với các số liệu đưa ra về kết quả thử nghiệm (cần lưu ý các đơn vị đo lường).

Những khuyến cáo, nhận xét, giải thích đưa ra trong báo cáo thử nghiệm phải được dựa trên cơ sở pháp lý kỹ thuật về sự phù hợp của kết quả so với yêu cầu quy định, yêu cầu của hợp đồng, những khuyến nghị (nếu cần) về việc sử dụng các kết quả.

7. CẦN LÀM GÌ ĐỂ TRIỂN KHAI VÀ THỰC HIỆN CÁC QUY TRÌNH ISO ?

7.1. Về nhận thức

Trước hết trưởng đơn vị nghiên cứu và triển khai cho cán bộ viên chức đơn vị mình thấu hiểu về ý nghĩa và tầm quan trọng của việc áp dụng các quy trình ISO trong quản lý. Việc áp dụng ISO trong phòng kiểm nghiệm sẽ góp phần cải tiến công tác quản lý và nâng cao chất lượng sản phẩm.

Làm cho cán bộ viên chức thấu hiểu chính sách chất lượng, kế hoạch thực hiện mục tiêu chất lượng của cơ quan, trên cơ sở đó để xây dựng mục tiêu của đơn vị, phù hợp với mục tiêu chính sách chất lượng và mục tiêu của cơ sở.

Làm cho cán bộ viên chức thấu hiểu các quy trình và kỹ thuật thực hiện các quy trình trong bộ ISO được ban hành.

7.2. Về chuyên môn

Xây dựng và thực hiện đúng quy trình: Khi thực hiện một công việc cụ thể có liên quan đến ISO, trưởng đơn vị và người thực hiện phải nghiên cứu quy trình thực hiện trong ISO để triển khai thực hiện cho đúng. Trong quá trình thực hiện cần ghi nhận những điều chưa thật hợp lý (nếu có) trong các quy trình để đề xuất Ban Giám đốc hiệu chỉnh sửa theo nguyên tắc của ISO.

Tạo lập các chứng cứ cho từng giai đoạn thực hiện: Khi triển khai thực hiện các bước được ghi trong quy trình, người thực hiện phải lập các chứng từ theo quy định của ISO (được xác định trong các bước cụ thể của từng quy trình).

Sơ kết từng giai đoạn, tổng kết khi thực hiện xong quy trình: Khi triển khai thực hiện quy trình, khi xong từng bước người thực hiện phải ghi nhận kết quả vào chứng từ để theo dõi và kiểm tra. Ghi nhận kết quả, lập hồ sơ lưu.

8. KẾT LUẬN

Tiêu chuẩn ISO và GLP là các tiêu chuẩn mà các phòng thí nghiệm đều cần phải đạt đến để chứng tỏ khả năng trong quản lý cũng như trong chuyên môn nhằm đảm bảo kết quả thực hiện.

Năng lực kỹ thuật của PTN là những yếu tố rất cần thiết cho hoạt động đánh giá, công nhận, là việc đảm bảo cung cấp các kết quả có tính chính xác, độ tin cậy của một PTN. Cùng với sự tiến bộ khoa học và kỹ thuật, chuẩn mực công nhận cũng có những tiến triển đáp ứng yêu cầu đòi hỏi ngày càng cao của sự phát triển. Những vấn đề được quan tâm trong quá trình phát triển có thể đa dạng, song trong thời gian trước mắt xu hướng chung sẽ tập trung vào các vấn đề sau:

- Tính dẫn xuất chuẩn đo lường trong phân tích hoá và vi sinh.
- Tính tương đương của chất chuẩn đã được chứng nhận và các chất chuẩn có xuất xứ từ các nguồn khác nhau.
- Xác định nghiêm ngặt hơn tính biến thiên và độ chính xác của thử nghiệm (độ không đảm bảo đo).
- Thừa nhận quốc tế các phương pháp thử tiêu chuẩn.
- Tăng cường các yếu tố kỹ thuật trong việc xem xét các yêu cầu, đề nghị, hợp đồng đối với công việc.
- Chuẩn mực trong việc đưa ra ý kiến nhận xét và giải thích.
- Tăng cường thử nghiệm thành thạo và so sánh liên phòng ở cả trong nước và quốc tế.
- Sử dụng tốt hơn công cụ kiểm soát chất lượng trong các PTN nhằm kiểm soát chất lượng và cải tiến công việc.
- Chú trọng hơn tới đo lường công nghiệp và tự hiệu chuẩn trong các PTN.

Các thoả thuận thừa nhận lẫn nhau giữa các tổ chức công nhận PTN, tổ chức giám định, tổ chức chứng nhận hệ thống và chứng nhận sản phẩm trong phạm vi khu vực cũng như quốc tế sẽ đảm bảo rằng các báo cáo giám định, các kết quả thử nghiệm, hiệu chuẩn và các chứng chỉ chứng nhận sản phẩm được thừa nhận trên phạm vi toàn cầu.

Các nhà quản lý của các nước hiện đang có xu hướng chuyển giao ngày càng nhiều hơn chức năng thử nghiệm và giám định cho các PTN có khả năng.

Tuy nhiên, để làm tốt việc đó các nhà quản lý cần quy định bằng luật rằng các PTN, các tổ chức giám định, các tổ chức chứng nhận phải được công nhận.

Bảng 5.1. So sánh yêu cầu của ISO và GLP

ISO	GLP
Các thành viên ISO	Các thành viên OECD
Cùng tiêu chuẩn cho mọi thành viên ISO	Quy định khác nhau theo từng quốc gia
Thiết kế cho các khảo sát có tính lặp lại	Thiết kế cho các khảo sát độc lập
Cần có bản hướng dẫn phụ đối với các ứng dụng chuyên biệt (ví dụ: an toàn, sức khỏe)	Rất đặc trưng trong một vài khu vực
Có bảng báo cáo chung về trách nhiệm của nhân viên	Báo cáo trách nhiệm rất chuyên biệt của nhân viên
Từng nghiên cứu không kiểm tra sổ sách thông qua QA nội bộ	Kiểm tra sổ sách của từng nghiên cứu thông qua QA nội bộ
Mô tả hệ thống chất lượng trong sổ tay chất lượng	Mô tả hệ thống chất lượng trong SOPs
Các khảo sát không cần QA ký tên	Từng khảo sát phải được QA ký tên
Không cần có kế hoạch nghiên cứu (nên sử dụng các phương pháp đã chuẩn hoá)	Cần có kế hoạch cho từng loại nghiên cứu
Các quy trình thao tác chuẩn được viết mà không cần hình thức riêng	Các quy trình thao tác chuẩn cần chi tiết hoá về hình thức và nội dung
Các phương pháp phân tích phải được xác thực thông qua các thử nghiệm liên phòng thí nghiệm	Không yêu cầu thông qua thẩm định các thử nghiệm liên phòng thí nghiệm
Không yêu cầu riêng về cất giữ các ghi nhận và báo cáo	Có yêu cầu riêng về lưu giữ, ghi nhận và văn thư
Không cần phải thông qua các chuyên gia có thẩm quyền luật pháp	Cần phải thông qua các chuyên gia có thẩm quyền luật pháp
Có quy trình phản nàn được tài liệu hoá	Trong trường hợp có vấn đề, đương nhiên là có luật pháp can thiệp
Bảo quản các mẫu thử nghiệm và số liệu đến khi các kết quả được khách hàng chấp nhận	Bảo quản các mẫu thử nghiệm theo yêu cầu quy định của nội bộ

Từ khoá

GLP; Good Laboratory Practices;

OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development – Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế;

ISO/IEC 17025;

Tổ chức và nhân sự; Thủ nghiệm và đánh giá kết quả; Hệ thống chất lượng; Hồ sơ và tài liệu; Cơ sở vật chất; An toàn trong phòng kiểm nghiệm.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Nêu 10 nội dung cần được kiểm tra khi khảo sát GLP ?
2. Một xí nghiệp được phẩm đã đạt GLP rồi và đã có giấy chứng nhận thì có cần phải chấm lại không ?
3. Thời gian cho phép của giấy chứng nhận này là bao nhiêu ?
4. ISO là gì ? Nêu những nét liên quan giữa GLP và ISO /IEC 17025:2005.
5. Công nhận là gì ? Chứng nhận hợp chuẩn là gì ?
6. ISO 17025 là gì ?
7. Đối tượng áp dụng ISO 17025 ?
8. Tại Việt Nam có tổ chức công nhận nào cho hoạt động công nhận phòng thí nghiệm ?
9. Phòng thí nghiệm đã được Công nhận ISO 17025 vậy có cần chứng nhận ISO 9000 ?
10. Các điều kiện để xây dựng thành công ISO 17025 ?

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Nguyên tắc GLP “Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm” được áp dụng cho
 - A. Các phòng xét nghiệm.
 - B. Các phòng kiểm nghiệm của Nhà nước và của các doanh nghiệp.
 - C. Các doanh nghiệp nước ngoài.
 - D. Các bệnh viện.
2. Quy trình thao tác chuẩn là các hướng dẫn chi tiết có tính chất...
 - A. Tự phát cho việc thực hiện các bước của một quá trình khi kiểm nghiệm thuốc.

- B. Chung của một trang thiết bị.
 - C. Pháp lý cho việc thực hiện các bước của một thao tác, một công việc hay một quá trình khi kiểm nghiệm thuốc.
 - D. Riêng của một cơ quan.
3. Theo quy định của GLP: Trưởng phòng kiểm nghiệm và trưởng các bộ phận phải có trình độ...
- A. Đại học hoặc sau đại học, có kinh nghiệm trong lĩnh vực phân tích kiểm nghiệm và lĩnh vực kiểm tra, quản lý chất lượng thuốc.
 - B. Đại học hoặc sau đại học, có kinh nghiệm trong lĩnh vực kinh tế.
 - C. Đại học hoặc sau đại học, có kinh nghiệm trong lĩnh vực đối ngoại.
 - D. Sau đại học, có kinh nghiệm trong lĩnh vực dược, hoá phân tích, dược lý, sinh vật, vi sinh vật.
4. Sổ tay chất lượng của phòng kiểm nghiệm gồm có những mục sau:
- A. Tổ chức của phòng kiểm nghiệm; Các hoạt động chuyên môn và quản lý có liên quan đến chất lượng.
 - B. Các quy trình đảm bảo chất lượng chung; Quy định về việc sử dụng chất đối chiếu; Sơ đồ đường đi của mẫu.
 - C. Quy định chất lượng: tiêu chuẩn của công tác kiểm nghiệm, mục đích của hệ thống chất lượng, việc thi hành các quy trình và quy định chất lượng trong công tác kiểm nghiệm.
 - D. Các câu trả lời trên đều đúng.
5. Phải định kỳ kiểm tra nồng độ của các dung dịch chuẩn độ và dung dịch ion mẫu. Khi kiểm tra thuốc thử, nếu thấy có hiện tượng vẩn đục, kết tủa hay biến màu... thì:
- A. Lọc rồi thử lại để xài.
 - B. Đổi với nhà cung cấp.
 - C. Không được sử dụng.
 - D. Ghi nhận và báo cáo lên cấp trên.
6. Các chất đối chiếu dùng trong phòng kiểm nghiệm gồm có:
- A. Chất đối chiếu gốc và các chất đối chiếu thứ cấp được cung cấp bởi nhà tài trợ.
 - B. Chất đối chiếu gốc và các chất đối chiếu thứ cấp được tạo ra trong phòng kiểm nghiệm.
 - C. Chất đối chiếu nội và các chất đối chiếu ngoại được mua của Sigma.
 - D. Chất đối chiếu nội và các chất đối chiếu ngoại do các xí nghiệp tự tạo.

7. Nếu một phương pháp phân tích được chọn để thay thế một phương pháp có sẵn trong Dược điển, phải chứng minh được phương pháp này là...
- A. Ngang với phương pháp trong Dược điển.
 - B. Cao hơn phương pháp trong Dược điển.
 - C. Tương đương hoặc ưu việt hơn phương pháp trong Dược điển và phải được Viện Kiểm nghiệm chấp nhận bằng văn bản.
 - D. Do Viện Kiểm nghiệm cung cấp.
8. ISO – Tổ chức Quốc tế về Tiêu chuẩn hoá – là tên viết tắt của...
- A. Insurance Services Office.
 - B. Independent System Operator.
 - C. International Student Organization.
 - D. International Organization for Standardization.
9. Xét trên các mặt cụ thể thì ISO có các lợi ích sau:
- A. Thúc đẩy cả hệ thống làm việc tốt, đặc biệt là giải phóng người lãnh đạo khỏi công việc sự vụ lặp đi, lặp lại.
 - B. Ngăn chặn được nhiều sai sót nhờ mọi người làm riêng không ai quan sát ai.
 - C. Lập văn bản các hoạt động từng khu vực.
 - D. Giải quyết các sai sót do kiên quyết không cho tái diễn.
10. Tiêu chuẩn ISO/IEC 17025 được coi là chuẩn quốc tế để chứng nhận khả năng của ...
- A. các phòng thử nghiệm và hiệu chuẩn.
 - B. các phòng xét nghiệm y khoa.
 - C. các phòng nghiệm thu thành phẩm.
 - D. các phòng thử nghiệm cấp 1.

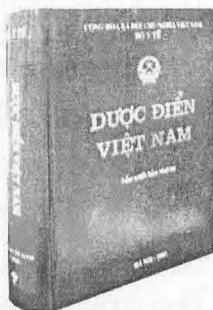
DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VÀ MỘT SỐ DƯỢC ĐIỂN CỦA CÁC NƯỚC TIỀN TIẾN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được nội dung của Dược điển Việt Nam hiện hành.
2. Nêu một số Dược điển của các nước tiên tiến hiện đang được sử dụng tại các phòng kiểm nghiệm của Việt Nam.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Giới thiệu chung [41], [35], [51], [52]



Hình 6.1. Dược điển Việt Nam IV



Hình 6.2. Pharmacopoeia Londinensis [35]

Theo Bách khoa toàn thư Việt Nam, dược điển là bộ sách chính thức có tính chất pháp chế và bắt buộc của ngành Dược. Dược điển quy định công thức và tính chất đặc trưng của các thuốc sản xuất trong nước và nhập từ nước ngoài.

Theo Bách khoa toàn thư Anh (The Encyclopedia Britannica) [32] từ "Pharmacopoeia" hay "pharmacopeia" bắt nguồn từ tiếng Hy Lạp cổ (*φαρμακοποιία*) ghép tiền tố "pharmako" (*φάρμακον*) và từ "poiein" (*ποιεῖν*) có nghĩa là "làm ra thuốc" là cuốn sách mô tả các tiêu chuẩn về chất lượng và độ tinh khiết của thuốc, hoá chất và các chế phẩm được.

Từ pharmacopoeia được cho là sử dụng đầu tiên vào khoảng thế kỷ thứ II sau Công nguyên bởi một nhà văn người Hy Lạp Diogenes Laertius. Đến năm 1548, nó lại xuất hiện trên tựa đề cuốn sách "Pharmacopoeae, libri tres" của bác sĩ Jacques Du Bois người Pháp ở Lyon và nhiều ấn bản y khoa khác. Tuy nhiên, mãi đến năm 1573 từ pharmacopoeia mới được sử dụng như là tên của các tiêu chuẩn dược phẩm chính thức trong cuốn sách. Các hướng dẫn pháp lý bắt buộc dành cho dược sĩ và bác sĩ Thành phố Ausburg, Đức, xuất bản lần thứ 2 với tựa đề "Ausburg Pharmacopoeia, seu Medicamentarium pro Republica Augustana". Có lẽ một trong những dược điển sớm nhất là De Materia Medica (khoảng năm 79) do bác sĩ quân đội Dioscorides người La Mã gốc Hy Lạp viết. De Materia Medica mô tả hàng trăm các chế phẩm dược phẩm làm từ thực vật, động vật, và khoáng sản. Rất nhiều cuốn sách sau đó mô tả từ nguyên liệu đến các chế phẩm, từ công thức đến cách bào chế, công dụng cũng như cách sử dụng. Tuy nhiên, kể từ khi ngành Dược tách khỏi y khoa để thực hiện một công việc chuyên biệt là bào chế và kinh doanh thuốc theo đơn của bác sĩ, thì việc thiết lập những quy định chuẩn mực để điều chỉnh các khía cạnh liên quan đến thuốc là cần thiết và đó cũng chính là nguồn gốc của Dược điển. Các văn bản luật đầu tiên chính thức thừa nhận ngành Dược là một nhánh chuyên biệt của y khoa và đưa ra các quy định liên quan đến dược ra đời vào năm 1233 tại Arabia, và những năm sau đó tại châu Âu. Đến thế kỷ XV, việc kinh doanh thuốc và dược liệu giữa các quốc gia trở nên dễ dàng và phổ biến thì các cuốn Dược điển được ra đời để làm căn cứ xử phạt việc buôn bán thuốc kém chất lượng. Mặc dù cuốn "Dispensatory of Valerius Cordus" được xuất bản và thông qua bởi thượng viện Nuremberg, Đức vào năm 1524, là cuốn Dược điển đầu tiên mang tính chất pháp lý được công nhận bởi chính quyền, nhưng cuốn "Pharmacopoeia Londinensis" xuất bản năm 1618 mới là cuốn Dược điển quốc gia đầu tiên trên thế giới.

Bảng 6.1. Một số cuốn Dược điển quốc gia đầu tiên trên thế giới [36]

Năm xuất bản	Dược điển quốc gia
1618	Pharmacopoeia Londinensis
1698	Dispensatorium Brandenburgicum
1699	Pharmacopoeia Edinburgensis
1729	Dispensatorium Pharmaceuticum Austriaco Viennense
1774	Pharmacopoea Austriaco – Provincialis
1812	Pharmacopoea Austriaca
1772	Pharmacopoea Danica
1775	Pharmacopoea Svecica
1778	Pharmacopoea Rossica

1794	Pharmacopoeia geral para o reino, e dominios de Portugal
1876	Pharmacopea Portuguêsa
1794	Pharmacopoea Hispana
1805	Pharmaco Batava
1807	Pharmacopoeia Collegii Medicorum Regis et Reginae in Hibernia
1817	Pharmacopoeia Regni Polontae
1818	Codex medicamentarius sive pharmacopoea Gallica
1819	Pharmacopoea Fennica
1820	Pharmacopoeia of the United States of America

Tất cả các dược điển quốc gia, khu vực hoặc quốc tế đều được ban hành bởi thẩm quyền của Chính phủ, và được hướng dẫn thực thi theo pháp luật, ngoại trừ Dược điển Mỹ được biên soạn bởi một tổ chức tư nhân là một hội đồng do Hiệp hội Y Dược sĩ bổ nhiệm và được chấp nhận như một văn bản cấp quốc gia.

Trước đây mỗi quốc gia đều có quy định riêng của mình với những phiên bản dược điển khác nhau. Trong quá trình phát triển, các quốc gia luôn tìm cách kiểm chế về kinh tế và khoa học kỹ thuật của các quốc gia hay lục địa khác bằng các hàng rào pháp lý và kỹ thuật. Tuy nhiên sự tăng trưởng về thương mại và mối quan hệ gần gũi hơn giữa các quốc gia đã đặt ra một yêu cầu không thể thiếu là xây dựng các luật và quy định quốc tế sao cho hài hoà lợi ích giữa các quốc gia với nhau. Trong lĩnh vực dược, một trong những lĩnh vực có quy định nghiêm ngặt nhất do sức khoẻ cộng đồng đặc biệt dễ bị ảnh hưởng nên sự hài hoà hoá trở nên khó khăn và phải rất tinh tế. Từ đó phải có một cam kết chung để loại bỏ sự phân biệt do thiếu hiểu biết, thiếu hợp tác hoặc các hình thức bảo hộ gây thiệt hại chung cho lợi ích cộng đồng. Bên cạnh đó, các hoá chất dược phẩm và chế phẩm đúng ra phải được sản xuất theo GMP, được ràng buộc và kiểm soát bởi các cấp thẩm quyền, tuy nhiên trong nhiều trường hợp, nếu chỉ phân tích một mẫu sản phẩm cuối cùng theo một chuyên luận dược điển nào đó thì không thể xác minh và đảm bảo rằng thuốc đã sản xuất một cách có chất lượng toàn diện. Từ đó dẫn đến sự ra đời các dược điển khu vực và dược điển quốc tế. Ngoài ra, Dược điển quốc tế của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) còn nhằm mục tiêu phục vụ các chương trình y tế liên quốc gia, viện trợ nhân đạo và phòng ngừa dịch bệnh trên thế giới của WHO. Do đó, danh mục thuốc của Dược điển quốc tế ban đầu là các thuốc thiết yếu trong điều trị bệnh sốt rét, bệnh lao, HIV / AIDS, vaccin phòng ngừa dịch bệnh và thuốc dành cho trẻ em,... sau đó ngày càng mở rộng nhằm phục vụ như là nguồn tài liệu để tham khảo hoặc tương thích với yêu cầu của bất kỳ nước thành viên WHO nào.

1.2. Phân loại

Cho đến năm 2006 theo ghi nhận của WHO có 3 loại dược điển:

1. Dược điển quốc gia (National Pharmacopoeia): Argentina, Austria, Belarus, Belgium, Brazil, China, Croatia, Czech Republic, Denmark, Egypt, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, India, Indonesia, Iran, Ireland, Italy, Japan, Korea, Lithuania, Mexico, Montenegro, Norway, Pakistan, Philippines, Poland, Portugal, Republic of Serbia, Romania, Russian Federation, Slovak Republic, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, Thailand, Turkey, Ukraine, United Kingdom, United State of America, Vietnam (45 ấn bản).

2. Dược điển khu vực (Regional And Subregional Pharmacopoeia): Europe, Africa (2 ấn bản).

3. Dược điển quốc tế (International Pharmacopoeia) (1 ấn bản).

1.3. Chức năng [36], [44]

Chức năng chính của dược điển là mô tả việc xây dựng công thức của từng loại thuốc trong danh mục. Các quy định của dược điển nhằm ràng buộc tất cả những người sản xuất và phân phối thuốc.

Thực tế, dược điển gồm các văn bản pháp lý ràng buộc việc kiểm soát chất lượng của dược phẩm. Nó bao gồm tất cả định nghĩa các dạng bào chế, thành phần hoạt chất, nguyên vật liệu đóng gói, các khía cạnh chung của sản xuất, tiêu chuẩn kiểm nghiệm, quy trình và phương pháp thẩm định, bảo quản và ghi nhãn. Dược điển là tài liệu tham khảo chính cho các phương pháp phân tích dược phẩm. Do đó nó là một công cụ quan trọng để đảm bảo an toàn cho người sử dụng thuốc. Chất lượng và các yêu cầu pháp lý của một tiêu chuẩn dược phẩm nào đó sẽ được áp dụng cho tất cả các sản phẩm tương ứng đang lưu hành ở một quốc gia. Các nhà sản xuất và phân phối dược phẩm phải tuân thủ đầy đủ các tiêu chuẩn này.

2. CÁC DƯỢC ĐIỂN ĐANG ĐƯỢC SỬ DỤNG TẠI VIỆT NAM

2.1. Dược điển Việt Nam [10]

2.1.1. Các văn bản pháp lý điều chỉnh Dược điển Việt Nam

Điều 66, Luật Dược của Quốc hội số 34/2005/QH11 ngày 14 tháng 6 năm 2005;

Điều 35, 36 Nghị định của Chính phủ số 79/2006/NĐ-CP ngày 09 tháng 8 năm 2006 Quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Dược;

Thông tư liên tịch số 11/2008/TTLT/BYT-BKHCN ngày 29 tháng 12 năm 2008, hướng dẫn xây dựng, thẩm định, công bố Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc và ban hành xuất bản Dược điển Việt Nam.

Điều 3, 5, 6, Thông tư của Bộ Y tế số 09/2010TT-BYT ngày 28 tháng 4 năm 2010, hướng dẫn việc quản lý chất lượng thuốc.

2.1.2. Định nghĩa

Dược điển Việt Nam là Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc và các phương pháp kiểm nghiệm thuốc bao gồm các quy định về chỉ tiêu, yêu cầu kỹ thuật, phương pháp kiểm nghiệm, bao gói, ghi nhãn, vận chuyển, bảo quản và các yêu cầu khác có liên quan đến chất lượng thuốc do Hội đồng Dược điển biên soạn, trình Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành. Hội đồng Dược điển Việt Nam do Bộ trưởng Bộ Y tế thành lập.

2.1.3. Biên soạn, ban hành và áp dụng Dược điển Việt Nam

Hội đồng Dược điển Việt Nam tổ chức nghiên cứu biên soạn Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc theo kế hoạch tiêu chuẩn hoá của Bộ Y tế, với sự cộng tác của các cá nhân, cơ quan và đơn vị là các nhà khoa học, chuyên gia, viện, trường và các doanh nghiệp sản xuất và kinh doanh được thông qua việc biên soạn, tham khảo và lấy ý kiến.

Hồ sơ dự thảo Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc được xem xét, lấy ý kiến và thẩm tra về chuyên môn tại Cục Quản lý Dược và tiếp tục được thẩm định tại Tổng cục Tiêu chuẩn – Đo lường – Chất lượng. Từ đó Bộ Khoa học và Công nghệ công bố Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc.

Trên cơ sở công bố Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc này, Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Dược điển Việt Nam.

Liên tục, Hội đồng Dược điển sẽ định kỳ rà soát, bổ sung, sửa đổi tiêu chuẩn quốc gia về thuốc.

Các cơ sở sản xuất, kinh doanh thuốc có thể áp dụng Dược điển Việt Nam hoặc xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho sản phẩm do mình sản xuất trên cơ sở các quy định tại Dược điển Việt Nam, và các văn bản pháp luật liên quan, cập nhật với phiên bản mới nhất có hiệu lực; Các chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng, phương pháp thử được quy định tại Dược điển Việt Nam là yêu cầu bắt buộc áp dụng. Mọi sự sai khác phải được chứng minh, đối chiếu bảo đảm tối thiểu phải tương đương với quy định tại Dược điển Việt Nam.

Dược phép áp dụng trực tiếp các dược điển được sử dụng thông dụng trong thương mại dược phẩm quốc tế: châu Âu, Anh, Hoa Kỳ, quốc tế, Nhật Bản, nếu áp dụng các Dược điển khác thì tối thiểu phải tương đương Dược điển Việt Nam hoặc các Dược điển trên, nếu không có tiêu chuẩn chất lượng thuốc tương ứng trong các dược điển quy định, thì tiêu chuẩn áp dụng phải được đánh giá lại và được Bộ Y tế xét duyệt.

2.1.4. Mục tiêu xây dựng

Dược điển phải có tác dụng thúc đẩy, nâng cao trình độ kỹ thuật của ngành lên một bước; phải thể hiện được phương châm kết hợp đông tây y đúng mức và

phù hợp với tình hình thực tế trong nước. Yêu cầu phải đưa các tiến bộ khoa học kỹ thuật áp dụng vào phương pháp kiểm nghiệm thuốc, nhằm mục đích nâng cao tiêu chuẩn chất lượng phục vụ cho công tác quản lý chất lượng thuốc trong tiến trình hội nhập của ngành Dược với các nước trong khu vực và trên thế giới.

2.1.5. Tầm quan trọng của Dược điển Việt Nam

Là văn bản pháp lý đối với công tác quản lý, kiểm nghiệm chất lượng thuốc, sản xuất kinh doanh thuốc và những người hành nghề Dược trong cả nước vì khi có nguyên liệu chất lượng tốt theo tiêu chuẩn chất lượng dược phẩm và có phương pháp, quy trình sản xuất khoa học thì sản phẩm mới đạt chất lượng cao.

Bảng 6.2. Sơ lược về lịch sử của Hội đồng Dược điển Việt Nam (HD ĐVN)

HD ĐVN	Thời gian	Chủ tịch	Tham gia xây dựng	
I	27/2/1964	GS.TS. Trương Công Quyền	92 người	Ban Hoá dược Ban Bào chế Ban Dược liệu Ban Vac xin – huyết thanh Ban Phương pháp kiểm nghiệm chung Ban Đông dược (thành lập ngày 16/9/1968)
II	12/5/1984	GS. TS. Trương Công Quyền	221 người	Ban Hoá dược Ban Bào chế Ban Dược liệu Ban Đông dược Ban Vac xin – huyết thanh Ban Phương pháp kiểm nghiệm chung Văn phòng Hội đồng Dược điển
III	25/7/1994	GS. TS. Trương Công Quyền PGS. TS. Lê Văn Truyền (từ ngày 23-12- 1997)	180 người	Ban Thường trực Hội đồng Dược điển Ban Thư ký Ban Hoá dược Ban Bào chế Ban Dược liệu Ban thuốc cổ truyền Ban Vac xin huyết thanh Ban Phương pháp phân tích, thuốc thủ và chất đối chiếu Ban Phương pháp sinh học Ban Danh pháp quy chế

HD DDVN	Thời gian	Chủ tịch	Tham gia xây dựng	
				Ban Biên tập – Hiệu đính Văn phòng Hội đồng Dược điển Văn phòng Hội đồng Dược điển phía Nam
IV	28/02/2003	PGS. TS. Trịnh Văn Quý TS. Nguyễn Văn Tựu (từ ngày 31/3/2008)	Khoảng 200 người	Ban Thường trực Hội đồng Dược điển IV Ban thư ký Ban Danh pháp quy chế Ban Hoá dược Ban Bào chế Ban Dược liệu – Đông dược Ban Vac xin và sinh phẩm Ban Phương pháp kiểm nghiệm chung Ban Biên tập – Hiệu đính Trung tâm Dược điển–Dược thư Việt Nam

Bảng 6.3. Số chuyên luận của DDVN qua các thời kỳ

Tên ấn phẩm	DDVN I	DDVN II	DDVN III	DDVN IV
	1970 (tập 1)	1990 (tập 1)		
Thời gian ban hành	1977 (Bản bổ sung)	1991 (tập 2)	2002	2009
	1983 (tập 2)	1994 (tập 3)		
Số lượng tiêu chuẩn	860	356	821	1157
Hoá dược	313	123	231	356
Các thuốc bào chế tân dược	167	82	125	260
Dược liệu, thuốc cổ truyền và chế phẩm đông dược	364	141	313	314
Vac xin – Huyết thanh	16		13	25
Phổ hồng ngoại		90	68	154
Phương pháp kiểm nghiệm chung	136	92	153	189
Các phụ lục			14	18

2.1.6. Các tài liệu tham khảo để xây dựng Dược điển Việt Nam

Dược điển Việt Nam được dựa chủ yếu vào Dược điển Anh (BP) 2005 và một số dược điển khác như: Dược điển Hoa Kỳ (USP); Dược điển châu Âu (EP); Dược điển Pháp (PF); Dược điển Nhật Bản (JP); Dược điển Quốc tế (Ph. Int.); Dược

diễn Hàn Quốc (KP); Dược điển Trung Quốc (PPRC); Dược điển Nga (RP); Dược điển Thái Lan; Dược điển Ấn Độ (IP).

2.1.7. Nội dung Dược điển Việt Nam IV gồm các phần:

Các chuyên mục chung:

1. Lời nói đầu.
2. Lịch sử Dược điển Việt Nam.
3. Hội đồng Dược điển Việt Nam.
4. Danh mục các chuyên luận Dược điển Việt Nam IV.
5. Quy định chung: Về tên, các đơn vị, các khái niệm, các thao tác cơ bản, các cách đánh giá và ghi nhận kết quả cơ bản, danh pháp, quy cách mô tả, bảo quản, nhãn thuốc...

6. Ký hiệu các chữ viết tắt.

7. Mục lục tra cứu theo vần ABC.

8. Mục lục tra cứu bằng tiếng Latin.

9. Các chuyên luận hoá dược và chế phẩm Bào chế tân dược.

10. Các chuyên luận Dược liệu, thuốc cổ truyền và chế phẩm đông dược.

11. Các chuyên luận Vaccin – Huyết thanh.

12. Phổ Hồng ngoại.

13. *Các phụ lục (PL)*

PL 1 Các dạng thuốc

PL 2 Các thuốc thử chung, Các dung dịch chuẩn độ, Các dung dịch đệm, Các dung dịch mẫu, Các chất đối chiếu.

PL 3 Cân và xác định khối lượng, nhiệt kế, dụng cụ đo thể tích, phễu lọc thủy tinh xóp, cỡ bột và rây, rửa dụng cụ thủy tinh.

PL 4 Các phương pháp quang phổ.

PL 5 Các phương pháp sắc ký.

PL 6 Xác định các hằng số vật lý.

PL 7 Xác định các chỉ số: acetyl, acid, ester, hydroxyl, iod, peroxyd, xà phòng hoá; Xác định: chất không bị xà phòng hoá, lưu huỳnh dioxyd, các chất oxy hoá, carbon hữu cơ toàn phần trong nước dùng cho ngành Dược.

PL 8 Các phản ứng định tính, Định tính các penicilin, Phản ứng màu của các penicilin và các cephalosporin.

PL 9 Các phép thử tinh khiết.

PL 10 Các phương pháp định lượng.

- PL 11 Các phép thử về thể tích, nồng độ, hàm lượng, độ hoà tan, độ rã thuốc, giới hạn tiểu phân.
- PL 12 Các quy định và phép thử về kiểm tra chất lượng dược liệu, đông dược
- PL 13 Các phép thử sinh học.
- PL 14 Hướng dẫn đánh giá sinh khả dụng và tương đương sinh học in vivo các chế phẩm thuốc.
- PL 15 Các phép thử dùng cho vac xin – sinh phẩm.
- PL 16 Các phương pháp tiệt khuẩn, chỉ thị sinh học dùng cho tiệt khuẩn.
- PL 17 Đồ dùng dùng cho chế phẩm dược.
- PL 18 Bảng nguyên tử lượng các nguyên tố.

2.1.8. Quyết định ban hành và áp dụng DDVN IV gồm các điểm chính sau

Dược điển Việt Nam lần thứ tư, gồm các tiêu chuẩn quốc gia về thuốc: tiêu chuẩn về nguyên liệu hoá dược và thành phẩm hoá dược; tiêu chuẩn về dược liệu và thuốc từ dược liệu; tiêu chuẩn về chế phẩm vac xin và sinh phẩm y tế; tiêu chuẩn về phương pháp kiểm nghiệm chung cho thuốc và nguyên liệu làm thuốc dùng cho người.

Dược điển Việt Nam lần xuất bản thứ tư có hiệu lực từ ngày 01/01/2010. Bãi bỏ các quy định tại Dược điển Việt Nam lần xuất bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba.

2.1.9. Đánh giá chung về kết quả và hiệu quả kinh tế xã hội của công tác xây dựng DDVN IV

DDVN lần xuất bản thứ tư đã được biên soạn một cách khoa học, công phu, theo một quy trình thống nhất, kết hợp xem xét sửa đổi các tiêu chuẩn đã ban hành và bổ sung cập nhật các tiêu chuẩn thuốc mới đảm bảo sự kế thừa truyền thống của Dược điển Việt Nam, đồng thời cập nhật tiến bộ khoa học kỹ thuật, đảm bảo tính thực thi áp dụng đối với các cơ sở sản xuất, kinh doanh trong nước, phù hợp với quy định tại các Dược điển tiên tiến được áp dụng rộng rãi trong sản xuất, kinh doanh, sử dụng dược phẩm trên thế giới. Vậy nên nội dung DDVN IV là phù hợp với tình hình phát triển hiện nay của đất nước.

DDVN là tài liệu kỹ thuật chính thức mang tính chất pháp lý đối với nhà sản xuất, kinh doanh, cơ quan, cán bộ làm công tác quản lý và những người hành nghề Dược căn cứ để quản lý, kiểm tra, đánh giá chất lượng thuốc lưu hành ở Việt Nam.

DDVN là cơ sở thúc đẩy chất lượng thuốc do Việt Nam sản xuất tương đương với các biệt dược gốc của các nền công nghiệp dược hiện đại trên thế giới, đáp ứng với yêu cầu phát triển kinh tế của Việt Nam và hội nhập với các nước trong khu vực và thế giới.

ĐEVN là một trong những hàng rào kỹ thuật ngăn chặn tình trạng thuốc kém chất lượng sản xuất trong nước hay nhập khẩu lưu hành trên thị trường, đảm bảo hiệu quả chăm sóc và bảo vệ sức khoẻ nhân dân của ngành Y tế.

Các phương pháp kiểm nghiệm chung ngày càng hoàn chỉnh của ĐEVN IV đã góp phần đẩy mạnh việc chuẩn hoá và hiện đại hoá hệ thống kiểm nghiệm trong cả nước.

Bảng 6.4. Thống kê các phương pháp phân tích sử dụng trong Dược Điển Việt Nam IV

STT	Phương pháp phân tích sử dụng trong chỉ tiêu định lượng của các chuyên luận trong ĐEVN IV	Số chuyên luận (Hoá dược)	
		616	%
1	Phương pháp phân tích khối lượng	5	0,76
2	Phương pháp chuẩn độ thể tích	158	24,12
3	Phương pháp điện hoá	103	15,73
4	Phương pháp quang phổ	106	16,18
5	Phương pháp sắc ký: Phương pháp sắc ký khí (10), Phương pháp sắc ký lỏng (191), Phương pháp sắc ký râu phân tử (1)	202	30,84
6	Phương pháp vi sinh	23	3,51
7	Khác	4	0,61

2.2. Dược điển quốc tế (The International Pharmacopoeia) [51],[52]

The International Pharmacopoeia (Ph. Int.) của Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization – WHO) đầu tiên có từ 1874. Ấn bản hiện nay đang lưu hành: Phiên bản lần thứ 4 năm 2006 và bản bổ sung lần thứ nhất năm 2008 bao gồm ấn bản giấy, CD-ROM và tra cứu online.

Phiên bản lần thứ 4 năm 2006 bao gồm:

Tập 1: hoá chất dược phẩm (từ ký tự A–O).

Tập 2: hoá chất dược phẩm (từ ký tự P–X).

Ngoài các chuyên luận như phiên bản lần thứ 3 còn có các chuyên luận về thuốc kháng virus (ARV) như indinavir sulfate, nelfinavir mesilate, nevirapine, ritonavir, saquinovir, saquinovir mesilate..., các dược phẩm phóng xạ, phương pháp phân tích, thuốc thử, bổ sung thông tin kê đơn, danh sách các tạp chất liên quan, nâng cao chất lượng trình bày và cải thiện chức năng tìm kiếm trên CD và online.

Bản bổ sung lần thứ nhất bao gồm: Các tiêu chuẩn mới (30 chuyên luận mới cho các loại thuốc phòng chống HIV/AIDS, Lao và Sốt rét, bao gồm thuốc dành cho trẻ em) các thông tin bổ sung (ví dụ: 125 phổ IR chuẩn) và các đính chính, sửa đổi.

Được diễn quốc tế được soạn thảo và ban hành bởi hội đồng chuyên gia chuyên về các chế phẩm dược phẩm (Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations) của WHO.

Quy trình xây dựng Dược điển quốc tế của WHO:

Bước 1: Xác định danh mục các chế phẩm cụ thể được phê chuẩn bởi các hội đồng của WHO có liên quan.

Bước 2: Cung cấp các thông tin liên lạc của các nhà sản xuất các sản phẩm trên và các bên liên quan.

Bước 3: Liên hệ nhà sản xuất để được cung cấp tiêu chuẩn kỹ thuật và mẫu kiểm nghiệm.

Bước 4: Xác định các phòng kiểm nghiệm cộng tác trong dự án (2 – 3 phòng thí nghiệm tùy theo dược phẩm đã chọn), Hợp đồng làm việc với các phòng kiểm nghiệm này.

Bước 5: Hợp đồng soạn thảo dự thảo các tiêu chuẩn kỹ thuật và thực hiện các công tác kiểm nghiệm cần thiết.

Bước 6: Tìm kiếm thông tin về kiểm nghiệm chế phẩm đã công khai.

Bước 7: Phòng kiểm nghiệm thực hiện thử nghiệm, phát triển và thẩm định các tiêu chuẩn kỹ thuật.

Bước 8: Hỗ trợ Trung tâm hợp nhất của WHO trong việc thiết lập hoá chất đối chiếu quốc tế.

Bước 9: Theo quy trình tư vấn của WHO, gửi thư về các dự thảo tiêu chuẩn kỹ thuật cho các chuyên gia.

Bước 10: Thảo luận ý kiến của các phòng kiểm nghiệm, Trung tâm hợp nhất của WHO về các tiêu chuẩn kỹ thuật.

Bước 11: Nhận phản hồi.

Bước 12: Lấy ý kiến lại cho các phản hồi.

Bước 13: Như bước 10.

Bước 14: Trình dự thảo cho hội đồng chuyên gia về các chế phẩm dược phẩm và tiêu chuẩn kỹ thuật, nếu không được thông qua sự lặp lại các bước 11–13 thường xuyên khi cần thiết.

Bước 15: Kết hợp tất cả thay đổi đã được thống nhất trong các cuộc thảo luận.

Bước 16: Xác nhận lại các sửa đổi tương ứng bởi các chuyên gia có liên quan, các phòng thí nghiệm đã hợp đồng.

Bước 17: Cung cấp văn bản chính thức trên trang web để cung cấp cho người dùng thuốc.

2.3. Dược điển châu Âu (European Pharmacopoeia) [47]

Năm 1964, tám quốc gia đã được ký kết một Công ước cho việc xây dựng một Dược điển châu Âu. Công ước này dựa trên các ký kết song phương của các quốc gia thành viên về việc xây dựng một dược điển thông dụng, đóng góp tài chính cho quỹ chung, gửi các chuyên gia tham gia soạn thảo, đồng ý thực hiện Dược điển này chính thức trên lãnh thổ của các quốc gia thành viên, thay thế dần các yêu cầu kỹ thuật tương ứng của các quốc gia, và tích hợp vào các quy định đăng ký thuốc sản xuất công nghiệp. Ấn bản đầu tiên ra đời năm 1967, gồm 3 cuốn I, II, III và phụ lục của cuốn II, III.

Bảng 6.5. Các ấn bản Dược điển châu Âu đã được xuất bản

Ấn bản lần thứ	1	2	3	4	5	6	7
Xuất bản năm	1967	1980	1997	2002	2005	2008	2011

Từ ấn bản lần thứ năm, Dược điển này được phát hành thành 2 cuốn: Cuốn 1 gồm các chương tổng quát và các chuyên luận (ví dụ như các dạng phân liều, phương pháp phân tích, thuốc thử) và cuốn 2 gồm tất cả các chuyên luận của các chất.

Các ấn bản bổ sung – Supplement (các chuyên luận mới, các sửa đổi và đính chính) liên tục được xuất bản sau mỗi kỳ họp của Hội nghị Dược điển châu Âu (hiện nay định kỳ 3 lần một năm).

Ấn bản mới nhất là European Pharmacopoeia 7th xuất bản tháng 7 năm 2010 và có hiệu lực từ tháng 1 năm 2011.

Hiện nay Ủy ban Dược điển châu Âu có 37 thành viên: Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Montenegro, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovak Republic, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, Republic of Macedonia, Turkey, United Kingdom và liên minh châu Âu (European Union).

Tại các quốc gia này và liên minh châu Âu thì Dược điển châu Âu là Dược điển mang tính cách pháp lý mặc dù các quốc gia trên vẫn có thể có riêng Dược điển như Anh, Đức, Pháp...

Các quan sát viên từ 20 quốc gia và các tổ chức quốc tế cũng dự các phiên họp của Hội đồng Dược điển châu Âu (the European Pharmacopoeial Commission): Albania, Algeria, Australia, Belarus, Brazil, Canada, China, Georgia, Israel,

Madagascar, Malaysia, Morocco, Kazakhstan, Russian Federation, Senegal, Syria, Tunisia, Ukraine, United States of America và WHO.

2.4. Dược điển Anh (British Pharmacopoeia – BP) [45]

Dược điển Anh 2010 gồm ấn bản giấy, ebook và CD ROM là bộ tài liệu hiện hành và chính thức về tiêu chuẩn đối với dược chất của Anh quốc và là nguồn viết về tất cả tiêu chuẩn chất lượng thuốc của Anh quốc. BP là tài liệu thiết yếu cho bất kỳ ai muốn nghiên cứu về thuốc, phát triển, sản xuất, thử nghiệm và BP đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo là toàn bộ dược chất trên thị trường Anh quốc đạt các tiêu chuẩn về an toàn, chất lượng và hiệu quả.

BP gồm 5 cuốn (trong đó có một cuốn về thuốc thú y) chủ yếu là các chuyên luận được trình bày có tính bắt buộc đối với hoạt chất, tá dược, và chế phẩm, các quy định chung (General Notices) các phụ lục (Appendices): phương pháp thử nghiệm, thuốc thử... và các phổ đối chiếu. Thông tin chi tiết và hướng dẫn về nhiều phương diện khác nhau về quản lý dược và thực nghiệm được in ấn trong các chương bổ sung (Supplementary chapters).

2.5. Dược điển Hoa Kỳ (The United States Pharmacopoeia – National Formulary – USP – NF) [46], [49]

Cuốn Dược điển Mỹ đầu tiên xuất bản ngày 15/12/1820 được in bằng tiếng Latin và tiếng Anh gồm 217 danh mục thuốc trong 272 trang. Ngày 1–1–1920, Hội nghị Dược điển Mỹ của 2 vùng Bắc Mỹ và Trung Mỹ quy định Dược điển Mỹ sẽ được sửa chữa và in lại mỗi lần sau 10 năm. Đến năm 1940, do sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật, Dược điển Mỹ sẽ được sửa chữa và in lại mỗi lần sau 5 năm. Nếu trong 5 năm đó cần phải sửa đổi thì sẽ có những ấn bản phụ lục. Năm 1975, với mục tiêu lập tiêu chuẩn cho tất cả các loại thuốc, hội nghị đề nghị in ghép chung với NF (National Formulary of Unofficial Preparation – công thức quốc gia và chế phẩm không chính tắc). Cuốn ghép chung đầu tiên là USP XXX và NF XV (1980). Dược điển Mỹ ra ấn bản mới mỗi năm.

Dược điển Hoa Kỳ (United States Pharmacopoeia) làm cơ sở cho các quy định thi hành pháp luật của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration) và Drug Enforcement Administration. Nó cũng là dược điển chính thức của Hoa Kỳ và một số nước khác. Với những người trong ngành, Dược điển này được gọi đơn giản là USP. Từ viết tắt chữ đầu USP cũng được thêm vào tên thuốc hay các nguyên liệu, hoá chất dùng làm thuốc để cho biết chúng tuân theo các quy định của USP (hay đạt tiêu chuẩn Dược điển Hoa Kỳ).

Ngoài các phần chung của dược điển như giới thiệu Hội đồng Dược điển,

những quy định chung... và phần chủ yếu gồm các chuyên luận, hướng dẫn chung, thuốc thử, chỉ thị và dung dịch, các phụ lục về chất dinh dưỡng.

Phiên bản đang lưu hành hiện nay (2010) là United States Pharmacopoeia 33 – National Formulary 28 ở cả 4 dạng: giấy, ebook, CD và online.

2.6. Dược điển Pháp (Pharmacopée Française) [53]

– Thuật ngữ code hay Codex được dùng để chỉ bảng Hammourabi ghi trên đá năm 2000 trước Công nguyên và đặc biệt là trên đó cũng ghi lại những công thức thuốc.

– Từ lâu hai từ Codex và Pharmacopée Française đã được sử dụng để chỉ Dược điển Pháp. Ấn bản Codex đầu tiên năm 1818, sau đó là những ấn bản kế tiếp vào những năm 1837, 1866, 1884, 1908. Năm 1908, Ủy ban Codex quyết định gọi là Pharmacopée Française cho tập hợp những ấn bản kế tiếp vào các năm 1937, 1949, 1965 nhưng chưa cụ thể bằng các đạo luật.

– Ngày 14/07/1943, có quyết định bằng luật pháp là kể từ ấn bản thứ 9 trở đi sẽ chỉ gọi là Pharmacopée Française.

Ấn bản mới nhất hiện nay là 10th Edition xuất bản vào tháng 11 /2005. Văn bản tiếng Pháp.

2.7. Dược điển Nhật (Japanese Pharmacopoeia 15th edition supplement 1) [48]

Bản dịch tiếng Anh của Dược điển Nhật hiện nay mới nhất là The Japanese Pharmacopoeia 15th Edition gồm: (xuất bản năm 2006)

- Những ghi chú tổng quát.
- Những quy định chung cho các chế phẩm.
- Những phương pháp thử nghiệm và dụng cụ thử nghiệm chung.
- 1483 chuyên luận thuốc.
- Phổ hồng ngoại và tử ngoại chuẩn.

2.8. Dược điển Trung Quốc [43]

Bản dịch tiếng Anh của Dược điển Trung Quốc hiện nay mới nhất là Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2010 (English Edition). Ấn bản thứ 8 gồm 3 tập Vol. I, II, III 2010, của Dược điển Trung Quốc 2010 gồm hầu hết thuốc cổ truyền Trung Quốc, thuốc tân dược. Gồm 4615 chuyên luận thuốc, với tổng cộng 1358 chuyên luận mới, được in thành 3 tập:

Tập I – 2136 chuyên luận về nguyên dược liệu của thuốc cổ truyền Trung Quốc và các patent về y học cổ truyền, các chế phẩm dược liệu đơn thành phần.

Tập II – 2348 chuyên luận về thuốc có nguồn gốc hoá học.

Tập III – 131 chuyên luận về chế phẩm sinh học.

Từ khoá

- Dược điển; - Quy định chung;
- Chuyên luận; - Phương pháp thử.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Định nghĩa Dược điển ?
2. Các Dược điển Việt Nam đang được sử dụng hiện nay là những Dược điển nào ? Dược điển Việt Nam hiện nay được soạn thảo và áp dụng như thế nào ?
3. ĐĐVN IV được xuất bản năm nào ? Có bao nhiêu phụ lục trong ĐĐVN IV ? Có bao nhiêu phần trong cuốn này và khi muốn tham khảo phương pháp chuẩn độ complexon, các phương pháp sắc ký sẽ tra cứu ở phần nào ?
4. Một dược phẩm khi lưu hành ở Việt Nam sẽ được kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn của dược điển nào ?

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Đến năm 2006, Việt Nam là một trong... quốc gia có tổ chức biên soạn Dược điển.
 - A. 39
 - B. 40
 - C. 41
 - D. 45
2. Dược điển Việt Nam là Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc do
 - A. Bộ trưởng Bộ Y tế biên soạn, Hội đồng Dược điển ban hành.
 - B. Phòng KCS của các công ty Dược biên soạn, trình Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành.
 - C. Hội đồng Dược điển biên soạn, trình Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành.
 - D. Hội đồng Dược điển biên soạn, Phòng KCS của các công ty Dược ban hành.
3. Việc xây dựng dược điển nhằm mục đích:
 - A. Nâng cao tiêu chuẩn thuốc để bảo vệ sức khoẻ của nhân dân.
 - B. Đảm bảo và nâng cao chất lượng thuốc để bảo vệ sức khoẻ của nhân dân.
 - C. Bảo vệ sức khoẻ của nhân dân.
 - D. Nâng cao chất lượng nguyên liệu và thành phẩm.

4. Dược điển là bộ sách tập trung các tiêu chuẩn nhà nước gồm những quy định về:
- A. Cách điều chế và cách kiểm nghiệm các thuốc.
 - B. Cách kiểm nghiệm các thuốc.
 - C. Thành phần, chất lượng, cách điều chế và cách kiểm nghiệm các thuốc.
 - D. Thành phần của thuốc.
5. Muốn tra cứu phần acid acetyl salicylic trong Dược điển Việt Nam IV thì tra cứu trong:
- A. Các chuyên luận hoá dược và chế phẩm bào chế tân dược.
 - B. Các chuyên luận Dược liệu, thuốc cổ truyền và chế phẩm đông dược.
 - C. Các chuyên luận Vacxin – huyết thanh.
 - D. Phụ lục 2: Các thuốc thử chung, Các dung dịch chuẩn độ, Các dung dịch đệm, Các dung dịch mẫu, Các chất đối chiếu.
6. Dược điển khu vực là các Dược điển:
- A. Châu Phi.
 - B. Châu Phi, quốc tế.
 - C. Châu Âu.
 - D. Châu Âu, châu Phi.
7. Các chuyên luận viết về phương pháp thử: Giới hạn cho phép về thể tích, nồng độ, hàm lượng thuốc. Thử độ đồng đều hàm lượng, Thử độ đồng đều khối lượng, độ hoà tan của viên nén và viên nang thuốc về
- A. Phụ lục 7.
 - B. Phụ lục 9.
 - C. Phụ lục 5.
 - D. Phụ lục 11.
8. Dược điển Hoa Kỳ được in ghép chung với
- A. European Pharmacopoeia.
 - B. British Pharmacopoeia.
 - C. NF (National Formulary of Unofficial Preparation).
 - D. The Japanese Pharmacopoeia.
9. Các Dược điển được phép áp dụng trực tiếp tại Việt Nam:
- A. Dược điển Anh.
 - B. Dược điển Hoa Kỳ.

- C. Dược điển Nhật Bản.
- D. Tất cả các câu trên đều đúng.
10. Dược điển nào bao gồm cả thuốc thú y ?
- A. Dược điển Anh.
- B. Dược điển Hoa Kỳ.
- C. Dược điển Nhật Bản.
- D. Tất cả các câu trên đều đúng.

THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH PHÂN TÍCH (VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES)

MỤC TIÊU

- 1. Trình bày được định nghĩa và phân loại quy trình phân tích; sự cần thiết phải thẩm định quy trình phân tích; phạm vi thẩm định và tái thẩm định một quy trình phân tích.*
- 2. Thực hiện được các yếu tố cần được thẩm định đối với một quy trình phân tích.*
- 3. Đánh giá được một quy trình phân tích sau khi được thẩm định.*

1. QUY TRÌNH PHÂN TÍCH (ANALYTICAL PROCEDURE) [29], [39]

1.1. Định nghĩa

Quy trình phân tích hay cũng còn gọi là quy trình thử nghiệm (test procedures) là sự mô tả chi tiết các bước cần thiết để thực hiện một thử nghiệm phân tích (analytical test), bao gồm từ việc chuẩn bị mẫu thử, mẫu chuẩn và các thuốc thử, việc sử dụng các trang thiết bị, việc xây dựng đường cong chuẩn độ, cho đến việc sử dụng công thức để tính toán và biện giải kết quả, v.v...

1.2. Phân loại

Thông thường có bốn loại quy trình phân tích được thẩm định:

- Quy trình định tính (identification test).
- Quy trình định lượng tạp chất (quantitative tests for impurities' content).
- Quy trình thử giới hạn tạp chất (limit test for the control of impurities).
- Quy trình định lượng (quantitative tests of the active moiety or other components).

1.2.1. Quy trình định tính

Là các phép thử nhằm đảm bảo rằng chất cần phân tích có mặt trong mẫu đem thử. Việc này thường được thực hiện bằng cách so sánh các tính chất của mẫu thử với tính chất của chất chuẩn đối chiếu (so sánh các loại phổ, các đặc trưng về sắc ký, các phản ứng hoá học,...).

1.2.2. Quy trình thử tính khiết

Có thể là quy trình định lượng hay thử giới hạn tạp chất có trong mẫu thử. Các phép thử trên nhằm phản ánh một cách chính xác mức độ tinh khiết của mẫu cần thử. Trong quy trình định lượng tạp chất, có nhiều yếu tố khác nhau cần được thẩm định hơn so với quy trình thử giới hạn tạp chất.

1.2.3. Quy trình định lượng

Là quy trình nhằm đo lường chất cần thử trong mẫu thử. Với nguyên liệu làm thuốc, thử định lượng nhằm xác định hàm lượng của thành phần chính có trong mẫu thử. Đối với chế phẩm, thử định lượng nhằm xác định hàm lượng của các hoạt chất có trong mẫu chế phẩm đem thử. Đối với phép thử độ hoà tan, thử định lượng nhằm xác định tỷ lệ hoạt chất được phóng thích theo thời gian. Các yếu tố cần được thẩm định đối với ba phép thử định lượng trên thì giống nhau. Đối với dịch sinh học (huyết tương, huyết thanh, nước tiểu, ...), thử định lượng nhằm xác định nồng độ thuốc có trong dịch sinh học giúp cho việc nghiên cứu đánh giá tương đương sinh học và sinh khả dụng của thuốc. Trong quy trình định lượng thuốc trong dịch sinh học, có nhiều yếu tố cần được thẩm định hơn so với quy trình định lượng thường quy và có một hướng dẫn riêng khi thẩm định quy trình.

2. THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH PHÂN TÍCH

2.1. Định nghĩa

Thẩm định quy trình phân tích là một quá trình thực nghiệm thiết lập các thông số đặc trưng của phương pháp để chứng minh rằng phương pháp đáp ứng yêu cầu phân tích dự kiến. Nói cách khác, việc thẩm định một quy trình phân tích yêu cầu chúng ta phải chứng minh một cách khoa học rằng khi tiến hành thử nghiệm các sai số mắc phải là rất nhỏ và chấp nhận được.

2.2. Mục đích

Trong công tác tiêu chuẩn hoá, phải xây dựng các quy trình phân tích (phải được thẩm định) để giúp cho việc thực hiện các chỉ tiêu và kiểm tra chất lượng của tiêu chuẩn.

Thẩm định quy trình phân tích là một công việc bắt buộc, có tính chất định kỳ nhằm đảm bảo quy trình phù hợp và kết quả phân tích đạt độ tin cậy trong suốt quá trình phân tích.

Quy trình phân tích sau khi được thẩm định có thể được đưa vào chuyên luận của Dược điển hoặc trong các tiêu chuẩn cơ sở.

3. PHẠM VI THẨM ĐỊNH, TÁI THẨM ĐỊNH

Tất cả các quy trình phân tích phải được thẩm định kể cả những quy trình phân tích mới chưa có trong Dược điển hoặc những quy trình có trong Dược điển nhưng có sự thay đổi.

Các quy trình phân tích trong Dược điển hoặc các phương pháp phân tích chính tắc của Hiệp hội hoá học phân tích thế giới (AOAC International) thì không cần thẩm định nhưng có thể phải kiểm tra lại tính phù hợp của hệ thống.

Phải tái thẩm định một phần hoặc hoàn toàn một quy trình phân tích trong các trường hợp sau đây:

- Thay đổi quy trình tổng hợp dược chất.
- Thay đổi thành phần công thức thuốc.
- Thay đổi quy trình phân tích hoặc thông số trong quy trình.
- Thay đổi người phân tích.
- Thay đổi trang thiết bị phân tích có các đặc tính khác.
- Thay đổi phòng thí nghiệm có điều kiện môi trường khác.
- Thay đổi hoá chất, thuốc thử hoặc nguồn cung cấp chất chuẩn.
- Thử nghiệm tính phù hợp của hệ thống nằm ngoài tiêu chuẩn chấp nhận khi thẩm định lần đầu.

Ngoài ra, phải tái thẩm định khi đưa xét duyệt tại các Cơ quan kiểm nghiệm quốc gia xin đăng ký lại để lưu hành thuốc (còn gọi là thẩm định định kỳ) để kiểm soát quy trình phân tích vẫn còn có thể áp dụng mà không ảnh hưởng đến kết quả.

Lưu ý: Trong quá trình tái thẩm định, tiêu chuẩn chấp nhận của các thông số khi thử nghiệm tính phù hợp của hệ thống nên được xem xét lại nếu cần thiết.

4. CÁC YÊU TỐ CẦN ĐƯỢC THẨM ĐỊNH ĐỐI VỚI MỘT QUY TRÌNH PHÂN TÍCH

Có nhiều thuật ngữ để mô tả các yếu tố cần được thẩm định như: tính phù hợp của hệ thống (system suitability); tính đặc hiệu (specificity) hay tính chọn lọc (selectivity); độ đúng (accuracy); độ chính xác (precision), độ lặp lại (repeatability), độ chính xác trung gian (intermediate precision), độ sao lại (reproducibility) hay độ ổn định (ruggedness); giới hạn phát hiện (limit of detection, LOD); giới hạn định lượng (limit of quantitation, LOQ); tính tuyến tính (linearity), miền giá trị (range); độ bền (robustness).

Theo tài liệu “Thẩm định quy trình phân tích: nội dung và phương pháp” (Validation of analytical procedures: text and methodology) của ICH (International Conference on Harmonization) ban hành vào tháng 11 năm 2005, quy định các yếu tố sau đây cần được thẩm định:

Bảng 7.1. Các yếu tố cần được thẩm định đối với một quy trình phân tích theo ICH [40], [49]

Yếu tố thẩm định	Quy trình phân tích	Định tính	Thử tinh khiết		Định lượng Hàm lượng Độ hoà tan
			Định lượng tạp chất	Giới hạn tạp chất	
Độ đúng		-	+	-	+
Độ chính xác					
Độ lặp lại		-	+	-	+
Độ chính xác trung gian		-	+ ³	-	+ ³
Độ sao lại		-	+	-	+
Tính đặc hiệu ²		+	+	+	+
Giới hạn phát hiện		-	- ¹	+	-
Giới hạn định lượng		-	+	-	-
Tính tuyến tính		-	+	-	+
Miền giá trị		-	+	-	+

+: Chỉ tiêu thường được thẩm định.

-: Chỉ tiêu không cần phải thẩm định.

1: Yếu tố chỉ cần được thẩm định trong một số trường hợp.

2: Trong trường hợp không thực hiện được thì phải thay thế bằng các quy trình phân tích hỗ trợ khác.

3: Trong trường hợp đã xác định độ sao lại thì không cần phải xác định độ chính xác trung gian.

Bảng 7.2. Các yếu tố được thẩm định đối với một quy trình phân tích theo USP 32

Yếu tố thẩm định	Quy trình phân tích	Loại	Loại II		Loại III	Loại IV
			Định lượng tạp chất	Giới hạn tạp chất		
Độ đúng		+	+	*	*	-
Độ chính xác		+	+	-	+	-
Tính đặc hiệu		+	+	+	*	+
Giới hạn phát hiện		-	-	+	*	-
Giới hạn định lượng		-	+	-	*	-
Tính tuyến tính		+	+	-	*	-
Miền giá trị		+	+	*	*	-

*: Có thể được thẩm định tùy thuộc vào yêu cầu của mỗi quy trình.

Loại I: Định lượng nguyên liệu hay thành phần chính trong thuốc.

Loại II: Xác định tạp chất trong nguyên liệu hay sản phẩm phân hủy trong thuốc.

Loại III: Định lượng hoạt chất phóng thích.

Loại IV: Định tính.

phân tích hỗ trợ khác nên được sử dụng để chứng minh tính đặc hiệu. Ví dụ: khi áp dụng phương pháp chuẩn độ thể tích để xác định hàm lượng hoạt chất phóng thích, phải kết hợp với một phép thử độ tinh khiết thích hợp khác để chứng minh tính đặc hiệu của quy trình.

a) Trường hợp có chuẩn tạp chất

Quy trình định lượng tạp chất: cần phân biệt được hoạt chất trong sự hiện diện của tạp chất và/hoặc tá dược. Điều này có thể được thực hiện bằng cách thêm vào mẫu thử độ tinh khiết một lượng hoạt chất chuẩn tinh khiết (nguyên liệu hoặc thuốc) tương ứng với hàm lượng thích hợp của tạp chất và/hoặc tá dược. Sau đó chứng minh rằng kết quả định lượng tạp chất không bị ảnh hưởng bởi các thành phần thêm vào bằng cách so sánh kết quả định lượng giữa mẫu thử độ tinh khiết trước và sau khi thêm.

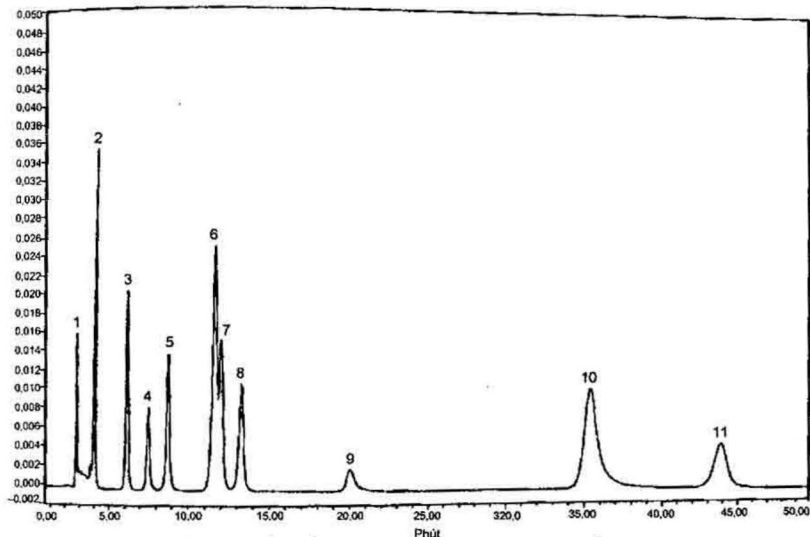
Quy trình thử giới hạn tạp chất: cần phân biệt được hoạt chất trong sự hiện diện của tạp chất và/hoặc tá dược bằng cách thêm vào mẫu thử độ tinh khiết một lượng nguyên liệu hoặc thuốc với hàm lượng thích hợp của tạp chất và/hoặc tá dược và chứng minh rằng từng tạp chất vẫn tách hoàn toàn và tách khỏi các thành phần khác có trong mẫu thử độ tinh khiết.

Ví dụ: Quy trình thử giới hạn tạp chất liên quan của paracetamol bằng phương pháp HPLC với đầu dò UV-Vis (ĐDVN IV). Có khoảng 11 tạp chất liên quan, trong đó có 2 tạp chất chính là 4-aminophenol và cloroacetanilid. Tính đặc hiệu được xác định bằng cách xác định độ phân giải giữa paracetamol và tạp chất 4-aminophenol [10].

Dung dịch đối chiếu được chuẩn bị ngay khi tiến hành thử nghiệm: hoà tan 5,0 mg 4-aminophenol, 5 mg paracetamol chuẩn và 5,0 mg cloroacetanilid trong methanol và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 250,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký: cột pha đảo C8 (250 x 4,6 mm; 5 μ m). Nhiệt độ cột 35 °C. Tốc độ dòng 1,5 ml/phút. Bước sóng phát hiện 245 nm. Thể tích tiêm mẫu 20 μ l. Pha động: hỗn hợp gồm 375 thể tích dung dịch Na_2HPO_4 1,79%, 375 thể tích dung dịch NaH_2PO_4 0,78% và 250 thể tích methanol có chứa 0,46% dung dịch tetra-butylamoni hydroxid 40%.

Tiến hành: tiêm dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của tạp chất 4-aminophenol và pic của paracetamol ít nhất là 4; tỷ lệ giữa tín hiệu và nhiễu cho tạp chất cloroacetanilid ít nhất là 50.



Hình 7.2. Sắc ký đồ của thử nghiệm các tạp chất liên quan của paracetamol

1. Tạp chất K; 2. Paracetamol; 3. Tạp chất B; 4. Tạp chất A; 5. Tạp chất C; 6. Các tạp chất E và D;
7. Tạp chất G; 8. Tạp chất H; 9. Tạp chất F; 10. Tạp chất I; 11. Tạp chất J

Các tạp chất

A: N-(2-hydroxyphenyl) acetamid;

B: N-(4-hydroxyphenyl) propanamid

C: N-(3-cloro-4-hydroxyphenyl) acetamid;

D: N-phenylacetamid

E: 1-(4-hydroxyphenyl) ethanon;

F: 4-nitrophenol

G: 1-(4-hydroxyphenyl) ethanon oxim;

H: 4-(acetylamino) phenyl acetat

I: 1-(2-hydroxyphenyl) ethanon;

J: N-(4-clorophenyl) acetamid (cloroacetanilid)

K: 4-aminophenol

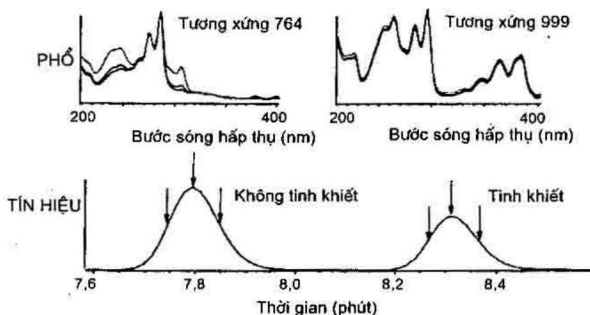
b) Trường hợp không có chuẩn tạp chất

Nếu không có chuẩn tạp chất hoặc chuẩn sản phẩm phân huỷ, tính đặc hiệu có thể được chứng minh bằng cách so sánh các kết quả phân tích của mẫu chứa tạp chất hoặc sản phẩm phân huỷ với các kết quả từ một quy trình độc lập khác (ví dụ: phương pháp trong Dược điển hoặc một quy trình phân tích khác đã được thẩm định). Trong trường hợp này, tính đặc hiệu nên được xác định trên các mẫu được bảo quản trong những điều kiện khắc nghiệt: ánh sáng (chiếu tia UV/Vis), nhiệt độ (50 – 100 °C), độ ẩm (70 – 90%), thủy phân trong môi trường acid/base (HCl/NaOH 0,1 N – 2 N) hoặc oxy hoá (hydroperoxyd 3 – 30%) với mục đích làm phân huỷ mẫu rồi chứng tỏ không có sự ảnh hưởng của các chất khác.

Quy trình định lượng tạp chất: so sánh hai kết quả định lượng từ quy trình đang được thẩm định và quy trình độc lập.

Quy trình thử giới hạn tạp chất: so sánh hàm lượng tạp chất hoặc sản phẩm phân hủy theo thời gian giữa hai quy trình.

Với đầu dò PDA và khối phổ, việc sử dụng chức năng kiểm tra độ tinh khiết của pic có thể có lợi trong việc chứng minh rằng pic sắc ký không phải là pic của hai thành phần trở lên.



Hình 7.3. Các pic tinh khiết và không tinh khiết trên sắc đồ HPLC được xác định dựa vào việc so sánh phổ UV ngay thời gian lưu của các pic với các điểm còn lại trên pic [39]

Ví dụ: Quy trình thử giới hạn tạp chất liên quan của cyanocobalamin (vitamin B₁₂) bằng phương pháp HPLC với đầu dò UV-Vis (ĐDVN IV). Sử dụng cloramin T để oxy hoá vitamin B₁₂ [10]. Dung dịch thu được sẽ đem tiến hành sắc ký. Sau đó tính đặc hiệu được xác định bằng độ phân giải giữa pic cyanocobalamin và pic của sản phẩm phân hủy.

Chuẩn bị mẫu

Dung dịch thử: hoà tan 10,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Lấy 1,0 ml dung dịch này pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Dùng trong vòng 1 giờ.

Dung dịch phân giải: hoà tan 25 mg chế phẩm trong 10 ml nước, làm nóng nếu cần thiết. Để nguội và thêm 5 ml dung dịch cloramin T 0,1% và 0,5 ml dung dịch HCl 0,05 M. Pha loãng thành 25 ml bằng nước. Lắc và để yên trong 5 phút. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng pha động và tiêm ngay.

Điều kiện sắc ký: cột pha đảo C8 (250 x 4 mm; 5 µm). Bước sóng phát hiện 361 nm. Tốc độ dòng 0,8 ml/phút. Thể tích tiêm 20 µl. Pha động: trộn 26,5 thể tích methanol với 73,5 thể tích dung dịch Na₂HPO₄ 1,0%, điều chỉnh đến pH = 3,5 bằng acid phosphoric. Pha động này chỉ dùng được trong 2 ngày.

Tiến hành: tiêm các dung dịch trên và tiếp tục sắc ký trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của cyanocobalamin. Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử. *Phép thử chỉ có giá*

trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải có 2 pic chính với độ phân giải giữa 2 pic này ít nhất là 2,5 và trên sắc ký đồ của dung dịch thử có 1 pic chính mà tỷ số giữa chiều cao của pic này so với độ nhiều đường nền không nhỏ hơn 5.

4.1.3. Quy trình định lượng

Để đảm bảo rằng kết quả định lượng chất cần phân tích trong mẫu là chính xác, tránh sự ảnh hưởng của các thành phần khác có trong mẫu.

Nếu sử dụng kỹ thuật HPLC với đầu dò PDA và/hoặc khối phổ, việc sử dụng chức năng kiểm tra độ tinh khiết của pic sẽ giúp tránh nhầm lẫn các hợp chất khác trong mẫu có cấu trúc tương tự với hợp chất cần định lượng và có lợi trong việc chứng minh rằng pic sắc ký không phải là pic của hai thành phần trở lên.

Trong định lượng, tính đặc hiệu được biểu thị bằng độ chênh lệch hay là hiệu giữa các kết quả thu được từ một mẫu giả định với các kết quả thu được từ mẫu thử. Tính đặc hiệu cũng là độ nhiễu của phương pháp. Độ nhiễu càng thấp, tính đặc hiệu càng cao.

Một trong các phương pháp để xác định tính đặc hiệu trong quy trình định lượng được tiến hành như sau:

Chuẩn bị mẫu: trong khi xác định theo phương pháp đề xuất với mẫu thử, ta tiến hành chuẩn bị một *mẫu giả định* có công thức và thành phần các chất hoàn toàn giống như mẫu thử và *mẫu trắng* tức là mẫu bao gồm các thành phần giống hệt như mẫu thử nhưng không chứa hoạt chất cần định lượng.

Xác định các mẫu trên bằng phương pháp đề xuất. Kết quả thu được so với mẫu trắng.

Xác định HIỆU hay độ sai lệch của các kết quả thu được.

Tính đặc hiệu cũng được dùng để làm sáng tỏ trong trường hợp chế phẩm đã bắt đầu có sản phẩm phân hủy. Trong nghiên cứu về độ bền vững của thuốc để tính tuổi thọ, thường phải xây dựng quy trình định lượng hoạt chất trong điều kiện có sản phẩm phân hủy.

Ví dụ: khi định lượng vitamin B₁ bằng phương pháp đo phổ UV hay bằng phương pháp đo bạc đều cho kết quả về hàm lượng như nhau thậm chí còn lớn hơn 100% so với lúc mới sản xuất. Lý do là vitamin B₁ khi bị phân hủy thành các hợp chất mới vẫn cho hấp thụ UV, còn trong phép đo bạc thì hàm lượng Cl⁻ kết hợp vẫn không thay đổi. Do vậy phải sử dụng phương pháp định lượng chọn lọc riêng cho vitamin B₁ là phép đo huỳnh quang (theo USP) hay HPLC.

Khi chưa xác định được chế phẩm có hay không có sản phẩm phân hủy thì nên tự tạo ra mẫu biết chắc chắn là có sản phẩm phân hủy (như mục b) rồi đem so với một mẫu hoàn toàn biết chắc chắn là không có sản phẩm phân hủy. Kết quả thu được sẽ cho phép thẩm định tính đặc hiệu của phương pháp. Còn trong trường hợp chế phẩm có nhiều thành phần thì việc xác định tính đặc hiệu lại càng cần thiết.

Ví dụ: Xác định tính đặc hiệu của quy trình định lượng desloratadin trong viên bao phim bằng HPLC với đầu dò PDA.

Chuẩn bị các dung dịch mẫu chuẩn và mẫu thử tương ứng với nồng độ desloratadin là 100 $\mu\text{g/ml}$; mẫu thử thêm chuẩn tương ứng với nồng độ desloratadin là 200 $\mu\text{g/ml}$; mẫu phân giải (mẫu thử được giữ ở 100 $^{\circ}\text{C}$ trong 48 giờ); và mẫu trắng là pha động dùng để hoà tan hay chiết desloratadin. Sau đó tiến hành sắc ký các dung dịch trên. Kết quả như sau:

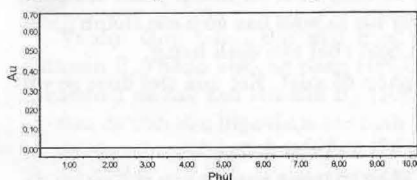
Thời gian lưu của pic desloratadin trong mẫu thử và mẫu phân giải tương đương thời gian lưu của pic desloratadin trong mẫu chuẩn, đồng thời mẫu trắng không có pic trùng với pic desloratadin.

Khi thêm một lượng chất chuẩn desloratadin vào mẫu thử, chiều cao và diện tích đỉnh của pic desloratadin tăng lên so với trước khi thêm chất chuẩn.

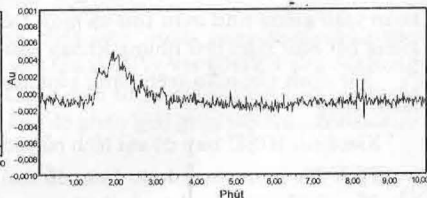
Pic desloratadin tách hoàn toàn các pic khác trong sắc ký đồ của mẫu phân giải (nếu có).

Phổ UV-Vis tại thời gian lưu của pic desloratadin trong mẫu thử và mẫu phân giải giống phổ UV-Vis tại thời gian lưu của pic desloratadin trong mẫu chuẩn.

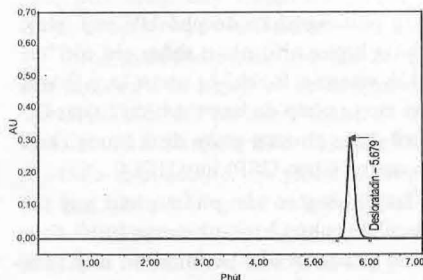
Sử dụng chức năng kiểm tra độ tinh khiết cho thấy pic desloratadin không có các thành phần khác trong tất cả các mẫu.



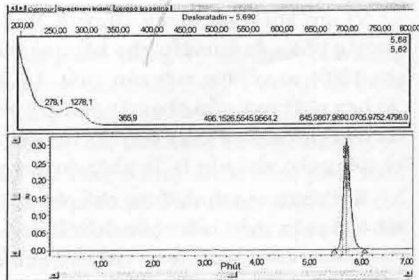
Mẫu trắng



Mẫu trắng phóng to 350 lần



Mẫu chuẩn



Phổ UV-Vis của pic desloratadin trong mẫu chuẩn

4.2. Độ chính xác

4.2.1. Định nghĩa

Độ chính xác là mức độ sát gần (closeness) giữa các kết quả thử riêng biệt so với giá trị trung bình thu được khi áp dụng phương pháp để xuất cho cùng một mẫu thử đồng nhất trong cùng điều kiện xác định. Độ chính xác cũng còn được coi là mức độ dao động của các kết quả đo lường riêng biệt so với giá trị trung bình.

Độ chính xác bị ảnh hưởng bởi sai số ngẫu nhiên (Random errors).

4.2.2. Đại lượng đặc trưng cho độ chính xác

Độ chính xác của phương pháp được biểu thị bằng:

ĐỘ LỆCH CHUẨN TƯƠNG ĐỐI (relative standard deviation, RSD) = **HỆ SỐ PHÂN TÁN** (coefficient of variation, CV).

Tiêu chuẩn chấp thuận cho độ chính xác phụ thuộc rất nhiều vào loại phân tích. Đối với quy trình định lượng thường quy, RSD có thể đạt dễ dàng trên dưới 1%. Đối với phân tích các mẫu sinh học, độ chính xác khoảng 20% ở giới hạn định lượng dưới và 15% ở các nồng độ khác cao hơn. Đối với các mẫu thực phẩm và mẫu môi trường, độ chính xác tùy thuộc rất nhiều vào mẫu phân tích, nồng độ chất phân tích và kỹ thuật phân tích. Trong các trường hợp này, RSD có thể thay đổi từ 2% đến khoảng 20%.

Bảng 7.3. Sự thay đổi độ chính xác theo nồng độ chất phân tích [39]

Nồng độ chất phân tích (%)	Tỷ số nồng độ	Đơn vị tương ứng	RSD%
100	1	100%	1,3
10	10^{-1}	10%	2,8
1	10^{-2}	1%	2,7
0,1	10^{-3}	0,1%	3,7
0,01	10^{-4}	100 ppm	5,3
0,001	10^{-5}	10 ppm	7,3
0,0001	10^{-6}	1 ppm	11
0,00001	10^{-7}	100 ppb	15
0,000001	10^{-8}	10 ppb	21
0,0000001	10^{-9}	1 ppb	30

Bảng 7.3 chỉ mang tính chất tham khảo. Việc đưa ra tiêu chuẩn chấp thuận cho độ chính xác (thể hiện qua giá trị RSD) nên dựa vào các kết quả thực nghiệm. Giá trị RSD càng nhỏ, quy trình phân tích càng có độ chính xác cao.

4.2.3. Phân loại

Khi đề cập đến độ chính xác một cách chi tiết hơn, người ta quan tâm đến:

a) Độ lặp lại

Biểu thị độ chính xác trong cùng điều kiện tiến hành và trong khoảng thời gian ngắn, cụ thể là việc tiến hành thử nghiệm được thực hiện bởi một người trong cùng một phòng thí nghiệm, trên cùng một trang thiết bị và trong cùng một thời gian.

Tiến hành: độ lặp lại được thực hiện bằng cách tiến hành định lượng tối thiểu 9 lần mẫu thử trong miền giá trị của quy trình phân tích (ví dụ: ba lần phân tích/nồng độ $\times$ 3 nồng độ khác nhau) hoặc thực hiện định lượng tối thiểu 6 lần ở nồng độ 100%.

Ví dụ: Xác định hàm lượng của viên nén Alphachymotrypsin trong mẫu thử bằng quy trình phân tích đề xuất qua 7 lần xác định ta thu được kết quả theo bảng sau:

Bảng 7.4. Xác định độ chính xác khi định lượng alphachymotrypsin bằng phương pháp quang phổ tử ngoại

Số lần xác định	Kết quả (%)	Số liệu thống kê
1	98,5	$n = 7$
2	98,1	$\bar{X} = 98,47\%$
3	98,7	$SD = 0,62\%$
4	99,7	$RSD\% = CV\% = \pm 0,63\%$
5	98,1	$e = \pm 0,57\%$ (với $t = 2,47$ ở $P = 0,95$ và $n = 7$)
6	98,4	Khoảng tin cậy: $\mu = 98,47\% \pm 0,57\%$
7	97,8	

b) Độ chính xác trung gian

Biểu thị độ chính xác của quy trình theo các biến số của phòng thí nghiệm tại nhiều ngày khác nhau (độ chính xác liên ngày), với nhiều kiểm nghiệm viên khác nhau và với các trang thiết bị khác nhau, ...

Tiến hành: Sẽ tùy tình huống. Phương pháp chủ yếu là thực hiện định lượng lặp lại nhiều mẫu.

Ví dụ:

Bảng 7.5. Xác định độ chính xác trung gian khi định lượng chất A bằng HPLC ở 3 nồng độ C1, C2 và C3

Mẫu	Hệ thống HPLC 1			Hệ thống HPLC 2		
	C1	C2	C3	C1	C2	C3
Kiểm nghiệm viên 1	100,54%	100,08%	99,89%	99,62%	99,82%	99,94%
Kiểm nghiệm viên 2	100,19%	100,07%	99,73%	99,94%	100,13%	99,97%
Trung bình (kiểm nghiệm viên 1 và 2)	100,37%	100,08%	99,81%	99,78%	99,98%	99,96%
Trung bình (HPLC 1 và 2)	100,07%	100,03%	99,88%			
RSD	C1	C2	C3			
Hệ HPLC 1 và 2	0,42%	0,07%	0,11%			
Kiểm nghiệm viên 1 và 2	0,39%	0,14%	0,11%			

c) Độ sao chép lại

Biểu thị độ chính xác của nhiều phòng thí nghiệm (hợp tác nghiên cứu) tiến hành nghiên cứu trên cùng một mẫu đồng nhất đã được phân thành nhiều mẫu nhỏ.

4.3. Độ đúng

4.3.1. Định nghĩa [29], [40]

Độ đúng của một quy trình phân tích là **mức độ sát gần** (closeness) của các giá trị tìm thấy với giá trị thực, khi áp dụng quy trình để xuất trên cùng một mẫu thử đã được làm đồng nhất trong cùng điều kiện xác định.

Độ đúng bị ảnh hưởng bởi sai số hệ thống (systematic errors).

4.3.2. Đại lượng đặc trưng cho độ đúng

a) **Độ lệch (bias):** là hiệu giữa hàm lượng thực thêm vào mẫu μ và hàm lượng tìm lại được $\bar{x}$ bằng quy trình.

Hàm lượng của chất chuẩn cho vào là μ .

Hàm lượng xác định được là: $\bar{x}$

$$\text{Độ lệch: } |x_d| = |\bar{x} - \mu|$$

Độ lệch có thể được đánh giá dưới dạng độ lệch thực nghiệm hay độ lệch thống kê.

b) Hệ số tương quan R

$$R = \frac{N(\sum(\bar{x}\mu) - (\sum\bar{x})(\sum\mu))}{\sqrt{[N\sum\bar{x}^2 - (\sum\bar{x})^2][N\sum\mu^2 - (\sum\mu)^2]}} \quad N: \text{số lần đo}$$

c) Tỷ lệ phục hồi (sai số tương đối của phép đo) được xác định theo công thức sau:

$$\text{Tỷ lệ phục hồi} = \frac{\bar{X}}{\mu} \times 100\%$$

Tỷ lệ phục hồi được chấp thuận phụ thuộc vào mẫu phân tích, quy trình xử lý mẫu và nồng độ chất phân tích.

Bảng 7.6. Mối liên quan giữa tỷ lệ phục hồi và nồng độ chất phân tích [39]

Nồng độ chất phân tích (%)	Tỷ số nồng độ	Đơn vị tương ứng	Tỷ lệ phục hồi trung bình (%)
100	1	100%	98 – 102
≥ 10	10^{-1}	10%	98 – 102
≥ 1	10^{-2}	1%	97 – 103
$\geq 0,1$	10^{-3}	0,1%	95 – 105
0,01	10^{-4}	100 ppm	90 – 107
0,001	10^{-5}	10 ppm	80 – 110
0,0001	10^{-6}	1 ppm	80 – 110
0,00001	10^{-7}	100 ppb	80 – 110
0,000001	10^{-8}	10 ppb	60 – 115
0,0000001	10^{-9}	1 ppb	40 – 120

Bảng trên chỉ mang tính chất tham khảo. Việc đưa ra tiêu chuẩn chấp thuận cho độ đúng (thể hiện qua tỷ lệ phục hồi) nên dựa vào các kết quả thực nghiệm. Tỷ lệ phục hồi càng gần giá trị 100%, quy trình phân tích càng có độ đúng cao.

d) Độ lệch thực nghiệm

Trong trường hợp thử độ đúng với nhiều nồng độ khác nhau và thu được một dãy các số liệu, tiến hành tính độ lệch thực nghiệm.

$$\text{Độ lệch (thực nghiệm): } B_m = \frac{\sum_{i=1}^N D_i}{N} \quad \text{với } D = 100 \left| \frac{\mu - \bar{x}}{\mu} \right|$$

Độ lệch (Lý thuyết): $B_{lt} = \bar{x} - \mu = \pm \frac{tSD}{\sqrt{N}}$

– SD: Độ lệch chuẩn của phép đo đã được xác định từ thực nghiệm.

– t: hệ số tra trong bảng Student với $(N - 1)$ bậc tự do và $P = 95\%$.

Nếu $B_{tn} > B_{lt} \rightarrow$ Có sai số hệ thống.

Nếu $B_{tn} < B_{lt} \rightarrow$ Không có sai số hệ thống.

4.3.3. Phương pháp tiến hành thẩm định độ đúng [29], [40]

a) Với quy trình định lượng nguyên liệu hoặc hoạt chất trong thuốc

* Nguyên liệu

Một vài phương pháp có thể được áp dụng:

– Xác định hàm lượng của chất chuẩn đã biết độ tinh khiết của chất cần thử bằng quy trình đang được thẩm định.

– So sánh kết quả định lượng và độ đúng của quy trình đang được thẩm định với một quy trình độc lập.

– Độ đúng có thể được suy ra sau khi độ chính xác, tính đặc hiệu và tính tuyến tính đã được xác định.

* Hoạt chất trong thuốc

Một vài phương pháp có thể được áp dụng:

– Xác định hàm lượng của hoạt chất trong **mẫu giả định** (là mẫu tự tạo với các thành phần và hàm lượng hoạt chất cũng như tá dược giống như công thức thuốc, riêng với hoạt chất cần xác định phải dùng chất chuẩn).

– Trong trường hợp không thể tạo được mẫu giả định, có thể xác định hàm lượng của hoạt chất trong **mẫu thêm chuẩn** (là mẫu đã được xác định trước hàm lượng của hoạt chất cần xác định và được thêm một lượng chất chuẩn của hoạt chất này bằng $100\% \pm 20\%$ hàm lượng hoạt chất có trong mẫu) hoặc có thể so sánh kết quả định lượng và độ đúng của quy trình đang được thẩm định với một quy trình độc lập.

– Độ đúng có thể được suy ra sau khi độ chính xác, tính đặc hiệu và tính tuyến tính đã được xác định.

b) Với quy trình định lượng tạp chất

Độ đúng nên được xác định trên mẫu thử (nguyên liệu/thuốc) bằng cách thêm một lượng tạp chất chuẩn biết trước, rồi tiến hành xác định bằng quy trình đang được thẩm định.

Trong trường hợp không định danh được tạp chất và/hoặc sản phẩm phân huỷ trong mẫu, có thể so sánh kết quả định lượng của quy trình đang được

thẩm định với một quy trình độc lập. Hệ số đáp ứng của hoạt chất có thể được sử dụng.

Nên lưu ý phương pháp được sử dụng để xác định hàm lượng từng tạp chất và tổng hàm lượng các tạp chất. Ví dụ: phương pháp khối lượng/khối lượng hoặc phần trăm diện tích đỉnh so với hoạt chất.

c) Tiến hành

Độ đúng nên được thực hiện bằng cách tiến hành định lượng tối thiểu 9 lần mẫu thử ở tối thiểu 3 nồng độ của miền giá trị trong quy trình phân tích (ví dụ: ba lần phân tích/nồng độ x 3 nồng độ khác nhau).

Độ đúng nên được biểu diễn dưới tỷ lệ phục hồi của chất chuẩn được thêm vào trong mẫu thử hoặc sự khác nhau giữa giá trị thực và giá trị trung bình cùng với khoảng tin cậy.

Ví dụ: Để thẩm định độ đúng của một quy trình phân tích đề xuất, ta lần lượt cho thêm vào mẫu thử chất chuẩn của hoạt chất cần xác định là 80,7%; 100,1%; 120,3% và sau đó tiến hành xác định lại với ba lần đo.

Bảng 7.7. Kết quả thẩm định độ đúng

Giá trị thực	Giá trị đo được			Giá trị trung bình	Tỷ lệ phục hồi
	Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3		
80,7%	80,3%	80,0%	80,3%	80,2%	99,4%
100,1%	99,5%	99,2%	99,2%	99,3%	99,2%
120,3%	119,7%	120,5%	119,5%	119,9%	99,6%
					TB: 99,4%

Với giới hạn tin cậy $e = \pm 2,1\%$ ($P = 0,95$), việc xác định độ đúng của phương pháp là 99,4% hay $100\% - 99,4\% = 0,6\%$.

Chú ý:

– Tỷ lệ phục hồi nên được xác định ở khoảng nồng độ cần định lượng sau này và phải bao gồm nồng độ gần với giới hạn định lượng.

– Tỷ lệ phục hồi ở mỗi nồng độ riêng biệt phải đáp ứng với mức giới hạn cho phép chứ không phải lấy tỷ lệ phục hồi trung bình.

Nhận xét: Một quy trình phân tích nếu chỉ đạt riêng độ chính xác hay độ đúng thì chưa đủ. Do vậy một quy trình phải đáp ứng cả độ chính xác lẫn độ đúng. Quy trình như vậy mới chắc chắn rằng ít bị ảnh hưởng bởi sai số ngẫu nhiên hay sai số hệ thống và nếu có là với mức độ xác suất có thể chấp nhận được. Đây là hai yếu tố căn bản cần được thẩm định.

4.4. Tính tuyến tính [29], [40]

4.4.1. Định nghĩa

Tính tuyến tính của quy trình phân tích là khả năng luận ra các kết quả của phương pháp dựa vào đường biểu diễn sự phụ thuộc giữa độ đáp ứng (response) của đại lượng đo được (y) và nồng độ (x) [hay trực tiếp tính toán dựa vào tương quan tỷ lệ giữa đại lượng đo được (y) và nồng độ (x)].

Cả hai trường hợp đều yêu cầu giữa đại lượng đo được và nồng độ phải có sự phụ thuộc tuyến tính.

4.4.2. Đại lượng đặc trưng cho tính tuyến tính

Tính chất tuyến tính được biểu thị bằng hệ số tương quan (coefficient of correlation) r hay giá trị bình phương của hệ số tương quan r^2 .

Nếu là sự phụ thuộc tuyến tính, ta có khoảng khảo sát đường biểu diễn là một đoạn thẳng tuân theo phương trình sau:

$$y = ax + b$$

Sau khi xác định được khoảng tuyến tính của phương pháp, ta có thể xây dựng phương trình hồi quy của khoảng này, tức là xác định hệ số a và b .

4.4.3. Phương pháp tiến hành thẩm định tính tuyến tính

Tiến hành thực nghiệm để xác định các giá trị đo được y theo nồng độ x .

– Để khảo sát tính tuyến tính: tiến hành tối thiểu 5 mức nồng độ khác nhau, đo và xác định độ đáp ứng của đại lượng đo theo từng nồng độ. Thiết lập phương trình hồi quy và vẽ đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa tín hiệu đáp ứng theo nồng độ.

– Đánh giá tính tuyến tính bằng cách:

+ Quan sát đường biểu diễn của tín hiệu đáp ứng theo nồng độ phân tích.

+ Xác định bằng phương pháp thống kê thích hợp:

$$\text{tương quan hồi quy: } y = ax + b$$

$$r^2; \text{ tung độ gốc (b); độ dốc (a)}$$

– Sử dụng “phân tích hồi quy” với trắc nghiệm t để kiểm tra ý nghĩa của các hệ số trong phương trình hồi quy và trắc nghiệm F để kiểm tra tính thích hợp của phương trình hồi quy.

– Trắc nghiệm thống kê:

+ Trắc nghiệm t (phân phối Student)

Giả thuyết:

$$H_0: B_j = 0 \text{ “Hệ số } B_j \text{ không có ý nghĩa thống kê”}$$

$$H_A: B_j \neq 0 \text{ “Hệ số } B_j \text{ có ý nghĩa thống kê”}$$

Giá trị thống kê: $t = \frac{B}{S_b}$

Biện luận: $t_{0,05} = \text{TINV}(0,05, \gamma)$
với $\gamma = N - 2$

Nếu $t_0 < t_{0,05}(N-2) \Rightarrow$ chấp nhận giả thuyết H_0 .

Nếu $t_0 > t_{0,05}(N-2) \Rightarrow$ chấp nhận giả thuyết H_A .

+ Trắc nghiệm F (phân phối Fisher)

Giả thuyết:

$H_0: B_j = 0$ "Phương trình hồi quy không tương thích"

$H_A: B_j \neq 0$ "Phương trình hồi quy tương thích"

Giá trị thống kê:

$$F = \frac{S_f^2}{S_r^2} \quad \begin{array}{l} S_f^2: \text{Phương sai của yếu tố khảo sát} \\ S_r^2: \text{Phương sai của yếu tố ngẫu nhiên} \end{array}$$

$F_{0,05} = \text{FINV}(0,05, \gamma_1, \gamma_2)$ với $\gamma_1 = k, \gamma_2 = N - k - 1$

Biện luận:

Nếu $F < F_{0,05} \Rightarrow$ chấp nhận giả thuyết H_0 .

Nếu $F > F_{0,05} \Rightarrow$ chấp nhận giả thuyết H_A .

– Tính tuyến tính được đánh giá qua các giá trị r^2 ; phương trình hồi quy; độ lệch chuẩn S (standard error: độ sai lệch của các giá trị thực nghiệm với đường hồi quy. Giá trị S càng gần bằng 0 thì khoảng tin cậy của phương trình hồi quy càng hẹp).

– Phân tích tương quan (correlation analysis) khảo sát khuynh hướng và mức độ của sự liên quan giữa hai biến ngẫu nhiên x và y như sau:

Khuynh hướng	$ r $	Mức độ tương quan
$0 \leq r \leq 1$: tỷ lệ thuận	$< 0,70$	Kém
$-1 \leq r \leq 0$: tỷ lệ nghịch	$0,70 - 0,80$	Trung bình
	$0,80 - 0,90$	Khá
	$> 0,90$	Tốt

+ Nếu giá trị r dưới 0,9 thì xác định độ lệch (deviation) tương đối của 2 – 3 điểm chuẩn cao nhất (x_i, y_i) theo công thức:

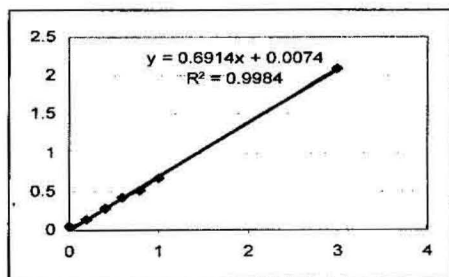
$$\text{Độ lệch (\%)} = \left(\frac{y_i}{bx_i + a} - 1 \right) \times 100\%$$

- + Nếu độ lệch < 5% thì đường biểu diễn có thể chấp nhận là tuyến tính.
- + Nếu độ lệch > 5% thì miền giá trị được giảm đi bằng cách cắt bỏ nồng độ cao nhất.

- Tính lại giá trị r^2 , a và b.
- Lập lại đến khi độ lệch nhỏ hơn 5%.

Ví dụ: Định lượng một hợp chất bằng phương pháp quang phổ đo độ hấp thụ, thu được kết quả theo bảng sau giữa độ hấp thụ y và nồng độ x:

x (µg/ml)	Độ hấp thụ (y)
0	0,05
0,2	0,14
0,4	0,29
0,6	0,43
0,8	0,52
1,0	0,67
3,0	2,1



Đồ thị cho thấy các điểm có tọa độ là y (độ hấp thụ) và x (nồng độ) đều nằm trên đường thẳng phù hợp với việc xác định giá trị $r^2 = 0,9984$ và $S = 0,0159$. Sử dụng trắc nghiệm t và F cho thấy cả hai hệ số ($a = 0,6914$ và $b = 0,0074$) trong phương trình hồi quy đều có ý nghĩa và phương trình hồi quy tương thích.

4.5. Miền giá trị (range) = khoảng tuyến tính

Miền giá trị của một quy trình phân tích là khoảng giữa nồng độ cao và nồng độ thấp của chất cần phân tích có trong mẫu thử, với bất kỳ nồng độ nào trong khoảng này đều đáp ứng về độ chính xác lẫn độ đúng và tính chất tuyến tính của phương pháp. Miền giá trị thường được biểu thị bằng khoảng nồng độ mà ở khoảng nồng độ này vẫn còn sự phụ thuộc tuyến tính giữa giá trị đo được và nồng độ.

Ví dụ: Trong phần kết luận của phương pháp đo quang, ta hay thấy nêu lên như sau “Khoảng nồng độ tuyến tính hay khoảng nồng độ tuân theo định luật Lambert-Beer là 4 µg/ml – 12 µg/ml”.

Thường miền giá trị được xác định bằng cách:

- + Khảo sát và đánh giá tính tuyến tính.
- + Sau đó thiết lập bằng cách khẳng định là khoảng này có đáp ứng độ tuyến tính có thể chấp nhận, độ đúng, độ lặp lại hay không.

Miền giá trị còn phụ thuộc vào mục đích của quy trình.

Bảng 7.8. Yêu cầu tối thiểu của miễn giá trị theo mục đích của quy trình phân tích [29], [40]

Mục đích của quy trình phân tích	Yêu cầu tối thiểu của miễn giá trị
Định lượng nguyên liệu và thuốc	80% – 120% nồng độ của mẫu thử.
Xác định độ đồng đều hàm lượng	70% – 130% nồng độ của mẫu thử. Có thể mở rộng miễn giá trị tùy thuộc vào bản chất của dạng bào chế (ví dụ: thuốc hít có phân liều).
Thử độ hoà tan	$\pm 20\%$ của khoảng tỷ lệ phần trăm thuốc được phóng thích theo thời gian. Ví dụ: nếu tiêu chuẩn phóng thích hoạt chất của một loại thuốc phóng thích có kiểm soát là 20% sau 1 giờ và 90% sau 24 giờ thì miễn giá trị là 0% – 110% so với hàm lượng ghi trên nhãn của thuốc.
Định lượng tạp chất liên quan	Từ giới hạn tạp chất cho phép (100%) đến 120%. Đối với các tạp chất độc hại hay khác thường thì giới hạn phát hiện/giới hạn định lượng phải tương ứng với mức hàm lượng tạp chất phải được kiểm soát. <i>Chú ý:</i> trong quá trình thẩm định quy trình thử độ tinh khiết, nên lưu ý khoảng nồng độ xung quanh giới hạn tạp chất cho phép. Nếu quy trình định lượng hoạt chất và thử độ tinh khiết được thực hiện cùng với nhau và chỉ sử dụng chuẩn hoạt chất, miễn giá trị nên từ giới hạn tạp chất cho phép cho đến 120% mức chất lượng của chỉ tiêu định lượng hoạt chất.

4.6. Giới hạn phát hiện (LOD) [29], [40]

4.6.1. Định nghĩa

Giới hạn phát hiện của một quy trình phân tích là lượng thấp nhất của chất cần thử trong mẫu còn có thể phát hiện được, nhưng không nhất thiết phải xác định chính xác hàm lượng. Thường việc xác định giới hạn phát hiện bằng cách tìm xem chất cần thử có nồng độ cao hơn hay thấp hơn một giới hạn nào đó. Giới hạn này thường được biểu thị bằng phần trăm, phần ngàn, phần triệu (ppm), phần tỷ (ppb), ...

4.6.2. Phương pháp tiến hành

a) Pha loãng nồng độ đến mức tín hiệu nhỏ nhất

Áp dụng cho cả hai phương pháp có và không có sử dụng thiết bị. Giới hạn phát hiện được xác định bằng cách phân tích mẫu có hàm lượng biết trước và thiết lập mức nồng độ nhỏ nhất nào đó còn phát hiện được bằng quy trình phân tích đang được thẩm định.

b) Lập tỷ số tín hiệu của mẫu trắng và mẫu thử

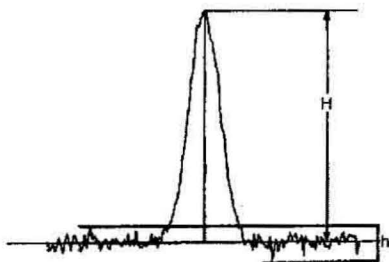
Áp dụng cho phương pháp có sử dụng thiết bị và có hiện tượng nhiễu đường nền (ví dụ phương pháp sắc ký, điện di mao quản). Tiến hành đo tín hiệu thu được từ mẫu trắng và từ mẫu chuẩn có nồng độ thấp biết trước. Giả sử tín hiệu thu được từ mẫu trắng là N , tín hiệu thu được từ mẫu chuẩn là S . Giới hạn phát hiện là nồng độ thấp nhất của chất cần thử còn phát hiện được bằng quy trình phân tích đang được thẩm định tương ứng với tín hiệu của mẫu chuẩn gấp 2 – 3 lần tín hiệu mẫu trắng.

Tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) ảnh hưởng đến độ chính xác của kết quả định lượng và có thể tính theo công thức: $S/N = \frac{2H}{h}$ [10], [45]

Trong đó:

H là chiều cao của pic ứng với chất cần thử trên sắc ký đồ thu được với dung dịch chất chuẩn có nồng độ đã định, chiều cao này được đo từ đỉnh pic đến đường nền ngoại suy trên một khoảng bằng 20 lần chiều rộng của pic ở nửa chiều cao của pic;

h là khoảng dao động của nhiễu đường nền trên sắc ký đồ thu được với mẫu trắng, khoảng dao động này được xác định trên một quãng đường bằng 20 lần chiều rộng của pic ở nửa chiều cao của pic trên sắc ký đồ thu được với dung dịch chất chuẩn đã định và nếu có thể thì khoảng đường này phân bố đều hai bên vị trí pic của chất cần thử.



Hình 7.5. Hình minh họa cách xác định tỷ số tín hiệu trên nhiễu

c) Phương pháp dựa trên độ lệch chuẩn của đáp ứng và độ dốc

Giới hạn phát hiện được xác định theo công thức $LOD = 3,3 \times \frac{SD}{a}$

Trong đó:

- a : Độ dốc của đường cong chuẩn độ.
- SD : Độ lệch chuẩn của độ đáp ứng. SD có thể được xác định theo hai cách:

* Dựa vào độ lệch chuẩn của mẫu trắng

Do độ đáp ứng của một số mẫu trắng thích hợp và tính độ lệch chuẩn của các đáp ứng này.

* Dựa vào đường cong chuẩn độ

Trong trường hợp này đường cong chuẩn độ nên bao gồm nồng độ của chất cần thử ở khoảng giới hạn phát hiện. Khi đó SD chính là độ lệch chuẩn của đại lượng đo được y hoặc độ lệch chuẩn của đường hồi quy.

Lưu ý: Khi xác định giới hạn phát hiện cần phải ghi rõ phương pháp thực hiện. Nếu áp dụng phương pháp pha loãng nồng độ hay lập tỷ số tín hiệu S/N thì nên cung cấp sắc ký đồ tương ứng. Nếu áp dụng phương pháp dựa trên độ lệch chuẩn thì sau đó nên kiểm tra lại tỷ số S/N bằng thực nghiệm trên một số mẫu có nồng độ gần hoặc bằng giới hạn phát hiện.

4.7. Giới hạn định lượng (LOQ) [29], [40]

4.7.1. Định nghĩa

Giới hạn định lượng của một quy trình phân tích là lượng thấp nhất của chất cần thử có trong mẫu thử còn có thể xác định được với độ đúng và độ chính xác thích hợp. Giới hạn định lượng là một thông số của phương pháp định lượng đối với lượng thấp nhất của chất thử trong mẫu thử (sample matrices) và được sử dụng đặc biệt trong việc xác định các tạp chất và các sản phẩm phân hủy. Giới hạn định lượng có thể được biểu thị bằng sự cho phép có mặt của chất cần thử trong mẫu đem thử với nồng độ phần trăm, phần ngàn, phần triệu.

4.7.2. Phương pháp tiến hành

a) Pha loãng nồng độ đến mức tín hiệu vẫn đáp ứng độ đúng, độ chính xác

Áp dụng cho cả hai phương pháp có hay không sử dụng thiết bị. Giới hạn định lượng được xác định bằng cách phân tích mẫu có hàm lượng biết trước và thiết lập mức nồng độ nhỏ nhất nào đó mà khi tiến hành định lượng bằng quy trình phân tích đang được thẩm định vẫn cho độ đúng và độ chính xác ở mức chấp nhận, đạt yêu cầu.

b) Lập tỷ số tín hiệu của mẫu trắng và mẫu thử

Áp dụng cho phương pháp có sử dụng thiết bị và có hiện tượng nhiễu đường nền (ví dụ phương pháp sắc ký và điện di mao quản). Tiến hành đo tín hiệu thu được từ mẫu trắng và từ mẫu chuẩn có nồng độ thấp biết trước. Giả sử tín hiệu thu được từ mẫu trắng là N, tín hiệu thu được từ mẫu chuẩn là S. Giới hạn định lượng là nồng độ thấp nhất của chất cần thử còn cho kết quả định lượng tin cậy bằng quy trình phân tích đang được thẩm định tương ứng với tín hiệu của mẫu chuẩn gấp 10 lần tín hiệu của mẫu trắng.

c) Phương pháp dựa trên độ lệch chuẩn của đáp ứng với độ dốc

Giới hạn định lượng được xác định theo công thức:

Trong đó:
$$LOQ = 10 \times \frac{SD}{a}$$

– a: Độ dốc của đường cong chuẩn độ.

– SD: Độ lệch chuẩn của độ đáp ứng. SD có thể được xác định theo hai cách:

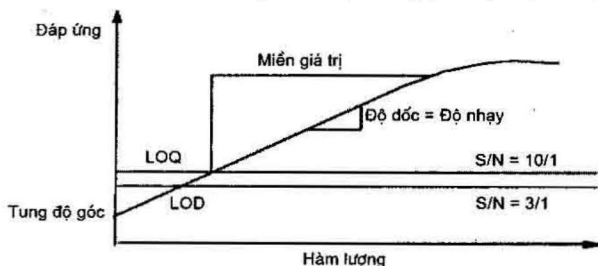
* Dựa vào độ lệch chuẩn của mẫu trắng

Đo độ đáp ứng của một số mẫu trắng thích hợp và tính độ lệch chuẩn của các đáp ứng này.

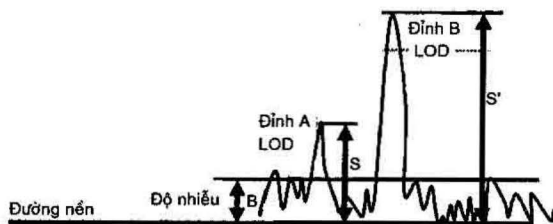
* Dựa vào đường cong chuẩn độ

Trong trường hợp này đường cong chuẩn độ nên bao gồm nồng độ của chất cần thử ở khoảng giới hạn định lượng. Khi đó SD chính là độ lệch chuẩn của đại lượng đo được y hoặc độ lệch chuẩn của đường hồi quy.

Lưu ý: Khi xác định giới hạn định lượng cần phải ghi rõ phương pháp thực hiện. Sau khi đã xác định giới hạn định lượng, nên kiểm tra lại độ đúng và độ chính xác trên một số mẫu có nồng độ gần hoặc bằng giới hạn định lượng.



Hình 7.6. Hình minh họa tính tuyến tính, miền giá trị, LOD và LOQ [39]



Hình 7.7. Hình minh họa cách tính LOD và LOQ

Ví dụ 1: Bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo đã xác định được một pic của tạp chất có trong hoạt chất có thời gian lưu là 17 phút. Để phát hiện tạp chất, sắc ký đồ đã được ghi với độ nhạy cao của đầu dò UV-Vis và cho:

Đường nền có độ nhiễu là $N = 13 \mu\text{AU}$ (Absorbance unit: đơn vị hấp thụ).

Khi tiến hành sắc ký tạp chất có nồng độ là $0,5 \mu\text{g/ml}$ thu được chiều cao của pic là $37 \mu\text{AU}$. Như vậy ta có thể nói $0,5 \mu\text{g/ml}$ là giới hạn phát hiện (LOD) của phương pháp.

Giới hạn định lượng (LOQ) được xác định như sau:

$$\text{LOQ} = (0,5/3) \times 10 \neq 1,6 \mu\text{g/ml}$$

Ví dụ 2: Để xác định LOQ của một tạp chất, người ta tiến hành phân tích lặp lại 10 lần với dung dịch chuẩn của tạp chất có nồng độ là $1,62 \mu\text{g/ml}$, kết quả tìm thấy sau 10 lần xác định như sau:

n	Hàm lượng tìm thấy ($\mu\text{g/ml}$)	Xử lý thống kê
1	1,68	$n = 10, P = 0,95 \rightarrow t = 2,262$ $\text{TB} = 1,589 \mu\text{g/ml}$ $\text{SD} = 0,066 \mu\text{g/ml}$ $\text{RSD} = 4,17\%$
2	1,64	
3	1,54	
4	1,50	
5	1,57	
6	1,55	Hàm lượng trung bình (%): $(1,589/1,62) \times 100 = 98\%$ $e = \pm (0,066 \times 2,262) / \sqrt{10} = \pm 4\%$ Khoảng tin cậy: $\mu = 98\% \pm 4\%$
7	1,67	
8	1,66	
9	1,54	
10	1,54	

Nhận xét: Tại nồng độ $1,62 \mu\text{g/ml}$, độ chính xác và độ đúng đều đạt theo yêu cầu đưa ra của phương pháp nên LOQ là $1,6 \mu\text{g/ml}$.

4.8. Độ ổn định [29], [40]

Độ ổn định của một quy trình phân tích là mức độ lặp lại của những kết quả thu được của cùng một mẫu thử, nhưng được thử với những thay đổi của điều kiện môi trường thực hiện quy trình như thay đổi phòng thí nghiệm, kiểm nghiệm viên, dụng cụ, thuốc thử, ngày... Độ ổn định được diễn tả bằng RSD và tương tự như độ sai lệch và yếu tố này chỉ được USP đề cập.

Cách xác định: Độ ổn định được xác định bằng sự phân tích cùng một lô đã được làm đồng nhất và phân cho nhiều phòng thí nghiệm khác nhau và các kỹ thuật viên khác nhau. Sau đó đem so sánh độ lặp lại của các kết quả thu được với độ chính xác của quy trình phân tích ở điều kiện bình thường để có được giá trị độ ổn định của quy trình thử nghiệm.

4.9. Độ bền [29], [40]

Độ bền của một quy trình phân tích là sự đo lường khả năng không làm ảnh hưởng đến kết quả phân tích bởi sự thay đổi nhỏ, nhưng có chủ ý các thông số của quy trình và cho biết độ tin cậy của quy trình trong suốt quá trình áp dụng.

Việc đánh giá độ bền nên được xem xét trong giai đoạn xây dựng quy trình và tùy thuộc vào loại quy trình phân tích. Nếu kết quả phân tích dễ bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi điều kiện thực hiện thì cần phải kiểm soát điều kiện phân tích và nên ghi rõ những lưu ý này trong quy trình. Kết quả của việc đánh giá độ bền là thiết lập các thông số của tính phù hợp hệ thống (ví dụ: độ phân giải) để đảm bảo tính chất hợp lệ của quy trình phân tích vẫn còn khi sử dụng.

Sau đây là một số các thay đổi điển hình:

- Độ ổn định của dung dịch phân tích.
- Thời gian chiết.

Trong trường hợp sắc ký lỏng, thường gặp một số các thay đổi sau:

- Ảnh hưởng của việc thay đổi pH và thành phần pha động.
- Ảnh hưởng của cột sắc ký khác nhau (lô sản xuất, nhà cung cấp).
- Ảnh hưởng của nhiệt độ cột và tốc độ dòng.

Trong trường hợp sắc ký khí, thường gặp một số các thay đổi sau:

- Ảnh hưởng của cột sắc ký khác nhau (lô sản xuất, nhà cung cấp).
- Ảnh hưởng của nhiệt độ cột và tốc độ dòng.

Ví dụ: Khi tiến hành phân tích bằng HPLC, sẽ khảo sát kết quả của độ chính xác dưới những điều kiện thực nghiệm thay đổi như pH và thành phần pha động, nhiệt độ cột và tốc độ dòng. Từ đó đưa ra kết luận về độ bền của quy trình phân tích.

4.10. Tính phù hợp của hệ thống

Các phép thử về tính phù hợp của hệ thống là phần không thể thiếu của nhiều quy trình phân tích. Phép thử này dựa vào khái niệm là tất cả các thiết bị, dụng cụ điện tử, sự vận hành hệ thống, mẫu phân tích, ... cấu thành nên hệ thống hoàn chỉnh của một quá trình phân tích, nên cần phải được đánh giá tính tương thích trước khi tiến hành phân tích để đảm bảo toàn bộ hệ thống có hiệu năng phù hợp. Việc thiết lập các thông số của phép thử về tính phù hợp của hệ thống đối với một quy trình tùy thuộc vào loại quy trình phân tích sẽ được thẩm định.

Trong phương pháp sắc ký, số đĩa lý thuyết, thừa số dung lượng, thừa số chọn lọc, hệ số đối xứng (hệ số kéo đuôi) là những thông số thường được dùng để

đánh giá hiệu năng của cột sắc ký. Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến đặc tính sắc ký bao gồm thành phần pha động, sức ion, nhiệt độ và pH pha động, tốc độ dòng, chiều dài cột, nhiệt độ và áp suất cột, và các đặc tính của pha tĩnh, mức biến đổi hoá học như độ xốp (cỡ lỗ), cỡ hạt, kiểu các hạt, diện tích bề mặt riêng, và trong trường hợp pha đảo là mức độ biến đổi hoá học [được biểu diễn dưới dạng mức độ khoá đầu (end-capping) hay tải lượng carbon, v.v...]. Các bộ phận cấu thành của hệ thống sắc ký phải có khả năng đáp ứng về độ chính xác khi tiến hành phép thử tính phù hợp của hệ thống [10].

Nếu không có chỉ dẫn gì khác trong chuyên luận thì hệ thống phải đạt các yêu cầu sau đây:

- Hệ số đối xứng của pic chính phải trong khoảng 0,8 – 1,5 trừ khi có chỉ dẫn khác trong chuyên luận. Yêu cầu này được áp dụng phổ biến cho các phép thử và định lượng trong các chuyên luận.

- Độ lệch chuẩn tương đối tối đa được phép (maximal permitted relative standard deviation, RSD max) cho các lần tiêm lặp lại của dung dịch chuẩn hay dung dịch đối chiếu không được vượt quá các giá trị trong bảng 7.9 dưới đây. Yêu cầu này chỉ áp dụng cho phép thử định lượng và không áp dụng cho phép thử tạp chất liên quan.

- Giới hạn phát hiện pic (ứng với tỷ số S/N là 3) là nhỏ hơn giới hạn có thể bỏ qua của các tạp chất liên quan.

- Giới hạn định lượng của pic (ứng với tỷ số S/N là 10) thì nhỏ hơn hoặc bằng giới hạn có thể bỏ qua của các tạp chất liên quan.

Bảng 7.9. Yêu cầu về độ lặp lại

	Số lần tiêm			
	3	4	5	6
B (%)	Độ lệch chuẩn tương đối tối đa được phép (RSD _{max})			
2,0	0,41	0,59	0,73	0,85
2,5	0,52	0,74	0,92	1,06
3,0	0,63	0,89	1,10	1,27

B (%): giới hạn trên đưa ra trong phân quy định hàm lượng hoạt chất của chuyên luận riêng trừ đi 100%.

$$RSD_{\max} = \frac{KB\sqrt{n}}{t_{90\%,n-1}}$$

Với $K = \frac{0,6}{\sqrt{2}} \times \frac{t_{90\%,5}}{\sqrt{6}}$ trong đó $\frac{0,6}{\sqrt{2}}$ là RSD yêu cầu cho B = 1,0 (100%) sau 6 lần

tiêm; n là số lần tiêm của dung dịch chuẩn hay dung dịch đối chiếu; $t_{90\%, n-1}$ là t trong bảng Student với xác suất 90% (hai chiều) và $n-1$ là bậc tự do.

Yêu cầu về tính phù hợp của hệ thống cho các chuyên luận không có trong Bộ Tiêu chuẩn Quốc gia Việt Nam về thuốc [10], [45].

Trừ khi có chỉ dẫn riêng trong chuyên luận của các Dược điển khác, RSD_{max} cho các lần tiêm lặp lại là 2,0%. Yêu cầu này chỉ áp dụng cho phép thử định lượng.

4.10.1. Điều chỉnh các điều kiện sắc ký [10]

Khi áp dụng các quy trình phân tích từ Dược điển hoặc các phương pháp phân tích chính tắc của AOAC, để thoả mãn các tiêu chí trong yêu cầu về tính phù hợp của hệ thống, mà không làm thay đổi cơ bản phương pháp, có thể điều chỉnh các thông số sắc ký trong phạm vi được nêu dưới đây để tham khảo. Các điều kiện sắc ký đã được thẩm định trong quá trình xây dựng quy trình. Các phép thử tính phù hợp của hệ thống được đưa vào để đảm bảo yêu cầu về tách cho phép thử hay phép định lượng đạt chất lượng mong muốn. Tuy nhiên, vì pha tĩnh chỉ được mô tả một cách chung chung, và trên thị trường lại có nhiều loại pha tĩnh có những đặc tính sắc ký khác nhau, nên có thể cần điều chỉnh một số điều kiện sắc ký để đạt yêu cầu của tính phù hợp của hệ thống. Đặc biệt trong phương pháp sắc ký pha đảo, việc thay đổi các thông số sắc ký không phải lúc nào cũng cho kết quả tách thoả đáng. Trong trường hợp này, có thể phải thay cột khác cùng loại. Ví dụ: một cột silicagel gắn C18 khác mà có thể cho kết quả mong muốn.

Với các thông số quan trọng, việc điều chỉnh được xác định rõ ràng trong chuyên luận để đảm bảo tính phù hợp của hệ thống. Nên tránh điều chỉnh nhiều thông số cùng một lúc, vì có thể gây tác động tích lũy trên hiệu năng của hệ thống.

4.10.2. Sắc ký lỏng

Thành phần pha động: lượng thành phần dung môi chiếm tỷ lệ nhỏ có thể điều chỉnh $\pm 30\%$ nồng độ tương đối hay $\pm 2\%$ nồng độ tuyệt đối tùy theo trị số nào lớn hơn. Không thành phần dung môi nào được thay đổi lớn hơn 10% nồng độ tuyệt đối.

Ví dụ về cách điều chỉnh thành phần pha động

Thành phần dung môi nhỏ trong pha động	Điều chỉnh $\pm 30\%$ nồng độ tương đối	Điều chỉnh $\pm 2\%$ nồng độ tuyệt đối
10%	7% – 13%	8% – 12%
5%	3,5% – 6,5%	3% – 7%

Nồng độ muối trong thành phần đệm của pha động: được thay đổi $\pm 10\%$.

Bước sóng phát hiện: Không được điều chỉnh.

Pha tĩnh:

Chiều dài cột: $\pm 70\%$.

Đường kính trong của cột: $\pm 25\%$.

Cỡ hạt: giảm tối đa 50% và không được phép tăng.

Tốc độ dòng: $\pm 50\%$. Khi trong chuyên luận cho thời gian lưu của pic chính, thì phải thay đổi lưu lượng dung môi nếu đã thay đổi đường kính trong của cột. Không được giảm lưu lượng dung môi nếu trong chuyên luận sử dụng số đĩa lý thuyết trong phần đánh giá chất lượng.

Nhiệt độ: $\pm 10\%$, tối đa là 60 °C.

Thế tích tiêm: có thể giảm nếu LOD và độ lặp lại của các pic được xác định là thoả đáng.

Rửa giải gradient: cấu hình của thiết bị dùng có thể thay đổi đáng kể độ phân giải, thời gian lưu và thừa số chọn lọc đã nêu trong phương pháp. Nếu điều này xảy ra thì có thể do thể tích dung môi cư trú quá lớn. Thể tích dung môi cư trú là thể tích giữa điểm hai dung môi rửa giải gặp nhau và điểm đầu cột.

4.10.3. Sắc ký khí

Pha tĩnh:

Chiều dài cột: $\pm 70\%$.

Đường kính trong của cột: $\pm 25\%$.

Cỡ hạt: giảm tối đa 50% và không được phép tăng.

Bề dày lớp phim: giảm 50% đến tăng 100%.

Lưu lượng pha động: $\pm 50\%$.

Nhiệt độ: $\pm 10\%$.

Thế tích tiêm: có thể giảm nếu LOD và độ lặp lại của các pic được xác định là thoả đáng.

5. THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG DƯỢC CHẤT TRONG DỊCH SINH HỌC

Các phương pháp sắc ký, như HPLC, GC và các kỹ thuật phối hợp GC-MS, LC-MS, là những phương pháp tốt nhất được sử dụng để định lượng dược chất trong dịch sinh học, nghiên cứu sinh khả dụng và đánh giá tương đương sinh học. Những phương pháp này có tính đặc hiệu cao; có khả năng tách và định lượng trên cùng một hệ thống và cùng thời điểm. Nếu chọn được một đầu dò có độ nhạy thích hợp, phương pháp sẽ đáp ứng được yêu cầu phân tích các loại mẫu sinh học. Do quá trình phân tích mẫu sinh học bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như lượng

mẫu ít, nồng độ thấp, lẫn nhiều tạp chất là các chất nội sinh (các muối vô cơ, lipid, protein, chất chuyển hoá) và sự khác nhau giữa các cá thể, nên phương pháp phân tích phải được thiết lập và thẩm định để đảm bảo độ tin cậy.

Các yếu tố cơ bản cần phải thẩm định đối với một quy trình định lượng được chất trong dịch sinh học bao gồm tính đặc hiệu, độ đúng, độ chính xác, tỷ lệ thu hồi (hiệu suất chiết), đường chuẩn và khoảng tuyến tính, giới hạn định lượng dưới và độ ổn định của mẫu thử (độ ổn định của được chất trong dịch sinh học) [34], [45].

5.1. Tính đặc hiệu

Để xác định tính đặc hiệu, tiến hành phân tích các mẫu trắng từ ít nhất 6 nguồn cung cấp dịch sinh học thích hợp (huyết tương, nước tiểu hoặc những loại dịch sinh học khác). Mỗi mẫu trắng nên được kiểm tra về độ nhiễu. Quy trình phân tích phải đáp ứng được tính đặc hiệu ở giới hạn định lượng dưới. Các chất gây nhiễu trong dịch sinh học bao gồm các thành phần nội sinh, các chất chuyển hoá, các sản phẩm phân huỷ hay các thuốc dùng đồng thời với thuốc đang nghiên cứu nếu có. Tính đặc hiệu nên được đánh giá trong suốt quá trình xây dựng phương pháp, thẩm định phương pháp và có thể tiếp tục trong suốt giai đoạn áp dụng phương pháp để phân tích mẫu thật. Khi báo cáo kết quả phải bao gồm cả sắc ký đồ của mẫu trắng (dịch sinh học), mẫu chất chuẩn đối chiếu pha trong dịch sinh học và mẫu thử thu được sau khi dùng thuốc [33], [34].

Nếu định lượng đồng thời nhiều chất thì mỗi chất phân tích phải được kiểm tra để đảm bảo rằng không có sự gây nhiễu lẫn nhau [34].

Sau đây là ví dụ minh hoạ cách xác định tính đặc hiệu khi áp dụng phương pháp HPLC để phân tích thuốc trong dịch sinh học.

Tiến hành sắc ký mẫu huyết tương trắng, mẫu thử tự tạo (mẫu huyết tương chứa chất đối chiếu) và mẫu đối chiếu pha trong dung môi tại 3 nồng độ trong phạm vi định lượng (trong đó phải có 1 nồng độ gần hoặc bằng giới hạn định lượng dưới).

Yêu cầu:

- Thời gian lưu của pic của chất khảo sát trong mẫu tự tạo phải tương đương với thời gian lưu của pic của chất khảo sát trong mẫu đối chiếu, đồng thời mẫu huyết tương trắng không có với dấu dò PDA, phổ UV-Vis tại thời gian lưu của pic của chất khảo sát trong mẫu tự tạo giống phổ UV-Vis tại thời gian lưu của pic của chất khảo sát trong mẫu đối chiếu.

- Pic của chất khảo sát tách hoàn toàn các pic khác trong sắc ký đồ của mẫu tự tạo.

- Sử dụng chức năng kiểm tra độ tinh khiết phải cho thấy pic của chất khảo sát không có thành phần khác trong mẫu tự tạo (với dấu dò PDA).

Độ đúng được biểu thị là khả năng tiến tới gần nồng độ thực nhất của chất phân tích trong mẫu sinh học. Điều đó có thể được biểu thị bằng khả năng tìm lại tương đối, và phải nằm trong khoảng 85% – 115%, nhưng có thể chấp nhận 80% – 120% đối với điểm gần LLOQ.

5.5. Tỷ lệ thu hồi (hiệu suất chiết) [33], [34]

Tỷ lệ thu hồi của một chất phân tích trong định lượng là đáp ứng ghi nhận được từ một lượng chất phân tích thêm vào và chiết ra từ dịch sinh học, được so sánh với đáp ứng từ nồng độ thực của chất phân tích. Tỷ lệ thu hồi là hiệu suất chiết của phương pháp phân tích trong một giới hạn nhất định. Tỷ lệ thu hồi của chất chiết được không nhất thiết phải là 100% nhưng phải ổn định, chính xác, và lặp lại. Tỷ lệ thu hồi được xác định tại 3 nồng độ thấp, trung bình và cao của đường chuẩn.

Xác định tỷ lệ thu hồi bằng cách so sánh đáp ứng của chất phân tích chiết được từ mẫu thử tự tạo ở 3 mức nồng độ (thấp, trung bình và cao) với đáp ứng của mẫu chuẩn không chiết (mẫu đối chiếu có cùng nồng độ được pha trong dung môi hoặc trong dịch sinh học thu được sau khi xử lý, có độ phục hồi 100%).

5.6. Độ ổn định của mẫu thử

Độ ổn định của thuốc trong dịch sinh học phụ thuộc vào điều kiện bảo quản và định lượng, tính chất hoá học của thuốc, môi trường sinh học và đồ chứa. Độ ổn định cần được khảo sát ở các điều kiện và thời gian tương tự như thực tế trong suốt quá trình từ thu thập mẫu, bảo quản, rã đông, xử lý và phân tích. Các dung dịch khảo sát độ ổn định nên được pha loãng từ một dung dịch gốc của chất cần thử (chỉ được chuẩn bị ngay trước khi pha loãng) trong môi trường dịch sinh học bảo đảm không có chất gây nhiễu và không có sự hiện diện của chất cần thử. Vì vậy độ ổn định của dung dịch gốc cũng nên được khảo sát. Dung dịch gốc khảo sát độ ổn định nên được pha trong dung môi thích hợp và có nồng độ biết trước.

5.6.1. Độ ổn định đông và rã đông

Độ ổn định của chất phân tích được xác định sau 3 chu kỳ làm lạnh và rã đông. Thực hiện ít nhất 3 mẫu ở hai nồng độ cao và thấp được làm lạnh ở nhiệt độ bảo quản dự kiến trong 24 giờ và rã đông ở nhiệt độ phòng, khi rã đông hoàn toàn các mẫu được làm lạnh trở lại trong vòng 12 – 24 giờ giống lần đầu, sau 3 chu kỳ như thế mẫu được đem đi phân tích. Nếu mẫu phân tích không ổn định ở nhiệt độ dự kiến thì phải làm lạnh ở nhiệt độ -70°C .

5.6.2. Độ ổn định ngắn hạn

Thực hiện trên 3 mẫu khác nhau ở mỗi nồng độ cao và thấp, sau khi rã đông ở nhiệt độ phòng và giữ ở nhiệt độ này từ 4 – 24 giờ, sau đó đem phân tích.

5.6.3. Độ ổn định dài hạn

Thời gian bảo quản trong đánh giá độ ổn định dài hạn nên lớn hơn khoảng thời gian từ lúc lấy mẫu đến ngày phân tích mẫu cuối cùng. Độ ổn định dài hạn được xác định bằng cách bảo quản ít nhất 3 mẫu ở hai nồng độ thấp và cao ở nhiệt độ bảo quản dự kiến (-20°C hoặc -70°C). Thể tích mẫu phải đủ cho phân tích ở 3 lần khác nhau, nồng độ của mẫu sau mỗi lần xác định được so sánh với giá trị trung bình của nồng độ tương ứng ở ngày bắt đầu thử nghiệm độ ổn định dài hạn.

5.6.4. Độ ổn định dung dịch gốc

Độ ổn định dung dịch gốc nên được đánh giá ở nhiệt độ phòng ít nhất 6 giờ. Nếu dung dịch gốc được bảo quản ở điều kiện lạnh hoặc đông trong một thời gian nhất định thì cũng phải chứng minh được độ ổn định. Sau thời gian bảo quản nhất định, độ ổn định sẽ được kiểm tra bằng cách so sánh độ đáp ứng của dung dịch sau thời gian bảo quản với dung dịch gốc ngay khi được chuẩn bị.

5.6.5. Độ ổn định dung dịch sau khi pha

Độ ổn định của mẫu sau khi được xử lý, kể cả thời gian mẫu được đặt trong bộ phận tiêm mẫu tự động nên được xác định. Độ ổn định của thuốc nên được đánh giá trong khoảng thời gian phân tích, dự kiến tất cả các mẫu sẽ được thẩm định bằng cách xác định nồng độ của thuốc dựa vào đường cong chuẩn.

Lưu ý:

- Mẫu chuẩn kiểm tra (Quality control, QC), mẫu thử tự tạo: được dùng để so sánh khi định lượng là những mẫu tự tạo biết trước nồng độ, chuẩn bị bằng cách pha chất chuẩn đối chiếu của chất cần phân tích trong mẫu sinh học trắng.

- Phân tích mẫu thử: khi định lượng các mẫu thử bằng phương pháp phân tích đã được thẩm định. Mỗi mẫu thử có thể phân tích 1 lần hoặc lặp lại nếu cần. Với mỗi lô mẫu phân tích sinh học (các mẫu phân tích cùng một thời gian trong một buổi hoặc ngày), nên thiết lập một đường chuẩn mới để phân tích và dùng các mẫu QC với 3 nồng độ (thấp, trung bình và cao) để định lượng đồng thời trong mỗi lô phân tích. Nói chung, độ lệch giữa kết quả của mẫu QC và giá trị thực không được quá 15%.

6. MỘT SỐ VÍ DỤ CỤ THỂ

6.1. Ví dụ 1

Thẩm định quy trình định lượng vitamin D₃ trong chế phẩm vitaminol bằng phương pháp HPLC với đầu dò UV (bước sóng phát hiện 254 nm).

Công thức:

Tên hoạt chất	Hàm lượng (mg)	Tên hoạt chất	Hàm lượng (mg)
Niaciamid	75,9 mg/g	Pyridoxin HCl	3,5
Riboflavin	3,1	Vitamin A	18,5
Cyanocobalamin	12,0	Vitamin D ₃ (20 µg D ₃)	1,60
Calcium pantothenat	12,0	Vitamin E (7,9 mg E acetat)	39,7
Menadion natri bisulfat	7,0	Dextrose	826,7

6.1.1. Khảo sát tính phù hợp của hệ thống

• Kết quả khảo sát tính phù hợp của hệ thống khi xét hệ số phân tán của ít nhất sáu lần phân tích một dung dịch mẫu đối chiếu vitamin D₃.

Số lần bơm	Diện tích đỉnh	t _R (phút)	k'	A _s	Rs
1	2.386.133	5,125	3,73	1,21	4,21
2	2.402.884	5,149	3,75	1,21	4,21
3	2.406.270	5,137	3,74	1,21	4,22
4	2.364.886	5,124	3,72	1,21	4,24
5	2.422.630	5,157	3,76	1,21	4,22
6	2.416.013	5,112	3,71	1,22	4,19
TB	2.399.802	5,134	3,73	1,21	4,22
SD	21.171	0,017	0,02	0,004	0,02
RSD	0,88%	0,33%	0,45%	0,34%	0,39%

6.1.2. Tính đặc hiệu

Tính đặc hiệu được kiểm tra bằng sắc ký đồ của:

- Chế phẩm cần định lượng;
- Vitamin D₃ đối chiếu tinh khiết;
- Mẫu trắng gồm toàn bộ các thành phần có trong công thức nhưng không có vitamin D₃;
- Mẫu trắng thêm chất đối chiếu vitamin D₃;
- Pha động.

Các sắc ký đồ cho thấy đỉnh của vitamin D₃ không bị ảnh hưởng bởi các thành phần có trong công thức.

Trong trường hợp có sản phẩm bị phân hủy cũng không có ảnh hưởng.

6.1.3. Độ chính xác

– Xác định độ lặp lại:

Chuẩn bị 6 mẫu thử. Mỗi mẫu tiến hành sắc ký 1 lần. Kết quả được cho theo bảng sau:

n	Hàm lượng vit. D ₃ (µg/g)	Xử lý kết quả
1	20,23	Số lần thực nghiệm n = 6
2	20,03	Giá trị trung bình: = 20,08 µg/g
3	20,13	Độ lệch chuẩn SD = 0,13 µg/g
4	19,85	Độ lệch chuẩn tương đối RSD = 0,65%
5	20,05	n = 6, P = 0,95 t = 2,57; e = ± (2,57 × 0,13/√6) = ± 0,14
6	20,15	Khoảng tin cậy µ = 20,08 ± 0,14 µg/g

Quy trình được tiến hành bởi: Kiểm nghiệm viên L₁ tại phòng thí nghiệm X₁ ở ngày J₁.

– Xác định độ chính xác trung gian:

Độ lặp lại đã được tiến hành với 3 kiểm nghiệm viên là L₁, L₂, L₃ trên cùng một mẫu thử cho kết quả:

Chế phẩm Vitaminol lô A		
L ₁	L ₂	L ₃
Hàm lượng vitamin D ₃ µg/g		
20,23	20,18	19,88
20,03	19,68	20,25
20,13	19,35	20,30
19,85	19,98	19,65
20,05	19,33	19,63
20,15	19,23	19,53
n = 18; $\bar{x}$ = 19,86 ; SD = 0,31; RSD = 1,54%		
e = ± (2,11 × 0,31)/√18 = ± 0,15 (P = 0,95; t = 1,21)		
µ = 19,86 ± 0,15 = 19,71 – 20,01 (µg/g)		

– Xác định độ sao chép lại:

Trong trường hợp không có 3 phòng thí nghiệm, có thể tiến hành trong nhiều điều kiện khác nhau để có độ biến thiên cực đại của quy trình.

Chế phẩm	Vitaminol, lô A		
Kiểm nghiệm viên	L ₁	L ₂	L ₃
Phòng thí nghiệm	X ₁	X ₂	X ₃
Ngày	J ₁	J ₂	J ₃
Hàm lượng vitamin D ₃ µg/g			
	20,23	20,18	19,88
	20,03	19,68	20,25
	20,13	19,35	20,30
	19,85	19,98	19,65
	20,05	19,33	19,63
	20,15	19,23	19,53

$$n = 18$$

$$\bar{x} = 19,86 \text{ µg/g}$$

$$SD = 0,34 \text{ µg/g}$$

$$RSD = 1,73\%$$

$$n = 18; P = 0,95; t = 2,11; e = \pm(2,11 \times 0,34)/\sqrt{18} = \pm 0,17 \text{ µg/g}$$

$$\mu = 19,86 \pm 0,17 \text{ µg/g} (19,69 \leftrightarrow 20,03)$$

6.1.4. Độ đúng

Thử nghiệm để tiến hành xác định độ đúng bằng cách dùng quy trình phân tích để xác định các mẫu tự tạo bao gồm mẫu trắng và sau đó cho thêm một lượng xác định vitamin D₃ chuẩn đối chiếu. Lượng vitamin D₃ chuẩn đối chiếu cho vào khoảng 80% – 120% so với hàm lượng lý thuyết của D₃ cần định lượng.

x_a lượng thêm vào µg D₃/g chế phẩm.

x_t lượng tìm thấy µg D₃/g chế phẩm.

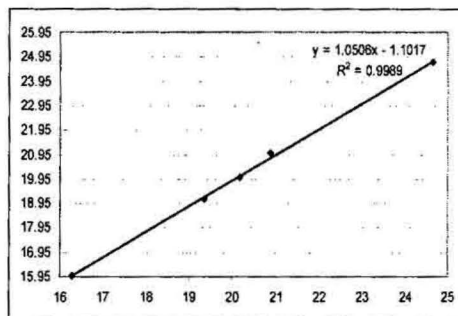
$$|x_d| = |x_t - x_a|$$

n	x_a	x_t	Tỷ lệ phục hồi %	$ x_d $ %
1	16,00	16,28	101,8	1,8
2	17,67	18,02	102,0	2,0
3	19,15	19,36	101,1	1,1
4	20,05	20,17	100,6	0,6
5	21,00	20,87	99,4	0,6
6	23,100	23,05	99,8	0,2
7	24,74	24,64	99,6	0,4

Tính tuyến tính và miền giá trị.

Tiến hành sắc ký 5 mẫu dung dịch chuẩn vitamin D₃ có nồng độ khác nhau, mỗi mẫu tiêm 3 lần, kết quả thu được theo bảng dưới đây:

Diện tích đỉnh/100.000	C (µg/ml)
15,95	16,00
16,40	
16,48	
19,64	19,15
18,95	
19,50	
19,52	20,05
20,80	
20,18	
21,57	21,00
20,37	
20,68	
23,51	24,74
25,89	
24,52	



Phương trình hồi quy: $y = 1,0506x - 1,1017$
 $R^2 = 0,9989$

6.2. Ví dụ 2

Thẩm định quy trình định lượng đồng thời paracetamol và ibuprofen trong huyết tương bằng phương pháp HPLC với đầu dò UV-Vis.

Điều kiện sắc ký:

– Cột sắc ký Inertsil C8 (150 x 4,6 mm, 5 µm).

– Pha động: dung dịch đệm phosphat 0,02M pH = 6,5 và acetonitril theo chương trình gradient.

Thời gian	Đệm phosphat pH = 6,5	Acetonitril	Tốc độ dòng (ml/phút)
0	80	20	1
4	80	20	1
4,1	70	30	2
11	70	30	2
11,1	80	20	2
14	80	20	1

– Đầu dò UV: 254 nm đối với paracetamol và 205 nm đối với ibuprofen.

Thời gian (phút)	Bước sóng (nm)
0	254
5	254
5,1	205
14	205

– Thể tích tiêm: 20 μ l.

Sau khi chọn được điều kiện thích hợp để định lượng đồng thời paracetamol và ibuprofen trong huyết tương bằng HPLC, tác giả đã tiến hành thẩm định quy trình.

6.2.1. Khảo sát tính phù hợp của hệ thống

Kết quả khảo sát tính phù hợp của hệ thống trên dung dịch paracetamol và ibuprofen chuẩn nồng độ lần lượt là 7,5 μ g/ml và 15 μ g/ml huyết tương (n = 6).

Thông số	Paracetamol	Ibuprofen	Thông số	Paracetamol	Ibuprofen
t_R (phút)	TB 3,252 $\pm$ 0,003	9,280 $\pm$ 0,017	A_F	TB 1,21 $\pm$ 0,02	1,21 $\pm$ 0,02
	RSD 0,09%	0,18%		RSD 1,65%	1,73%
S	TB 1.540.298 $\pm$ 2.979	965.839 $\pm$ 3.172	N	TB 2.117 $\pm$ 10	22.834 $\pm$ 107
	RSD 0,19%	3,28%		RSD 0,47%	0,47%
H	TB 143.892 $\pm$ 1.469	104.840 $\pm$ 1.336	R_s	TB	5,58 $\pm$ 0,15
	RSD 1,01%	1,28%		RSD	2,75%
k'	TB 2,25 $\pm$ 0,01	8,29 $\pm$ 0,01			
	RSD 0,25%	0,12%			

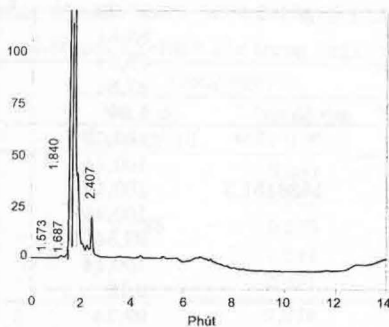
t_R : thời gian lưu; S: diện tích đỉnh; H: chiều cao đỉnh; k' : hệ số dung lượng; A_F : hệ số bất đối; N: số đĩa lý thuyết; R_s : độ phân giải.

6.2.2. Tính đặc hiệu

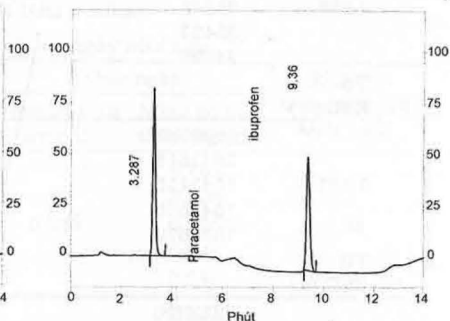
Tiến hành sắc ký mẫu huyết tương trắng, mẫu thử tự tạo (mẫu huyết tương chứa chất chuẩn paracetamol và ibuprofen có nồng độ lần lượt là 7,5 và 15 μ g/ml) và mẫu chuẩn pha trong hỗn hợp dung môi acetonitril: nước (60:40) có nồng độ tương ứng với mẫu tự tạo. Kết quả cho thấy:

– Trên sắc ký đồ mẫu chuẩn và mẫu tự tạo có các pic paracetamol và ibuprofen tách hoàn toàn so với các pic khác và có thời gian lưu tương ứng là 3,2 phút và 9,5 phút. Mẫu trắng không có pic ở các vị trí này;

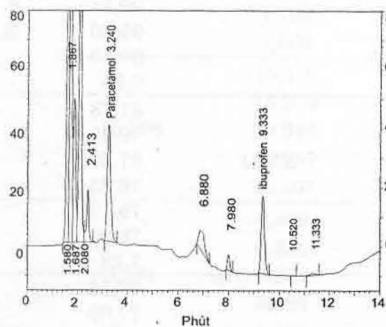
- Phổ UV-Vis tại thời gian lưu của pic của chất khảo sát trong mẫu tự tạo giống phổ UV-Vis tại thời gian lưu của pic của chất khảo sát trong mẫu chuẩn;
- Sử dụng chức năng kiểm tra độ tinh khiết phải cho thấy pic của chất khảo sát không có thành phần khác trong mẫu tự tạo.



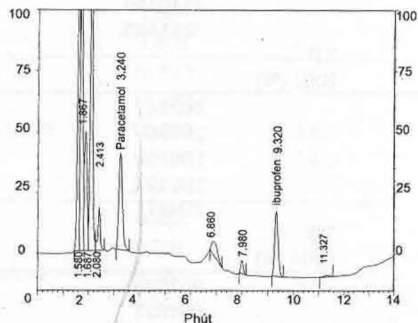
Sắc ký đồ mẫu huyết tương trắng



Sắc ký đồ mẫu chuẩn



Sắc ký đồ mẫu tự tạo



Sắc ký đồ mẫu huyết tương người tình nguyện sau khi uống thuốc

6.2.3. Tỷ lệ thu hồi

Pha các mẫu paracetamol ở các nồng độ 0,25 µg/ml; 7,5 µg/ml; 15 µg/ml và ibuprofen ở các nồng độ 0,5 µg/ml; 15 µg/ml; 30 µg/ml trong huyết tương, xử lý mẫu bằng acetonitril với tỷ lệ huyết tương: acetonitril (1:2). Tiến hành sắc ký song song với mẫu paracetamol và ibuprofen chuẩn trong dung dịch acetonitril: nước (40: 60) có cùng nồng độ. So sánh diện tích đỉnh của các mẫu.

Kết quả khảo sát độ phục hồi của paracetamol và ibuprofen trong huyết tương sau khi chiết:

	Nồng độ ($\mu\text{g/ml}$)	Diện tích đỉnh của hoạt chất/ huyết tương	Diện tích đỉnh trung bình của hoạt chất/ AcCN:H ₂ O (40:60)	Tỷ lệ phục hồi (%)
Paracetamol	0,256	36327	40469,5	89,76
		35847		88,58
		35245		87,09
		35427		87,54
		34899		86,24
	TB			87,84
	RSD (%)			1,55
	7,681	1539385	1538151,5	100,08
		1541815		100,24
		1541115		100,19
		1543505		100,35
		1535670		99,84
	TB			100,14
	RSD (%)			0,19
	15,361	3253396	3262346,5	99,73
		3249434		99,60
		3259892		99,92
		3240756		99,34
		3241525		99,36
	TB			99,59
	RSD (%)			0,25
Ibuprofen	0,5	30954	37851	81,78
		29986		79,22
		25495		67,36
		29012		76,65
		29947		79,12
	TB			76,82
	RSD (%)			7,28
	15,008	967628	1247609	77,56
		961827		77,09
		963361		77,22
		969564		77,71
		966815		77,49
	TB			77,42
	RSD (%)			0,33
	30,017	2065311	2520377,5	81,94
		2049488		81,32
		2055130		81,54
		20488844		81,29
		2049379		81,31
	TB			81,48
	RSD (%)			0,34

Ở các nồng độ khảo sát, các mẫu cho tỷ lệ phục hồi từ 87 – 100% đối với paracetamol và từ 76 – 81% đối với ibuprofen. RSD thay đổi từ 0,19% đến 7,28%.

6.2.4. Độ chính xác

Tiến hành xác định độ chính xác trong ngày và khác ngày của mẫu thử ở 3 nồng độ khác nhau, mỗi nồng độ ít nhất trên 5 mẫu.

Kết quả độ chính xác trong ngày và khác ngày như sau:

	Trong ngày		Khác ngày		RSD (%) trong ngày và khác ngày
	Nồng độ thực (µg/ml)	Nồng độ tìm thấy (µg/ml)	Nồng độ thực (µg/ml)	Nồng độ tìm thấy (µg/ml)	
Paracetamol	0,225	0,230		0,231	3,63
		0,227		0,238	
		0,223	0,225	0,235	
		0,224		0,245	
		0,221		0,250	
	7,692	7,678		7,527	0,66
		7,699		7,514	
		7,696	7,692	7,626	
		7,708		7,590	
		7,669		7,532	
	15,298	15,319		15,147	0,42
		15,300		15,154	
		15,349	15,298	15,217	
		15,259		15,220	
		15,263		15,270	
Ibuprofen	0,384	0,409		0,358	8,42
		0,396		0,391	
		0,337	0,384	0,353	
		0,383		0,375	
		0,396		0,374	
	11,619	11,640		11,564	0,36
		11,570		11,567	
		11,589	11,619	11,588	
		11,663		11,602	
		11,630		11,587	
	24,458	24,597		24,690	0,38
		24,409		24,633	
		24,476	24,458	24,661	
		24,401		24,709	
		24,408		24,739	

Độ chính xác trong ngày và khác ngày ở các nồng độ khảo sát của paracetamol và ibuprofen đều có RSD nhỏ hơn 15%.

6.2.5. Độ đúng

Xác định độ đúng trong ngày và khác ngày của mẫu thử thêm chuẩn ở 3 nồng độ khác nhau, mỗi nồng độ ít nhất trên 5 mẫu.

	Nồng độ thực ($\mu\text{g/ml}$)	Trong ngày			Khác ngày		
		Nồng độ tìm thấy ($\mu\text{g/ml}$)	Tỷ lệ phục hồi (%)	% độ lệch	Nồng độ tìm thấy ($\mu\text{g/ml}$)	Tỷ lệ phục hồi (%)	% độ lệch
Paracetamol	0,225	0,230	102,22	2,22	0,231	102,67	2,67
		0,227	100,89	0,89	0,238	105,78	5,78
		0,223	99,11	0,89	0,235	104,44	4,44
		0,224	99,56	0,44	0,245	108,89	8,89
		0,221	98,22	1,78	0,250	111,11	11,11
	TB		100,00	1,24		106,58	6,58
	7,692	7,678	99,82	0,18	7,527	97,85	2,15
		7,699	100,09	0,09	7,514	97,69	2,31
		7,696	100,05	0,05	7,626	99,14	0,56
		7,708	100,21	0,21	7,590	98,67	1,33
		7,669	99,70	0,30	7,532	97,92	2,08
	TB		99,97	0,17		98,25	1,69
	15,298	15,319	100,14	0,14	15,147	99,01	0,99
		15,300	100,01	0,01	15,154	99,06	0,94
		15,349	100,33	0,33	15,217	99,47	0,53
		15,259	99,75	0,25	15,220	99,49	0,51
		15,263	99,77	0,23	15,270	99,82	0,18
	TB		100,00	0,19		99,37	0,63
Ibuprofen	0,384	0,409	106,51	6,51	0,358	93,23	6,77
		0,396	103,13	3,13	0,391	101,82	1,82
		0,337	87,76	12,24	0,353	91,93	8,07
		0,383	99,74	0,26	0,375	97,66	2,34
		0,396	103,13	3,13	0,374	97,40	2,60
	TB		100,05	5,05		96,41	4,32
	11,619	11,640	100,18	0,18	11,564	99,53	0,47
		11,570	99,58	0,42	11,567	99,55	0,45
		11,589	99,74	0,26	11,588	99,73	0,27
		11,663	100,38	0,38	11,602	99,85	0,15
		11,630	100,09	0,09	11,587	99,72	0,28
	TB		99,99	0,27		99,68	0,32
	24,458	24,597	100,57	0,57	24,690	100,95	0,95
		24,409	99,80	0,20	24,633	100,72	0,72
		24,476	100,07	0,07	24,661	100,83	0,83
		24,401	99,77	0,23	24,709	101,03	1,03
		24,408	99,78	0,22	24,739	101,15	1,15
	TB		100,00	0,26		100,93	0,94

Ở các nồng độ khảo sát, tỷ lệ phục hồi đều đạt yêu cầu cho phép là lớn hơn 85% và nhỏ hơn 115%.

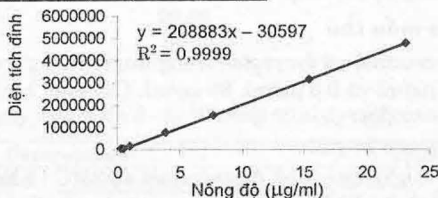
6.2.6. Đường chuẩn và khoảng tuyến tính

Khảo sát sự tương quan giữa nồng độ trong huyết tương và diện tích đỉnh đo được.

– Đối với paracetamol:

Nồng độ ($\mu\text{g/ml}$)	Diện tích pic
0,256	36371
0,521	74946
1,024	167554
3,841	785095
7,681	1568545
15,361	3169951
23,042	4788056

Phương trình hồi quy:

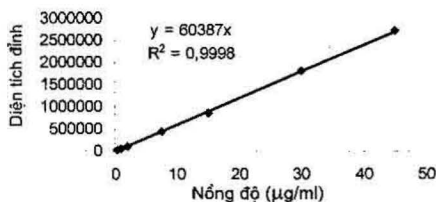


Đường biểu diễn sự tương quan giữa nồng độ paracetamol trong huyết tương và diện tích đỉnh đo được

Qua trắc nghiệm Fischer, phương trình được chứng minh là có tính tương thích ($F = 134776,23 > F_{0,05} = 5,98$); qua trắc nghiệm Student, hệ số a (độ dốc) và hệ số b (tung độ gốc) có ý nghĩa về mặt thống kê ($t = 367 > t_{0,05} = 2,45$; $t = 4,90 > t_{0,05} = 2,45$).

– Đối với ibuprofen:

Nồng độ ($\mu\text{g/ml}$)	Diện tích pic
0,500	23924
1,000	53215
2,000	110191
7,504	432631
15,008	859256
30,015	1802107
45,026	2710229
Phương trình hồi quy: $y = 60387x$; $R^2 = 0,9998$	



Đường biểu diễn sự tương quan giữa nồng độ ibuprofen trong huyết tương và diện tích đỉnh đo được

Qua trắc nghiệm Fischer, phương trình được chứng minh là có tính tương thích ($F = 25237,16 > F_{0,05} = 5,98$); qua trắc nghiệm Student, hệ số a (độ dốc) có ý nghĩa về mặt thống kê ($t = 158,86 > t_{0,05} = 2,45$), hệ số b (tung độ gốc) không có ý nghĩa thống kê nên bị loại ($t = 1,94 < t_{0,05} = 2,45$).

6.2.7. Giới hạn định lượng dưới

Ở nồng độ paracetamol và ibuprofen lần lượt là 0,25 µg/ml và 0,5 µg/ml, các kết quả sau khi phân tích đều cho tỷ số S/N lớn hơn 5 và đạt độ chính xác, độ đúng theo quy định. Do đó nồng độ này được chấp nhận là giới hạn định lượng dưới.

6.2.8. Độ ổn định của mẫu thử

Pha các mẫu paracetamol và ibuprofen trong huyết tương ở các nồng độ lần lượt là 0,25 µg/ml; 15 µg/ml và 0,5 µg/ml; 30 µg/ml. Các mẫu này được bảo quản dưới những điều kiện sau đây:

- Nhiệt độ phòng trong 24 giờ.
- Ấm 20 °C trong 24 giờ, sau đó rã đông ở nhiệt độ 25°C và làm lạnh trở lại ở -20 °C, thực hiện lặp lại chu kỳ 3 lần.
- Ấm 20 °C trong 60 ngày.

Độ ổn định khi bảo quản ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ của paracetamol và ibuprofen

Paracetamol			Ibuprofen		
Nồng độ ban đầu (µg/ml)	Nồng độ tìm lại (µg/ml)	% tìm lại	Nồng độ ban đầu (µg/ml)	Nồng độ tìm lại (µg/ml)	% tìm lại
0,230	0,223	96,93	0,409	0,379	92,54
0,227	0,232	102,15	0,396	0,360	90,94
0,223	0,223	99,96	0,337	0,376	111,67
0,224	0,230	102,72	0,383	0,364	94,87
0,221	0,228	103,36	0,396	0,369	93,37
TB		101,02			96,68
RSD (%)		2,32			7,87
15,319	15,249	99,54	24,597	23,848	96,95
15,300	15,221	99,48	24,409	23,882	97,84
15,349	13,989	91,13	24,476	23,179	94,70
15,259	15,123	99,11	24,401	23,872	97,83
15,263	15,136	99,17	24,408	23,864	97,77
TB		97,69			97,02
RSD (%)		3,36			1,25

Độ ổn định sau khi làm lạnh và rã đông của paracetamol và ibuprofen

Paracetamol			Ibuprofen		
Nồng độ ban đầu (µg/ml)	Nồng độ tìm lại (µg/ml)	% tìm lại	Nồng độ ban đầu (µg/ml)	Nồng độ tìm lại (µg/ml)	% tìm lại
0,230	0,221	96,18	0,409	0,399	97,55
0,227	0,217	95,56	0,396	0,386	97,46
0,223	0,214	95,90	0,337	0,383	113,65
0,224	0,228	101,79	0,383	0,384	100,24
0,221	0,217	98,16	0,396	0,390	98,61
TB		97,52			101,50
RSD (%)		2,38			6,06
15,319	15,224	99,38	24,597	23,741	96,52
15,300	15,283	99,89	24,409	23,518	96,35
15,349	15,253	99,37	24,476	23,771	97,12
15,259	15,216	99,72	24,401	23,630	96,84
15,263	15,222	99,73	24,408	23,500	96,28
TB		99,62			96,62
RSD (%)		0,21			0,36

Độ ổn định cách ngày, bảo quản ở -20 °C trong 60 ngày của paracetamol và ibuprofen

	Paracetamol			Ibuprofen		
	Nồng độ mẫu ban đầu (µg/ml)	Hàm lượng tìm lại (µg/ml)	(%)	Nồng độ mẫu ban đầu (µg/ml)	Hàm lượng tìm lại (µg/ml)	(%)
Sau 20 ngày		0,231	102,73		0,391	101,73
	0,225	0,238	105,94	0,384	0,375	97,67
		0,235	104,27		0,374	97,44
	TB		104,31	TB		98,95
	RSD (%)		1,54	RSD (%)		2,44
		15,147	99,02		24,690	100,02
	15,298	15,154	99,06	15,298	24,633	99,78
		15,217	99,50		24,661	99,90
	TB		99,18	TB		99,90
	RSD (%)		0,25	RSD (%)		0,12
Sau 40 ngày		0,212	94,10		0,388	100,99
	0,225	0,221	98,13	0,384	0,376	97,99
		0,206	91,74		0,398	103,54
	TB		94,66	TB		100,84
	RSD (%)		3,41	RSD (%)		2,76
		15,018	98,17		23,692	95,97
	15,298	15,015	98,15	15,298	23,648	95,79
		15,048	98,36		23,684	95,94
	TB		99,23	TB		95,90
	RSD (%)		0,12	RSD (%)		0,10

	Paracetamol			Ibuprofen		
	Nồng độ mẫu ban đầu ($\mu\text{g/ml}$)	Hàm lượng tìm lại ($\mu\text{g/ml}$)	(%)	Nồng độ mẫu ban đầu ($\mu\text{g/ml}$)	Hàm lượng tìm lại ($\mu\text{g/ml}$)	(%)
	0,225	0,226	100,38	0,384	0,395	102,81
		0,226	100,44		0,376	98,11
Sau 60 ngày		0,225	99,93		0,950	101,71
	TB		100,25	TB		100,88
	RSD (%)		0,25	RSD (%)		2,43
		15,148	99,02		23,928	96,93
	15,298	15,040	98,32	15,298	23,817	96,48
		15,107	98,75		23,775	96,31
	TB		98,70	TB		96,57
	RSD (%)		0,36	RSD (%)		0,33

Kết quả phân tích thống kê cho thấy các giá trị trung bình khác nhau không có ý nghĩa ($p = 0,05$). Do đó mẫu paracetamol và ibuprofen trong huyết tương có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, bảo quản ở $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong khoảng 2 tháng, ổn định sau 3 chu kỳ đông, rã đông.

Như vậy phương pháp định lượng đồng thời paracetamol và ibuprofen trong huyết tương đạt yêu cầu về thẩm định quy trình phân tích thuốc trong dịch sinh học. Quy trình này có thể được ứng dụng trong nghiên cứu tương đương sinh học với thuốc đối chiếu.

Trên đây là một số yếu tố cơ bản của một quy trình phân tích cần phải được thẩm định: tính chọn lọc, độ chính xác, độ đúng, tính tuyến tính,... Điều cần lưu ý là hồ sơ về việc thẩm định một quy trình phải được ghi chép rõ ràng đầy đủ và chi tiết để một kiểm nghiệm viên nào cũng có thể tiến hành lặp lại được kể cả việc tiến hành thực nghiệm cũng như thẩm định và xử lý tính toán các kết quả thực nghiệm.

Từ khoá

<i>Quy trình phân tích;</i>	<i>Độ chính xác;</i>
<i>Thẩm định quy trình phân tích;</i>	<i>Độ đúng;</i>
<i>Tính đặc hiệu, tính chọn lọc;</i>	<i>Giới hạn định lượng, giới hạn phát hiện;</i>
<i>Tính tuyến tính, miễn giá trị;</i>	<i>Độ ổn định;</i>
<i>Độ phục hồi (hiệu suất chiết);</i>	<i>Tính phù hợp của hệ thống.</i>

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Nêu các loại quy trình phân tích và các yêu cầu thẩm định theo ICH và USP.
2. Trình bày định nghĩa, mục đích của việc thẩm định và phạm vi thẩm định, tái thẩm định một quy trình phân tích.

3. Định nghĩa tính đặc hiệu của một quy trình phân tích. Trình bày một vài ví dụ để chứng minh quy trình đáp ứng tính đặc hiệu.
4. Định nghĩa độ chính xác, độ lặp lại, độ chính xác trung gian, độ sao chép lại của một quy trình phân tích. Dựa vào thông số nào để đánh giá độ chính xác của quy trình ?
5. Định nghĩa độ đúng của một quy trình phân tích. Dựa vào thông số nào để đánh giá độ đúng của quy trình ?
6. Định nghĩa giới hạn phát hiện của một quy trình phân tích. Cách tiến hành ?
7. Định nghĩa giới hạn định lượng của một quy trình phân tích. Cách tiến hành ?
8. Trình bày tính tuyến tính và cách xác định miền giá trị của một quy trình phân tích ?
9. Giải thích thuật ngữ độ bền và tính phù hợp của hệ thống của một quy trình phân tích.
10. Trình bày các bước thẩm định một quy trình định lượng được chất trong dịch sinh học.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Quy trình phân tích bao gồm:
 - A. Quy trình định lượng.
 - B. Quy trình phân lập.
 - C. Quy trình chiết xuất.
 - D. Quy trình tổng hợp.
2. Thẩm định một quy trình phân tích
 - A. Quá trình thiết lập bằng thực nghiệm các thông số đặc trưng của phương pháp.
 - B. Giúp kiểm tra chất lượng thuốc.
 - C. Yêu cầu chứng minh rằng khi tiến hành thực nghiệm các sai số mắc phải là rất nhỏ.
 - D. Tất cả các câu trên đều đúng.
3. Phạm vi thẩm định quy trình phân tích
 - A. Phương pháp phân tích chuyển đổi.
 - B. Quy trình phân tích đã có trong Dược điển.

- C. Phương pháp phân tích chính tắc của Hiệp hội hoá học phân tích thế giới.
- D. Quy trình phân tích mới hoàn toàn.
4. Theo ICH, các yêu cầu cần thực hiện để thẩm định quy trình phân tích định lượng là:
- Tính đặc hiệu, độ chính xác, độ đúng, miền giá trị và tính tuyến tính.
 - Tính đặc hiệu, độ chính xác, độ đúng, giới hạn định lượng, miền giá trị và tính tuyến tính.
 - Tính đặc hiệu, độ chính xác, độ đúng, độ thô, miền giá trị và tính tuyến tính.
 - Tính đặc hiệu, độ chính xác, độ đúng, giới hạn định lượng, độ thô, miền giá trị và tính tuyến tính.
5. Theo ICH và USP 32 (2008), yêu cầu nào bắt buộc phải thực hiện khi thẩm định một quy trình định tính, định lượng và thử tinh khiết.
- Độ chính xác.
 - Độ đúng.
 - Tính chọn lọc.
 - Tính tuyến tính.
6. Để chứng minh tính đặc hiệu của một quy trình phân tích bằng phương pháp HPLC, thường sử dụng loại đầu dò nào ?
- Tán xạ ánh sáng bay hơi.
 - PDA.
 - Hồng ngoại.
 - Khúc xạ kế vi sai.
7. Tính đặc hiệu của một quy trình phân tích
- Là khả năng cho phép xác định chính xác và đặc hiệu chất cần phân tích, không bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của các chất khác có trong mẫu thử.
 - Phân biệt được các chất có cấu trúc gần giống nhau và đảm bảo xác định đúng và chính xác hàm lượng hoặc giới hạn tạp chất trong mẫu thử.
 - Đảm bảo kết quả xác định hàm lượng chất cần phân tích trong mẫu là chính xác.
 - Tất cả các câu trên đều đúng.
8. Độ chính xác
- Mức độ sát gần giữa các kết quả thử riêng rẽ với giá trị trung bình.
 - Mức độ sai lệch giữa các kết quả riêng rẽ.
 - Ảnh hưởng bởi sai số hệ thống.
 - Biểu thị bằng giá trị trung bình của các kết quả riêng rẽ.

9. Độ đúng
- A. Ảnh hưởng bởi sai số ngẫu nhiên.
 - B. Biểu thị bằng RSD.
 - C. Mức độ sát gần của giá trị tìm thấy so với giá trị thực.
 - D. Mức độ sai lệch của các giá trị tìm thấy.
10. Giới hạn phát hiện
- A. Lượng thấp nhất của chất cần thử trong mẫu còn có thể định lượng được.
 - B. Lượng thấp nhất của chất cần thử trong mẫu còn có thể phát hiện được nhưng không nhất thiết phải xác định chính xác hàm lượng.
 - C. Yêu cầu bắt buộc khi thẩm định quy trình định lượng.
 - D. Lượng thấp nhất của chất cần thử trong mẫu còn có thể phát hiện được với độ chính xác và độ đúng đạt yêu cầu của quy trình.
11. Giới hạn định lượng
- A. Lượng thấp nhất của chất cần thử trong mẫu thử còn có thể phát hiện được.
 - B. Lượng thấp nhất của chất cần thử trong mẫu thử còn có thể xác định với độ chính xác và độ đúng thích hợp.
 - C. Yêu cầu bắt buộc khi thẩm định quy trình định lượng thuốc.
 - D. Yêu cầu bắt buộc khi thẩm định quy trình thử giới hạn tạp chất.
12. Khảo sát tính phù hợp của hệ thống của một quy trình phân tích bằng sắc ký là:
- A. Xác định độ phân giải và độ lặp lại của hệ thống phân tích sắc ký thích hợp với phương pháp phân tích đang thực hiện.
 - B. Xác định dựa trên giá trị và độ lặp lại của các thông số sắc ký khi tiến hành trên mẫu chuẩn với ít nhất 3 lần tiêm mẫu liên tiếp.
 - C. Yêu cầu bắt buộc khi đánh giá một quy trình định lượng mới hoàn toàn.
 - D. Tất cả các câu trên đều đúng.
13. Theo FDA, các yêu cầu cần thực hiện khi thẩm định một quy trình phân tích được chất trong dịch sinh học là:
- A. Tính đặc hiệu, độ đúng, độ chính xác, khoảng tuyến tính, giới hạn phát hiện, độ phục hồi.
 - B. Tính đặc hiệu, độ đúng, độ chính xác, khoảng tuyến tính, giới hạn định lượng, độ phục hồi, độ ổn định.
 - C. Tính đặc hiệu, độ đúng, độ chính xác, khoảng tuyến tính, giới hạn phát hiện, độ ổn định, độ phục hồi.
 - D. Tính đặc hiệu, độ đúng, độ chính xác, khoảng tuyến tính, giới hạn phát hiện, giới hạn định lượng, độ phục hồi.

14. là sự mô tả chi tiết các bước cần thiết để thực hiện một thử nghiệm.
- A. Thử định tính.
 - B. Thử tinh khiết.
 - C. Thẩm định quy trình.
 - D. Quy trình phân tích.
15. Khi đưa xét duyệt tại các cơ quan kiểm nghiệm quốc gia xin đăng ký lại để lưu hành mặt hàng thì:
- A. Không cần phải thẩm định.
 - B. Phải tái thẩm định quy trình phân tích.
 - C. Không cần trình hồ sơ.
 - D. Xét hồ sơ cũ để duyệt.

CÁC PHÉP THỬ THƯỜNG ÁP DỤNG TRONG DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM IV

Bài 8

XÁC ĐỊNH CÁC HẰNG SỐ LÝ HỌC

MỤC TIÊU

1. Hệ thống hoá lại một số phương pháp đo lường lý học đơn giản.
2. Ứng dụng được các phép đo này trong kiểm nghiệm.

Phương pháp đo lường các hằng số vật lý được ghi trong Phụ lục 6 (từ PL 6.1 – PL 6.11) của ĐDVN IV bao gồm nhiều phương pháp đo các hằng số vật lý thông thường áp dụng trong kiểm nghiệm như: chỉ số khúc xạ, pH, độ nhớt, góc quay cực, khối lượng riêng – tỷ trọng, nhiệt độ đông đặc, nhiệt độ nóng chảy, nhiệt độ sôi ...

A. XÁC ĐỊNH KHỐI LƯỢNG RIÊNG VÀ TỶ TRỌNG

Tỷ trọng là phương pháp vật lý được ghi ở phần “tính chất” trong các chuyên luận. Ví dụ trong chuyên luận “Tinh dầu bạc hà”, tỷ trọng của tinh dầu bạc hà ở 20 °C: 0,900 đến 0, 927.

1. ĐỊNH NGHĨA

1.1. Khối lượng riêng (Density)

Khối lượng riêng của một chất ở nhiệt độ t (ρ_t) là khối lượng một đơn vị thể tích chất đó, xác định ở nhiệt độ t :

$$\rho_t = \frac{M}{V}$$

M: khối lượng của chất xác định ở nhiệt độ t tính bằng gam.

V: thể tích chất ở nhiệt độ t.

Trong hệ đơn vị quốc tế SI, đơn vị khối lượng riêng tính bằng kg/m³.

Trong ngành Dược dùng khối lượng riêng ở 20 °C (ρ_{20}) với đơn vị là kg/l hoặc g/ml, g/cm³.

1.2. Tỷ trọng (Relative density) d_{20}^{20}

Tỷ trọng tương đối d_{20}^{20} của một chất là tỷ số giữa khối lượng của một thể tích cho trước của chất đó, và khối lượng của cùng thể tích nước cất, tất cả đều cân ở 20 °C.

1.3. Tỷ trọng biểu kiến

Đại lượng “tỷ trọng biểu kiến” được dùng trong các chuyên luận ethanol, ethanol 96% và loãng hơn... là khối lượng của một đơn vị thể tích chất lỏng. Tỷ trọng biểu kiến được biểu thị bằng đơn vị kg/m³ và được tính toán theo biểu thức sau:

$$\text{Tỷ trọng biểu kiến} = 997,2 \times d_{20}^{20}$$

d_{20}^{20} : tỷ trọng tương đối của chất thử

997,2: khối lượng cân của một m³ tính bằng kg

Tỷ trọng biểu kiến của bột hay hạt tùy thuộc vào thành phần cấu tạo, ngoài ra còn chịu ảnh hưởng bởi hình dạng, trạng thái kết tinh.

2. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHỐI LƯỢNG RIÊNG

Khối lượng riêng cũng như tỷ trọng biểu kiến là những hằng số vật lý đặc trưng cho một chất ở một nhiệt độ xác định. Hai đại lượng này bị ảnh hưởng bởi thành phần của chất và nhiệt độ (giống như độ giãn nở của thể tích).

3. PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH

Khối lượng riêng và tỷ trọng được xác định nhờ vào picnomet, cân thủy tĩnh Mohr hay tỷ trọng kế không tính đến lực đẩy của không khí trong quá trình cân.

Picnomet là những dụng cụ dùng để xác định khối lượng riêng của chất lỏng, chất rắn và các sản phẩm bột nhão bằng phương pháp được gọi là “lọ”.

Tỷ trọng kế dùng đo tỷ trọng của các chất lỏng.

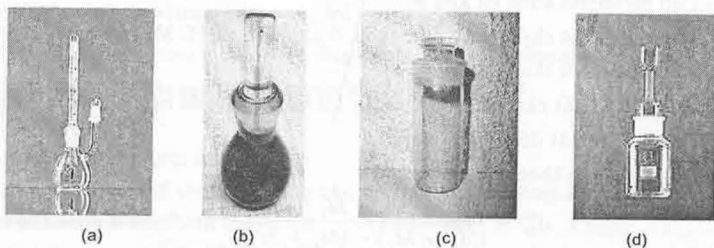
Cân thủy tĩnh Mohr được dùng trong trường hợp mẫu thử là chất rắn hay chất lỏng.

Việc đo tỷ trọng của chất lỏng được ghi trong chuyên luận. Nếu chuyên luận không ghi rõ dùng phương pháp nào, có thể dùng một trong các phương pháp sau:

3.1. Phương pháp dùng picnomet

3.1.1. Giới thiệu dụng cụ

Picnomet là những dụng cụ thủy tinh có thể tích thay đổi từ 1 đến 100 ml.



Hình 8.1. Các loại Picnomet

Picnomet được cấu tạo bằng loại thủy tinh borosilicat (không bị ăn mòn), đảm bảo dụng cụ phải không được có bọt khí để đáp ứng yêu cầu sử dụng.

3.1.2. Chọn lựa

- Picnomet (a) và (b) dùng trong trường hợp chất lỏng bay hơi hay không bay hơi.
- Picnomet cổ rộng, nắp mao quản không có vạch định mức (c) dùng cho chất lỏng sánh.
- Picnomet cổ nhỏ với nút mao quản có vạch định mức và phễu (d) dùng để đo tỷ trọng những chất lỏng không bay hơi.

3.1.3. Cách đo

a) Với chất lỏng

- Cân picnomet khô và sạch M_0 .
- Cân picnomet có chứa nước cất (đã loại khí carbonic) sau khi điều chỉnh tới vạch ở nhiệt độ $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ M_1 .
- Tính toán lượng nước trong bình picnomet ở $20\text{ }^{\circ}\text{C}$: $M_N = M_1 - M_0$.
- Đổ nước ra và lau khô picnomet.
- Cho dung dịch muốn đo tỷ trọng vào picnomet, điều chỉnh đến vạch. Cân bằng ở $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Cân picnomet có chứa dung dịch đo M_2 .
- Tính khối lượng dung dịch đo ở $20\text{ }^{\circ}\text{C}$: $M_M = M_2 - M_0$.

– Tỷ trọng d_{20}^{20} của dung dịch đo: $d_{20}^{20} = \frac{M_M}{M_N}$

Ghi chú:

- Thực hiện thao tác trên cùng một picnomet và cùng một cân phân tích.
- Tránh tạo thành bọt khí trong những dung dịch.
- Tránh để dung dịch cao hơn vạch định mức của lọ picnomet.

b) Với chất rắn (mỡ, sáp, nhựa, nhựa thơm)

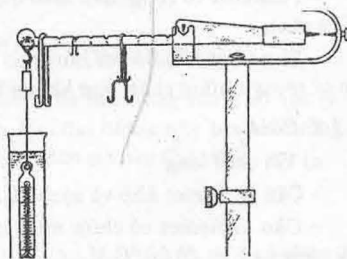
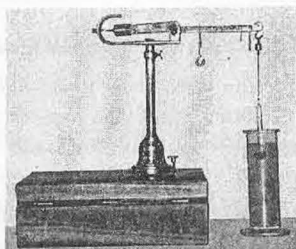
- Cân picnomet sạch và khô M_1 .
- Cân picnomet chứa nước đến vạch, ở nhiệt độ 20 °C M_4 .
- Đổ nước ra và làm khô lọ.
- Đun chảy chất rắn, rót vào khoảng 1/3 hay 1/2 lọ, để nguội ở 20 °C, cân M_2 .
- Thêm nước cất đến vạch, cân M_3 .
- Tính kết quả theo công thức:

$$d_{20}^{20} = \frac{M_2 - M_1}{(M_4 + M_2) - (M_1 + M_3)}$$

3.2. Phương pháp dùng cân thủy tĩnh Mohr – Westphal

3.2.1. Nguyên tắc

Nguyên tắc của cân dựa trên nguyên lý Archimède. Với loại cân này người ta xác định nhanh chóng trọng lượng của một chất lỏng. Một vật nhúng chìm trong chất lỏng phải chịu một lực đẩy từ dưới lên có giá trị bằng trọng lượng khối chất lỏng mà vật chiếm chỗ, lực đẩy này được cân bằng bởi các con mã treo trên đòn cân.



Hình 8.2. Cân thủy tĩnh Mohr – Westphal

3.2.2. Cách đo

- Đặt cân lên mặt phẳng nằm ngang. Mắc phao vào đòn cân, đặt phao nhúng chìm trong nước cất ở nhiệt độ 20 °C và chỉnh thẳng bằng cân bằng các con mã đặt ở các vị trí thích hợp, thu được giá trị M .

– Lấy phao ra thấm khô rồi đặt lại phao nhúng chìm trong chất lỏng cần xác định tỷ trọng ở 20 °C. Chỉnh cân bằng các con mã, đọc kết quả M_1 .

– Kết quả được tính theo công thức sau:
$$d_{20}^{20} = \frac{M_1}{M}$$

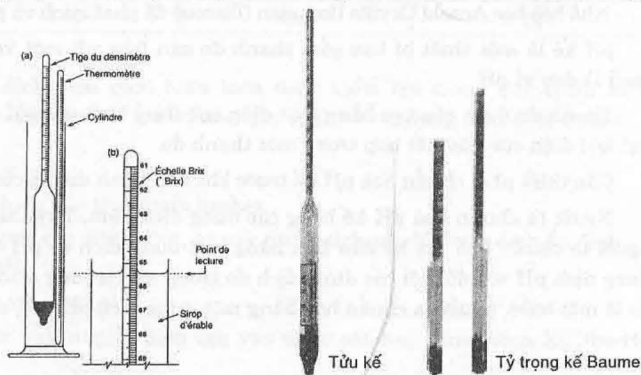
Chú ý: Phải giữ cho phần chìm của đoạn dây giữ vật nặng trong nước và trong chất lỏng là như nhau.

3.3. Phương pháp dùng tỷ trọng kế

Việc xác định tỷ trọng của chất lỏng có thể xác định nhanh bằng tỷ trọng kế. Có nhiều loại tỷ trọng kế: Tỷ trọng kế Baumé, tử kế.

Cách đo:

- Lau sạch tỷ trọng kế.
- Đặt tỷ trọng kế vào chất lỏng cần đo sao cho tỷ trọng kế không chạm vào đáy hoặc thành bình đựng chất lỏng.
- Chỉnh nhiệt độ ở 20 °C. Đọc kết quả theo vòng khum dưới của mức chất lỏng.



Hình 8.3. Tử kế và tỷ trọng kế

B. XÁC ĐỊNH CHỈ SỐ PH

1. LỊCH SỬ

Khái niệm pH (potentiel d'hydrogen) được nhà hoá học người Đan Mạch Søren Sørensen đề ra lần đầu tiên vào năm 1909, khi nhận ra tầm quan trọng của các ion hydrogen trong quá trình nghiên cứu tác dụng của nồng độ của một vài ion đối với protein.

2. ĐỊNH NGHĨA

Sørensen định nghĩa tính acid của một dung dịch là nghịch đảo logarithm thập phân của nồng độ ion H^+ (biểu thị mol/lít): $pH = -\log [H^+]$

pH gắn liền với hoạt tính của các ion H^+ được solvat hoá bởi các phân tử dung môi mà trong đó các phân tử này được hoà tan.

$$pH = -\log a_{H^+} \quad (8.1)$$

Định nghĩa này có giá trị không chỉ đối với nước mà còn đối với các dung môi khác có sự hiện diện của H^+ . Trong dung dịch nước, ion H^+ này hiện diện dưới dạng ion oxonium (ion hydronium).

Như vậy, việc đo pH gắn liền với lượng H^+ hiện diện trong dung dịch, cho phép xác định mức độ acid trong dung dịch. Biểu thức (8.1) cho biết dung dịch càng acid, giá trị pH càng nhỏ.

3. ĐO PH BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐO THỂ - PH KẾ

Nhà hoá học Arnold Orville Beckman (Illinois) đã phát minh ra pH kế năm 1934.

pH kế là một thiết bị bao gồm thanh đo gắn liền với một volt kế được chia vạch là đơn vị pH.

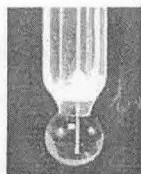
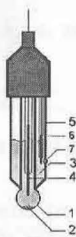
Thanh đo được cấu tạo bằng một điện cực thuỷ tinh và một điện cực chứng, hai loại điện cực này kết hợp trong một thanh đo.

Cần thiết phải chuẩn hoá pH kế trước khi tiến hành đo pH của các dung dịch.

Người ta chuẩn hoá pH kế bằng các dung dịch đệm. Tùy theo dung dịch đo, người ta chuẩn hoá pH kế đầu tiên bằng một dung dịch có pH = 7, tiếp theo là dung dịch pH = 4 đối với các dung dịch đo trong môi trường acid, nếu dung dịch đo là một base, người ta chuẩn hoá bằng một dung dịch pH = 7, sau đó dung dịch pH = 9.



pH kế



Điện cực kép

Hình 8.4. pH kế và điện cực kép

3.1. Dung dịch đệm chuẩn

1. Dung dịch đệm pH = 4. Dung dịch kali biphtalat 0,05 M. Sấy kali biphtalat ở 110 °C trong 1 giờ. Cân 10,210 g kali biphtalat ($\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$) cho vào bình định mức 1000 ml, thêm nước cất tới vạch, lắc đều.

2. Dung dịch đệm pH = 7. Dung dịch đệm phosphat 0,05 M. Hỗn hợp gồm 3,388 g kali dihydrophosphat và 3,533 g dinatri hydrophosphat pha trong 1000 ml dung dịch.

3. Dung dịch đệm pH = 9. Dung dịch natri borat 0,01 M. Cân 3,800 g natri borat ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) pha thành 1000 ml dung dịch.

Bảng 8.1. pH của các dung dịch đệm theo nhiệt độ

Nhiệt độ °C	Kali biphtalat 0,05 M	Đệm phosphat 0,05 M	Natri borat 0,01 M
15	4,00	6,90	9,28
20	4,00	6,88	9,23
25	4,01	6,86	9,18
30	4,02	6,85	9,14

Với các dung dịch đệm phải luôn luôn được kiểm tra trong quá trình sử dụng để đảm bảo rằng vẫn đạt giá trị như quy định so với dung dịch đệm chuẩn.

3.2. Cách đo

- Rót dung dịch đo vào trong một becher.
- Nhúng điện cực vào dung dịch, khuấy dung dịch rồi để dung dịch ổn định, ghi chỉ thị giá trị pH.
- Rửa điện cực với nước cất.
- Đậy điện cực hay nhúng điện cực vào nước cất hay dung dịch KCl bão hoà 3 M.

Chú ý: Không được để máy đo pH ở chế độ làm việc khi điện cực không nằm trong dung dịch.

3.3. Độ chính xác của việc đo pH

Độ chính xác của việc đo pH của một dung dịch phụ thuộc vào "độ mới pha" của dung dịch chuẩn, tình trạng của điện cực và chất lượng của việc hiệu chuẩn. Giá trị đọc được thường thấp hơn giá trị thật do sai số. Với thao tác cẩn thận, có thể đo pH của dung dịch với sai số 0,05 đơn vị pH.

Ví dụ: Một dung dịch đo được pH = 5,30. Tính độ chính xác của nồng độ H_3O^+ của dung dịch.

Với sai số 0,05 đơn vị, giá trị pH của dung dịch là trong khoảng 5,25 – 5,35.

Vì $[H_3O^+] = 10^{-pH}$ do đó $10^{-5,35} \leq [H_3O^+] \leq 10^{-5,25}$

$$4,467.10^{-6} \leq [H_3O^+] \leq 5,623.10^{-6}$$

Người ta có thể viết thành: $[H_3O^+] = (5,0 \pm 0,6).10^{-6}$ mol/lít.

Sai số tương đối của nồng độ sẽ là:

$$\Delta [H_3O^+]/[H_3O^+] = 0,6.10^{-6}/5,0.10^{-6} = 0,12 \text{ hay } 12\%$$

Ghi chú:

Sai số 0,05 đơn vị pH của việc đo pH dẫn đến một sai số tương đối khoảng 10% nồng độ ion H_3O^+ trong dung dịch.

Tất cả giá trị pH đo được bằng pH kế đều có sai số 0,05 đơn vị pH. Ví dụ pH = 3,22 sẽ làm tròn pH = 3,20.

Tất cả nồng độ được suy ra từ giá trị pH sẽ được biểu thị với 2 chữ số có nghĩa.

C. XÁC ĐỊNH ĐỘ NHỚT CỦA CÁC CHẤT LỎNG

1. ĐỊNH NGHĨA ĐỘ NHỚT

Độ nhớt của chất lỏng là một đặc tính của chất lỏng liên quan chặt chẽ đến lực ma sát nội tại cản lại sự di động tương đối của các lớp phân tử trong lòng chất lỏng đó.

Độ nhớt hay hệ số nhớt là một đại lượng vật lý giữ vai trò chủ yếu trong lưu chất học. Việc nghiên cứu độ nhớt được phát triển rộng trong những năm gần đây trong kỹ nghệ dược và mỹ phẩm, nhằm mục đích định nghĩa chính xác về nguyên liệu cũng như để hiểu rõ hơn về các dạng chế phẩm như nhũ dịch, hỗn dịch, thuốc mỡ...

Việc đo độ nhớt của một chất lỏng được ghi trong Phụ lục 6.3 Dược điển Việt Nam IV.

2. PHÂN LOẠI

Độ nhớt có thể được biểu diễn theo nhiều cách khác nhau:

- Độ nhớt lực học hay độ nhớt tuyệt đối (Dynamic viscosity).
- Độ nhớt động học (Kinetic viscosity).

Ngoài hai loại trên thì người ta còn sử dụng độ nhớt quy ước. Đối với loại độ nhớt này thì tùy thuộc vào thiết bị sử dụng để đo mà ta có các tên gọi và các kết quả khác nhau như độ nhớt Engler (°E), độ nhớt Saybolt (SSU), độ nhớt Redwood.

2.1. Độ nhớt tuyệt đối

Còn gọi là độ nhớt lực học ký hiệu là η , là lực tiếp tuyến trên một đơn vị

diện tích bề mặt, được biết như một ứng suất trượt τ (biểu thị bằng pascal), cần thiết để di chuyển một lớp chất lỏng 1 m^2 song song với mặt phẳng trượt ở tốc độ (v) là 1 m/s so với lớp chất lỏng song song ở một khoảng cách (x) là 1 m .

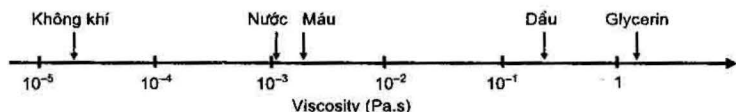
Trong hệ thống S.I, độ nhớt tuyệt đối được biểu thị bằng pascal.giây (Pa.s), ước số là milipascal.

Trong hệ thống C.G.S., đơn vị là poazơ (P) và centipoazơ (cP).

$$1 \text{ Pa.s} = 10 \text{ P} = 1000 \text{ cP}$$

$$1 \text{ Pa.s} = 1000 \text{ mPa.s}$$

Độ nhớt lực học của nước cất ở 20°C xấp xỉ bằng 1 centipoazơ .



Hình 8.5

2.2. Độ nhớt động học (Kinetic viscosity)

Để đặc trưng cho sức cản, người ta còn dùng một đại lượng nữa gọi là độ nhớt động học (ν) là tỷ số giữa độ nhớt lực học và khối lượng riêng (ρ) của chất lỏng (biểu thị bằng kg/m^3), cả hai đều được xác định ở cùng nhiệt độ t .

$$\nu = \frac{\eta}{\rho}$$

Đơn vị:

– Trong hệ thống quốc tế (S.I), độ nhớt động học được biểu thị bằng m^2/s hoặc mm^2/s .

– Trong hệ thống G.C.S. thì đơn vị của độ nhớt động học được tính bằng stố (St), thông thường thì người ta sử dụng ước của nó là centistố (cSt).

$$1 \text{ St} = 10^{-4} \text{ m}^2/\text{s}$$

$$1 \text{ cSt} = 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s} = 1 \text{ mm}^2/\text{s}$$

$$1 \text{ m}^2/\text{s} = 10^4 \text{ St}$$

Độ nhớt động học của nước cất ở 20°C xấp xỉ bằng 1 cSt .

Khi tính độ nhớt động học của một chất lỏng theo stố hay centistố thì khối lượng riêng của chất lỏng đó phải tính theo g/cm^3 .

Dưới ảnh hưởng của nhiệt độ, độ nhớt của các chất lỏng cũng thay đổi rất nhiều. Nhiệt độ tăng thì độ nhớt giảm và ngược lại, do đó phải xác định độ nhớt của chất lỏng ở một nhiệt độ ổn định nghĩa là dao động không quá $\pm 0,1^\circ\text{C}$.

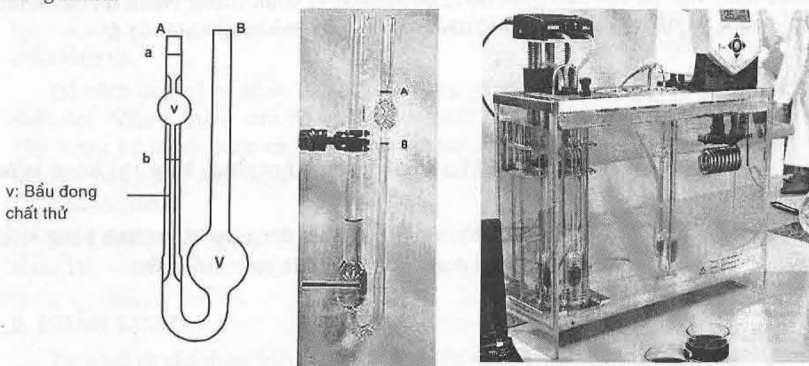
Bảng 8.2. Ảnh hưởng của nhiệt độ đối với độ nhớt

Chất lỏng	η (Pa.s)
Nước (0 °C)	$1,787 \times 10^{-3}$
Nước (20 °C)	$1,002 \times 10^{-3}$
Nước (100 °C)	$0,2818 \times 10^{-3}$
Dầu olive (20 °C)	$\approx 100 \times 10^{-3}$
glycérol (20 °C)	$\approx 1,0$
H ₂ (20 °C)	$0,860 \times 10^{-5}$
O ₂ (20 °C)	$1,95 \times 10^{-5}$

3. PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH ĐỘ NHỚT

3.1. Phương pháp đo thời gian chảy qua ống mao quản – Nhớt kế OSTWALD

Nhớt kế Ostwald có hình chữ U, một bên có mao quản (nhánh A), có đường kính 0,6 – 0,8 mm. Phần trên của mao quản nối liền với một hay hai bầu bình cầu có thể tích 1 – 2 ml. Nhớt kế Ostwald dùng để xác định độ nhớt với từng nồng độ xác định. Thể tích dung dịch dùng cho mỗi một lần đo phải hoàn toàn bằng nhau.



Hình 8.6. Nhớt kế OSTWALD (trái) và bộ phận ổn nhiệt (phải)

Độ nhớt được đo bằng cách ghi lại thời gian cần thiết để một lượng chất lỏng nhất định chảy qua một ống mao quản có kích thước nhất định ở một nhiệt độ nhất định.

Người ta so sánh lưu lượng của dung môi tinh khiết với lưu lượng của dung dịch khi chất lỏng chảy giữa đoạn AB (hình vẽ).

Nhớt kế trước khi dùng phải rửa bằng hỗn hợp sulfocromic, tráng lại bằng cồn hoặc ete, đem sấy khô trong tủ sấy.

Cách đo: Dùng pipet dài để chuyển qua miệng ống B chất lỏng cần xác định độ nhớt đã được ổn định nhiệt độ ở $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (trừ khi có chỉ dẫn khác) vào bầu chứa V, sao cho không dính hoặc chỉ dính rất ít chất lỏng đem thử vào thành ống B ở phía trên bầu V. Đặt nhớt kế thẳng đứng và chìm hết bầu V trong môi trường điều nhiệt ở nhiệt độ ở $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (trừ khi có chỉ dẫn khác) trong 30 phút. Sau đó dùng quả bóp cao su (phụ kiện của dụng cụ đo độ nhớt) thổi từ miệng ống B để chất lỏng dâng lên quá ngăn chuẩn a thì ngừng bơm, bỏ quả bóp cao su khỏi miệng ống B để chất lỏng đem thử chảy tự do về bầu V. Ghi thời gian cần thiết để vòng khum dưới của chất lỏng đem thử chuyển dịch từ ngăn a đến ngăn b. Làm như vậy 5 lần, lấy trung bình cộng của các kết quả đo được làm thời gian t cần xác định. Sai số các kết quả đo không vượt quá 0,5%. Để đỡ mắc sai số lớn, cần chọn nhớt kế thích hợp sao cho thời gian t không được dưới 200 giây.

Độ nhớt lực học được tính theo công thức:

$$\eta = k \cdot p \cdot t$$

Trong đó:

η : độ nhớt lực học (mPa.s hay cP).

p : khối lượng riêng của chất lỏng đem thử.

t : thời gian chảy (s).

k : hằng số dụng cụ đo.

Người ta có thể tính độ nhớt động học:

$$\nu = k \cdot t$$

Với ν : độ nhớt động học tính bằng mm^3/s hay cSt.

3.2. Phương pháp đo thời gian rơi của trái cầu – Nhớt kế Brookfield

Phương pháp này thích hợp cho các chất lỏng trong suốt và có độ nhớt cao từ 8 – 1000 poazơ.

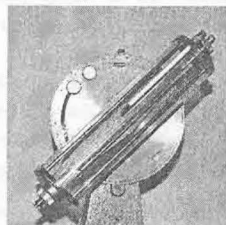
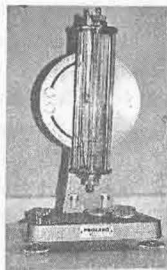
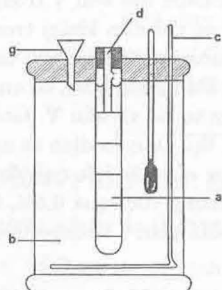
3.2.1. Nguyên tắc

Một viên bi tròn rơi từ từ trong một ống chứa chất lỏng cần đo độ nhớt. Người ta đo thời gian t của viên bi rơi trong một khoảng chiều dài nhất định. Độ nhớt lực học η tỷ lệ với thời gian rơi:

$$\eta = K \cdot t$$

Nhớt kế Brookfield gồm 1 ống thử a, dài 30 cm, đường kính trong là $2 \text{ cm} \pm 0,05 \text{ cm}$. Trên thành ống có khắc 5 ngăn vòng quanh, mỗi ngăn cách nhau 5 cm. Ống thử a được đặt trong bình điều nhiệt b có chứa nước, phía trên có nắp đậy. Trên nắp

có các lỗ để đặt nhiệt kế chia độ đến $0,1^{\circ}\text{C}$, que khuấy c và phễu g. Trái cầu là những viên bi bằng thép có đường kính $0,15\text{ cm}$. Viên bi sẽ được thả vào ống thử a qua một ống nhỏ d có đường kính trong là $0,3\text{ cm}$. Ống d có một lỗ ngang cao hơn mực chất thử trong ống a, đầu dưới của ống d ở ngang gần trên cùng của ống a và thấp hơn mặt chất thử 3 cm .



Hình 8.7. Nhớt kế Brookfield

3.2.2. Cách đo

Đổ chất lỏng cần xác định độ nhớt vào ống thử a sao cho mực chất lỏng cao hơn đầu dưới của ống d 3 cm . Đặt các viên bi vào một ống thử nghiệm nhỏ lồng qua lỗ đặt phễu g. Giữ chất lỏng cần thử và các viên bi trong môi trường điều nhiệt có nhiệt độ ở $20 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ trong 30 phút (trừ khi có chỉ dẫn khác). Sau đó thả từng viên bi vào trong chất lỏng đem thử qua ống d. Ghi thời gian rơi của 5 viên bi từ gần thứ hai đến gần thứ năm (15 cm). Lấy trung bình cộng của 5 lần đo này làm thời gian t cần xác định.

Độ nhớt lực học của chất lỏng được tính theo công thức:

$$\eta = k \cdot t (\rho_k - \rho)$$

Trong đó

η : độ nhớt lực học tính bằng $\text{mPa}\cdot\text{s}$ hay cP .

k : hằng số của viên bi.

ρ_k : khối lượng riêng của viên bi g/cm^3 .

ρ : khối lượng riêng của chất lỏng cần xác định g/cm^3 .

t : thời gian rơi của viên bi tính bằng giây.

Chú ý: Chất lỏng và các viên bi phải ở cùng một nhiệt độ.

Ứng dụng: Đo độ nhớt của các chế phẩm trong ngành Dược, ngành Thực phẩm, Mỹ phẩm, chất tẩy rửa và xà phòng...

3.3. Nhớt kế quay – nhớt kế Couette

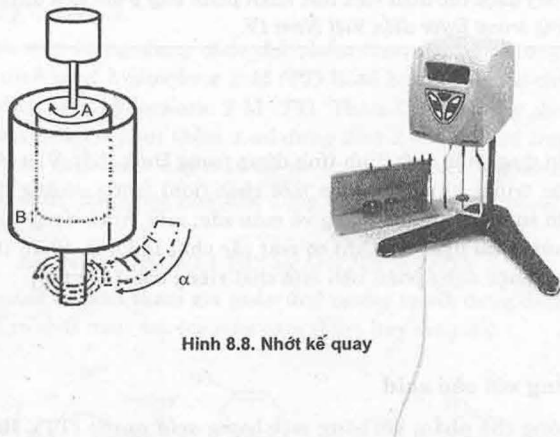
Nhớt kế quay dựa trên việc đo lực trượt trong môi trường lỏng được đặt giữa hai ống hình trụ đồng trục, một ống được quay nhờ motor, còn ống kia quay được do sự quay của ống thứ nhất tác động vào. Dưới những điều kiện như vậy, độ nhớt (hay độ nhớt biểu kiến) trở thành phép đo (M) độ lệch của góc đối với ống hình trụ thứ 2, tương ứng với momen lực, biểu thị bằng N.m. Lực tạo ra sau khi quay một góc α , có tác dụng giữ cho trục B thẳng bằng.

Người ta nhận thấy rằng độ nhớt động học η tỷ lệ với góc α :

$$\eta = K.\alpha$$

Hằng số K của máy được tính ở các tốc độ quay khác nhau bằng cách sử dụng các chất lỏng có độ nhớt chuẩn.

Các máy luôn được cung cấp một bảng có các hằng số liên quan đến diện tích bề mặt của các ống trụ được dùng và tốc độ quay của chúng.



Hình 8.8. Nhớt kế quay

CÁC PHẢN ỨNG ĐỊNH TÍNH THƯỜNG DÙNG TRONG DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM IV

MỤC TIÊU

1. Giải thích được các bước tiến hành định tính một số ion dùng trong Dược điển Việt Nam IV.
2. Viết được phương trình phản ứng phân tích định tính một số ion dùng trong Dược điển Việt Nam IV.
3. Trình bày được các điều kiện tiến hành phản ứng phân tích định tính một số ion dùng trong Dược điển Việt Nam IV.

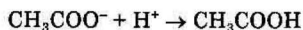
Các phản ứng phân tích định tính dùng trong Dược điển Việt Nam IV là các phản ứng đặc trưng khi phát hiện một chất (ion) trong những điều kiện xác định, dựa vào sự biến đổi đặc trưng về màu sắc, mùi, hình dạng tủa, có khí bay lên, khí có mùi, màu ngọn lửa khi có mặt các chất lạ khác. Phân tích định tính các chế phẩm thuộc dạng phân tích một chất riêng biệt [19], [26].

1. ACETAT

1.1. Phản ứng với các acid

– Đun nóng chế phẩm với cùng một lượng acid oxalic (TT). Hơi xông ra có mùi acid acetic.

Phương trình của phản ứng:



– Cơ chế: các acid mạnh hơn acid acetic sẽ phản ứng với acetat tạo thành acid acetic có mùi đặc trưng. Đun nóng làm tăng nhanh phản ứng.

1.2. Phản ứng với muối lanthan và iot

– Thêm lần lượt 0,25 ml dung dịch lanthan nitrat (TT), 0,1 ml dung dịch iot 0,1 N và 0,05 ml dung dịch amoniac 2 M (TT) và đun nóng hỗn hợp cẩn thận đến sôi, sau vài phút xuất hiện tủa màu xanh lam hay màu xanh lam thẫm.

– Cơ chế: khi đun nóng thu được acetat base của lanthan, nó hấp phụ iod cho màu xanh. Chú ý ion SO_4^{2-} và PO_4^{3-} cản trở phản ứng.

2. ALKALOID

Phản ứng với thuốc thử Dragendorff (*Dung dịch kali iodobismuthat*).

Hoà tan vài mg chế phẩm hoặc một lượng chế phẩm theo chỉ dẫn trong chuyên luận trong 5 ml nước, thêm *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* đến khi có phản ứng acid, thêm 1 ml *thuốc thử Dragendorff (TT)*, xuất hiện tủa màu cam hay đỏ cam.

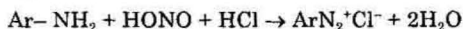
Đây là phản ứng đặc trưng của alkaloid với thuốc thử Dragendorff tạo tủa màu đỏ cam hay màu cam.

3. AMIN THƠM BẠC NHẤT

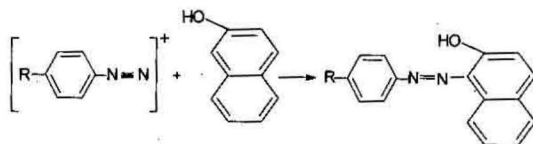
Phản ứng diazo hoá.

Acid hoá một lượng dung dịch chế phẩm theo chỉ dẫn trong chuyên luận bằng *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* hoặc hoà tan 0,1 g chế phẩm trong 2 ml dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT). Thêm 0,2 ml *dung dịch natri nitrit 10% (TT)*, sau 1 đến 2 phút thêm 1 ml *dung dịch 2 – naphthol trong kiềm (TT)*. Hỗn hợp có màu cam thẫm hay màu đỏ và thường có tủa cùng màu.

Đầu tiên amin thơm bậc nhất tác dụng với acid nitơ tạo muối diazoni bền ở nhiệt độ $< 5^\circ\text{C}$.



Sau đó muối diazoni tham gia phản ứng ngưng tụ với dung dịch 2 – naphthol trong kiềm tạo chất màu azo (có màu cam thẫm hay màu đỏ).



4. AMONI (MUỐI)

4.1. Phản ứng với base khi đun nóng

Hoà tan khoảng 0,2 g chế phẩm trong 2 ml nước hoặc lấy một lượng dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), đun nóng, sẽ xông ra khí có mùi đặc biệt và làm xanh giấy quỳ đỏ đã thấm nước.



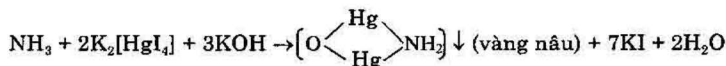
Amoniac bay ra được phát hiện theo mùi khai, theo sự làm xanh giấy quỳ đỏ đã thấm nước.

Điều kiện tiến hành phản ứng:

- Phải tiến hành trong môi trường kiềm, $\text{pH} > 9$.
- Không để giấy quỳ chạm vào ống nghiệm để tránh kiềm dính vào giấy quỳ.
- Muốn hơi amoniac bay ra mạnh, phải đun nóng dung dịch đến 100°C .

4.2. Phản ứng với thuốc thử Nessler

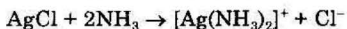
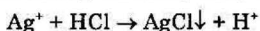
Hoà tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml nước hay một lượng dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận, thêm 0,2 ml thuốc thử Nessler (TT), hỗn hợp có màu vàng hay tua vàng nâu.



5. BẠC (MUỐI)

5.1. Phản ứng với acid hydrocloric

- Hoà tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml nước hoặc lấy một lượng dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận, thêm 3 giọt dung dịch acid hydrocloric 10% (TT) sẽ xuất hiện tua trắng lớn nhớt, tua này không tan trong dung dịch acid nitric loãng (TT) nhưng tan trong dung dịch amoniac 6M (TT).



- Điều kiện tiến hành phản ứng:

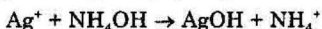
+ Phản ứng thực hiện ở $\text{pH} < 7$, ở môi trường kiềm (không phải amoniac) sẽ tạo thành tua Ag_2O .

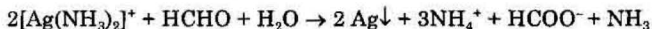
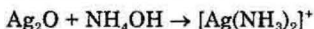
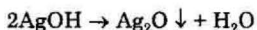
+ Tiến hành kết tua từ dung dịch muối bạc loãng và thêm vào đó thuốc thử nồng độ loãng để tránh tạo thành các ion phức tan loại $[\text{AgCl}_2]^-$.

+ Trong dung dịch phải không có mặt Cu^+ , Pb^{2+} , Hg_2^{2+} vì chúng cũng tạo với ion Cl^- thành kết tua ít tan.

5.2. Phản ứng tráng gương

- Hoà tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml nước hoặc lấy một lượng dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận, thêm 2 ml dung dịch amoniac 6 M (TT) và vài giọt formaldehyd (TT), đun nóng dung dịch sẽ có tua bạc kim loại bám vào thành ống nghiệm (phản ứng tráng gương).





– Điều kiện tiến hành phản ứng:

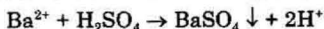
Các chất oxy hoá mạnh cản trở phản ứng khử nên không được có mặt.

Đun nóng vừa phải sẽ tăng khả năng khử của các ion bạc, nếu đun nóng mạnh cùng với việc tạo thành gương bạc sẽ tách ra kết tủa bạc màu nâu – đen.

6. BARI (MUỐI)

6.1. Phản ứng với acid sulfuric loãng

Lấy một lượng dung dịch muối bari như chỉ dẫn trong chuyên luận, thêm vài giọt acid sulfuric loãng (TT) sẽ xuất hiện tủa trắng, tủa này không tan trong acid hydrocloric 10% (TT) và acid nitric loãng (TT).



Tủa bari sulfat không tan trong nước và các acid vô cơ. Đây là tủa khó tan do có tích số tan nhỏ.

6.2. Phản ứng nhuộm màu ngọn lửa

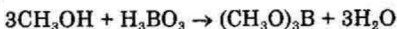
Dùng một dây bạch kim hoặc đũa thủy tinh lấy một lượng chất thử đốt trên ngọn lửa không màu, ngọn lửa sẽ nhuộm thành màu xanh lục hơi vàng, khi nhìn qua kính thủy tinh màu lục ngọn lửa sẽ có màu xanh lam.

Nguyên tố Barium phát xạ ánh sáng ở bước sóng 553 nm có màu xanh lục hơi vàng.

7. BORAT

7.1. Phản ứng của acid boric với methanol

Hoà tan khoảng 0,1 g chế phẩm vào 0,1 ml acid sulfuric (TT) trong một chén sứ, thêm 3 ml methanol (TT), trộn đều rồi châm lửa vào hỗn hợp, hỗn hợp cháy với ngọn lửa màu lục.



Este của acid boric bay hơi, nó cháy có ngọn lửa màu lục đặc trưng.

7.2. Phản ứng với dung dịch nghệ

Lấy 5 ml dung dịch chế phẩm 10%, thêm 0,5 ml acid hydrocloric loãng (TT) và 0,5 ml cồn nghệ, sẽ cho màu nâu; thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 10% (TT), màu nâu chuyển thành lam hay lục.

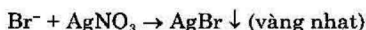
Trong môi trường acid, borat chuyển thành acid boric, acid boric tạo với

dung dịch nghệ (hoặc cồn nghệ) có màu nâu – đỏ sẫm. Sau đó thêm dung dịch iốt loãng màu nâu chuyển thành màu lam hay lục (do sự tạo phức của curcumin trong nghệ với acid boric).

8. BROMID

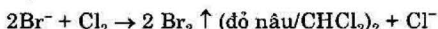
8.1. Phản ứng với bạc nitrat

Hoà tan một lượng chế phẩm có chứa khoảng 3 mg ion bromid trong 2 ml nước hoặc dùng 2 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Acid hoá bằng acid nitric loãng (TT) và thêm 0,4 ml dung dịch bạc nitrat 4% (TT). Lắc và để yên sẽ tạo tủa lớn nhớt màu vàng nhạt. Lọc lấy tủa, rửa tủa ba lần, mỗi lần với 1 ml nước. Phân tán tủa trong 2 ml nước, thêm 1,5 ml dung dịch amoniac 10 M (TT) tủa khó tan.



8.2. Phản ứng oxy hoá Br^- đến Br_2

– Hoà tan một lượng chế phẩm có chứa khoảng 5 mg ion bromid trong 2 ml nước hoặc lấy một lượng dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận, acid hoá dung dịch bằng acid sulfuric loãng (TT), thêm 1 ml nước clor (TT) và 2 ml cloroform (TT), lắc. Lớp cloroform sẽ có màu đỏ đến màu nâu đỏ.



Khi có dư clo: $\text{Br}_2 + \text{Cl}_2 \rightarrow 2\text{BrCl} \uparrow$ vàng nhạt

– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Phản ứng oxy hoá cần tiến hành trong môi trường acid.

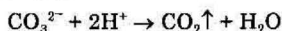
Phải thêm nước clo từng giọt, dư nước clor sẽ tạo thành hợp chất màu vàng của bromo clorid.

Các chất khử mạnh sẽ bị nước clor oxy hoá làm cản trở phản ứng.

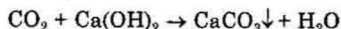
9. CARBONAT, HYDROCARBONAT

9.1. Phản ứng tạo thành CO_2

– Cho vào ống nghiệm khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 2 ml nước hoặc lấy 2 ml dung dịch chế phẩm đã được chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 2 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT). Đậy ngay nút đã lắp sẵn một ống thuỷ tinh nhỏ uốn góc. Đun nhẹ ống nghiệm, khí thoát ra được dẫn vào một ống nghiệm khác có chứa sẵn 5 ml dung dịch bão hoà calci hydroxyd (TT), sao cho đầu ống thuỷ tinh nhỏ phải ngập trong dung dịch này, tủa trắng tạo thành, tủa này tan trong acid hydrochloric (TT) quá thừa.



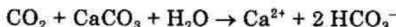
Khí CO_2 được giải phóng ra tác dụng với dung dịch $\text{Ca}(\text{OH})_2$ bão hoà tạo thành tủa trắng tan trong HCl dư:



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Phản ứng cần tiến hành trong môi trường $\text{pH} < 7$. Sự phân huỷ các carbonat ít tan xảy ra ở môi trường acid cao hơn.

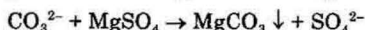
Phản ứng cho khí CO_2 tiếp xúc với nước vôi sau khi đã tạo tủa rõ ràng không nên kéo dài vì lượng dư CO_2 sẽ chuyển carbonat thành bicarbonat (hydrocarbonat) dễ tan trong nước:



Các sulfat và thiosulfat cũng bị phân huỷ trong điều kiện tương tự tạo thành lưu huỳnh dioxit, ngăn cản phản ứng này. Vì vậy chúng phải được oxy hoá trước.

9.2. Phản ứng phân biệt carbonat, hydrocarbonat

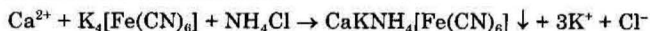
Cho vào ống nghiệm khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 2 ml nước hoặc lấy 2 ml dung dịch chế phẩm đã được chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 2 ml dung dịch magnesi sulfat (TT), nếu là carbonat sẽ cho tủa trắng, nếu là hydrocarbonat sẽ không tạo tủa nhưng khi đun sôi cũng cho tủa trắng.



10. CALCI (MUỐI)

10.1. Phản ứng với kali ferocyanid

– Lấy khoảng 20 mg chế phẩm hoặc một lượng chế phẩm theo chỉ dẫn trong chuyên luận, hoà tan trong 5 ml dung dịch acid acetic 5 M (TT), thêm 0,5 ml dung dịch kali ferocyanid (TT), dung dịch vẫn trong, thêm khoảng 50 mg amoni clorid (TT), tạo thành tủa kết tinh trắng.



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

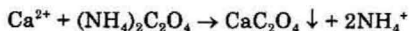
Có thể tiến hành phản ứng ở môi trường $\text{pH} < 7$ với sự acid hoá nhẹ bằng acid acetic.

Tạo kết tủa tốt khi đun sôi.

Những chất oxy hoá phân huỷ được $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ phải không có mặt.

10.2. Phản ứng với amoni oxalat

– Thêm vào dung dịch chế phẩm theo chỉ dẫn trong chuyên luận vài giọt dung dịch amoni oxalat 4% (TT), tạo thành tủa trắng, tủa này ít tan trong dung dịch acid acetic 6 M (TT), nhưng tan trong acid hydrocloric (TT).



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Có thể tiến hành phản ứng ở môi trường pH < 7 với sự acid hoá nhẹ bằng acid acetic hoặc trong môi trường trung tính.

Tạo kết tủa tốt khi đun sôi.

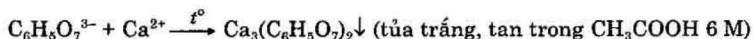
Để thu được kết tủa tinh thể lớn, thêm thuốc thử từng giọt, thêm dư thuốc thử để kết tủa xảy ra hoàn toàn.

Nếu kết tủa không tạo thành ngay, phải để yên hỗn hợp phân tích với thuốc thử vài giờ rồi mới kết luận về sự có mặt của Ca^{2+} .

11. CITRAT

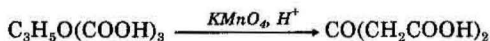
11.1. Phản ứng tạo tủa với calci khi đun nóng

Hoà tan khoảng 0,1 g chế phẩm trong 2 ml nước, nếu cần có thể trung tính hoá dung dịch bằng amoniac (TT), hoặc dùng một lượng dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 1 ml dung dịch calci clorid 10% (TT), dung dịch vẫn trong. Đun sôi dung dịch sẽ xuất hiện tủa trắng, tủa này tan trong dung dịch acid acetic 6 M (TT).



11.2. Phản ứng tạo thành acid acetondiacarbonic

Hoà tan một lượng chế phẩm tương đương với khoảng 50 mg acid citric trong 5 ml nước hoặc lấy 5 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 0,5 ml acid sulfuric (TT), 1 ml dung dịch kali permanganat (TT) và đun nóng đến khi mất màu. Thêm 0,5 ml dung dịch natri nitroprusiat 10% trong acid sulfuric 1M, 4 g acid sulfamic (TT) và từng giọt amoniac (TT) đến khi acid sulfamic tan hết, khi cho thừa amoniac, xuất hiện màu tím chuyển dần thành xanh tím.



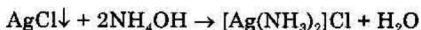
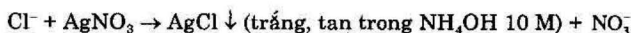
Phản ứng đun nóng với acid sulfuric và kali permanganat, acid citric sẽ bị oxy hoá thành acid acetondiacarbonic $\text{CO}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$. Chất này cho màu tím chuyển sang xanh tím với natri nitroprusiat $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

12. CLORID

12.1. Phản ứng với bạc nitrat

Hoà tan một lượng chế phẩm tương ứng với 2 mg ion clorid trong 2 ml nước hoặc dùng 2 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Acid hoá bằng dung dịch acid nitric 2 M (TT), thêm 0,4 ml dung dịch bạc nitrat 2% (TT), lắc và để

yên, sẽ tạo tủa trắng lớn nhón. Lọc lấy tủa, rửa tủa 3 lần, mỗi lần với 1 ml nước, phân tán tủa trong 2 ml nước và thêm 1,5 ml dung dịch amoniác 10 M, tủa tan ra dễ dàng.

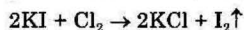


12.2. Phản ứng oxy hoá Cl^- thành Cl_2

– Cho vào ống nghiệm một lượng chế phẩm tương ứng khoảng từ 10 đến 20 mg ion clorid hay một lượng theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 1 ml kali permanganat 5% (TT) và 1 ml acid sulfuric (TT), đun nóng, sẽ giải phóng khí clor có mùi đặc biệt, khí này làm xanh giấy tẩm hồ tinh bột có kali iodid (TT) đã thấm nước.



Nhận biết khí Cl_2 thoát ra có mùi đặc biệt, làm xanh giấy tẩm hồ tinh bột có KI



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Phản ứng oxy hoá cần tiến hành trong môi trường acid.

Chất oxy hoá tốt nhất là kali permanganat, nó sẽ mất màu khi có Cl^- , do đó phản ứng rõ ràng hơn.

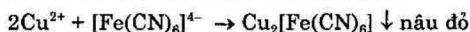
Sự đun nóng sẽ tạo điều kiện cho phản ứng oxy hoá – khử xảy ra rõ ràng hơn.

Các chất khử mạnh dễ bị oxy hoá hơn Cl^- sẽ cản trở phản ứng oxy hoá các clorid.

13. ĐỒNG (MUỐI)

13.1. Phản ứng với kali ferocyanid

– Hoà tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 2 ml nước hoặc dùng 2 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận, thêm vài giọt dung dịch kali ferocyanid (TT), sẽ có tủa màu nâu đỏ không tan trong acid acetic (TT).



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Cần tiến hành phản ứng ở $\text{pH} \leq 7$. Trong môi trường amoniác sẽ tạo thành phức amiacat tan. Trong dung dịch KOH, hoặc NaOH sẽ tạo thành $\text{Cu}(\text{OH})_2$.

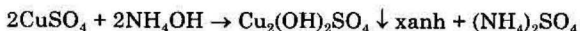
Những chất khử có khả năng chuyển Cu^{2+} thành Cu^+ phải được oxy hoá trước.

Các chất oxy hoá, oxy hoá được $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ thành $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ phải không có mặt.

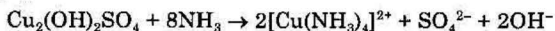
13.2. Phản ứng với amoniác

– Hoà tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 2 ml nước hoặc dùng 2 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm vài giọt dung dịch amoniác (TT), sẽ

có tủa màu xanh, tủa này tan trong thuốc thử quá thừa tạo thành dung dịch màu xanh lam thẫm.



Khi cho amoniac dư muối base của đồng sẽ tan, tạo thành phức có màu xanh lam thẫm.



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Phản ứng thực hiện ở pH ≥ 9 .

Các ion phản ứng được với amoniac giống như Cu^{2+} , đặc biệt là Co^{2+} , Ni^{2+} , cản trở phản ứng.

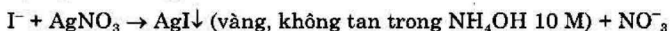
Các chất khử (SnCl_2 , formaldehyd, aseno) trong môi trường amoniac khử được Cu^{2+} thành Cu^+ phải không có mặt.

Các hợp chất hữu cơ có chứa oxy cản trở sự kết tủa hydroxyd và muối base của đồng do tạo thành các muối nội phức, khi đó thấy dung dịch màu xanh.

14. IODID

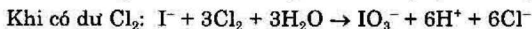
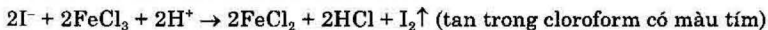
14.1. Phản ứng với bạc nitrat

Hoà tan một lượng chế phẩm tương ứng khoảng 4 mg ion iodid trong 2 ml nước hoặc dùng 2 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Acid hoá bằng dung dịch acid nitric 2 M (TT), thêm 0,4 ml dung dịch bạc nitrat 4% (TT). Lắc và để yên, có tủa tạo thành màu vàng nhạt, lờn nhờn. Lọc lấy tủa, rửa tủa 3 lần, mỗi lần với 1 ml nước. Phân tán tủa trong 2 ml nước, thêm 1,5 ml dung dịch amoniac 10 M (TT), tủa không tan.



14.2. Phản ứng oxy hoá I^- thành I_2

– Hoà tan một lượng chế phẩm tương ứng với 4 mg ion iodid trong 2 ml nước, hoặc dùng 2 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm vài giọt dung dịch sắt (III) clorid 3% (TT), 2 giọt acid hydrocloric (TT), 1 ml cloroform (TT) và lắc, để yên. Lớp cloroform có màu tím.



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Phản ứng oxy hoá cần tiến hành trong môi trường acid.

Phải thêm nước clo từng giọt. I^- sẽ bị nước clo dư oxy hoá đến IO_3^- không màu.

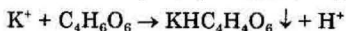
Các chất khử mạnh sẽ bị nước clo oxy hoá làm cản trở phản ứng.

Các iodid ít tan không bị nước clo oxy hoá.

15. KALI (MUỐI)

15.1. Phản ứng với acid tartric

– Hoà tan 0,1 g chế phẩm trong 2 ml nước hoặc dùng 2 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 1 ml dung dịch natri carbonat 10% (TT) rồi đun nóng, không tạo thành tủa. Thêm vào trong lúc nóng 0,05 ml dung dịch natri sulfid (TT), không tạo thành tủa. Làm nguội trong nước đá và thêm 2 ml dung dịch acid tartric 15% và để yên, tạo thành tủa kết tinh trắng.



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Phản ứng thực hiện ở môi trường pH từ 5 – 7. Nếu trong môi trường kiềm mạnh kết tủa tan tạo thành muối trung tính $K_2C_4H_4O_6$.

NH_4^+ , Rb^+ , Cs^+ và các cation của nhóm khác phải loại trước vì chúng tạo được kết tủa với thuốc thử (ví dụ $NH_4HC_4H_4O_6$), kết tủa này có thể nhầm với kết tủa của kali hydrotartrat $KHC_4H_4O_6$.

Không tiến hành phản ứng khi đun nóng, vì độ tan của kali hydrotartrat tăng nhanh khi nhiệt độ dung dịch tăng.

Dùng thuốc thử là acid tartric phải thêm natri acetat (trong chuyên luận dùng Na_2S) để phản ứng xảy ra hoàn toàn theo chiều thuận, giảm nồng độ H^+ để không tạo thành acid tartric.

15.2. Phản ứng với natri cobaltinitrit

– Hoà tan khoảng 40 mg chế phẩm trong 1 ml nước hoặc dùng 1 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 1 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT) và 1 ml dung dịch natri cobaltinitrit 10% (TT) mới pha, tạo thành tủa vàng hay da cam.



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Phản ứng tiến hành trong môi trường acid, thích hợp nhất ở pH = 3, dùng acid acetic loãng. Không để pH > 7.

* Phải dùng thuốc thử mới pha chế để tiến hành phản ứng vì thuốc thử bị phân hủy theo thời gian.

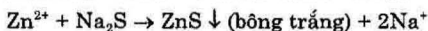
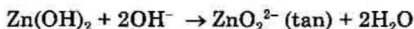
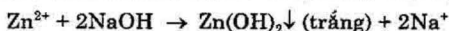
NH_4^+ tạo tủa với thuốc thử, cản trở phản ứng nên phải loại trước.

16. KẼM (MUỐI)

Phản ứng với natri sulfid.

– Hoà tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml nước hoặc dùng 5 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT),

tạo thành tủa trắng, tủa này tan khi tiếp tục thêm 2 ml natri hydroxyd 10 M (TT). Thêm 10 ml dung dịch amoni clorid 10% (TT), dung dịch vẫn trong, thêm 0,1 ml dung dịch natri sulfid (TT), tủa bông trắng được tạo thành.



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Có thể tiến hành kết tủa trong khoảng pH rộng: pH từ 2 – 9.

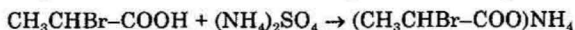
Cần phải loại bỏ trước những cation trong cùng điều kiện cũng tạo kết tủa với sulfid.

Cần tiến hành khi không có chất oxy hoá. Vì có mặt chất oxy hoá S^{2-} tạo thành lưu huỳnh kết tủa, kết tủa đó có thể bao lấy kết tủa ZnS .

17. LACTAT $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3^{2-}$

– Hoà tan một lượng chế phẩm tương ứng khoảng 5 mg acid lactic trong 5 ml nước, hoặc lấy 5 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 1 ml nước brom (TT) và 0,5 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT). Đun trong cách thủy đến khi mất màu, thỉnh thoảng khuấy bằng đũa thủy tinh. Thêm 4 g amoni sulfat (TT) và trộn đều. Thêm từng giọt theo thành ống 0,2 ml dung dịch natri nitroprusiat 10% trong acid sulfuric 1 M (chú ý không trộn) và 1 ml amoniac đậm đặc (TT). Để yên 30 phút, sẽ xuất hiện một vòng màu lục giữa bề mặt của hai chất lỏng.

– Đầu tiên xảy ra phản ứng thế làm mất màu nước brom:

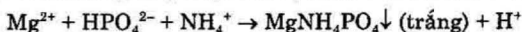


Muối $(\text{CH}_3\text{CHBr-COO})\text{NH}_4$ tác dụng với natri nitroprusiat $\text{Na}_2[\text{Fe(CN)}_6\text{NO}]$ tạo phức có màu lục.

18. MAGNESI (MUỐI)

Phản ứng với dinatri hydrophosphat.

– Hoà tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 2 ml nước hoặc lấy 2 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 1 ml dung dịch amoniac 6 M (TT), tạo thành tủa trắng, tủa này tan khi thêm 1 ml dung dịch amoni clorid (TT). Thêm 1 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 9%, sẽ có tủa kết tinh trắng.



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Phản ứng kết tủa thực hiện ở pH > 7.

Khi kết tủa $MgNH_4PO_4$ phải thêm một lượng dư vừa phải NH_4Cl để tránh tạo tủa vô định hình $Mg(OH)_2$.

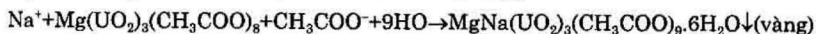
19. NATRI (MUỐI)

19.1. Phản ứng nhuộm màu ngọn lửa

Dùng một dây bạch kim hay đũa thủy tinh, lấy một hạt chất thử hay một giọt dung dịch chế phẩm, đưa vào ngọn lửa không màu, ngọn lửa sẽ nhuộm thành màu vàng (Natrium phát xạ ánh sáng ở bước sóng 589 nm có màu vàng).

19.2. Phản ứng với uranyl acetat

– Hoà tan khoảng 50 mg chế phẩm trong 2 ml nước hoặc lấy 2 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Acid hoá dung dịch bằng acid acetic loãng (TT), thêm 1 ml dung dịch magnesi uranyl acetat (TT), cọ thành ống nghiệm bằng một đũa thủy tinh nếu cần, sẽ có tủa kết tinh vàng.



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Thực hiện phản ứng ở môi trường acid yếu (acid acetic), môi trường acid mạnh tủa sẽ tan.

Phản ứng này đặc hiệu vì có thể tiến hành khi có mặt các cation cùng nhóm, kể cả K^+ , NH_4^+ .

Natri tạo tủa với thuốc thử uranyl acetat. Độ nhạy của phản ứng tăng lên khi có mặt muối magnesi hoặc kẽm (trong chuyên luận dùng $Mg(CH_3COO)_2$).

20. NHÔM (MUỐI)

Phản ứng với alizarin S (1,2-dioxiantraquinon) $C_{14}H_6O_2(OH)_2$.

– Hoà tan khoảng 0,1 g chế phẩm trong 2 ml nước hoặc dùng 2 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm từng giọt dung dịch amoniac (TT) cho tới khi tạo tủa keo trắng, tủa này chuyển thành đỏ khi thêm vài giọt dung dịch alizarin S (TT).

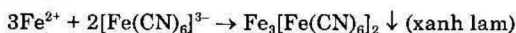
– Cơ chế phản ứng giải thích như sau: Alizarin S tạo với tủa $Al(OH)_3$ một muối nội phức có màu đỏ. Phức này không tan trong acid acetic.

21. SẮT (II) (MUỐI)

Phản ứng với kali fericyanid.

– Hoà tan một lượng chế phẩm tương ứng với 10mg sắt (II) trong 1 ml nước,

hoặc dùng 1 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 1 ml dung dịch kali fericyanid 5% (TT), tạo tủa xanh lam, tủa này không tan trong dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT).



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Phản ứng thực hiện ở pH = 2. Sự có mặt của kiềm tự do sẽ dẫn đến sự phân huỷ màu xanh lam.

Sự có mặt các chất oxy hoá Fe^{2+} thành Fe^{3+} , hoặc chất khử $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ thành $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ đều cản trở phản ứng.

22. SẮT (III) (MUỐI)

22.1. Phản ứng với kali thiocyanat

– Hoà tan một lượng chế phẩm có chứa khoảng 0,1 mg sắt (III) trong 3 ml nước hoặc dùng 3 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 1 ml dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT) và 1 ml dung dịch kali thiocyanat (TT), dung dịch có màu đỏ. Dùng 2 ống nghiệm, cho vào mỗi ống 1 ml dung dịch thu được ở trên. Một ống cho thêm 5 ml alcol amylic (TT) hoặc ether (TT), lắc và để yên, lớp dung môi có màu hồng. Cho vào ống nghiệm kia 3 ml dung dịch thủy ngân (II) clorid 5% (TT), màu đỏ sẽ biến mất.



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

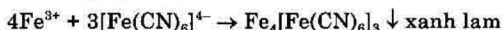
Phản ứng thực hiện ở pH = 2.

Cần loại bỏ trước các hợp chất chứa oxy.

Sự có mặt của thủy ngân II clorid làm màu đỏ biến mất do tạo thành các phân tử $\text{Hg}(\text{SCN})_2$. HgCl_2 ít phân ly.

22.2. Phản ứng với kali ferocyanid

– Hoà tan một lượng chế phẩm tương ứng với 1 mg sắt (III) trong 1 ml nước hoặc dùng 1 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 1 ml dung dịch kali ferocyanid (TT) sẽ tạo tủa xanh lam, tủa này không tan trong dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT).



– Điều kiện tiến hành phản ứng:

Phản ứng thực hiện ở pH = 2. Sự có mặt của kiềm tự do sẽ dẫn đến sự phân huỷ màu xanh lam do tạo thành $\text{Fe}(\text{OH})_3$.

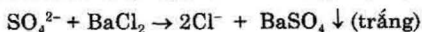
Lượng dư $K_4[Fe(CN)_6]$ cản trở sự kết tủa do tạo thành dạng tan của xanh lam, nó sẽ chuyển thành dung dịch keo.

Sự có mặt các chất oxy hoá $[Fe(CN)_6]^{4-}$ thành $[Fe(CN)_6]^{3-}$, hoặc chất khử Fe^{3+} thành Fe^{2+} , đều cản trở phản ứng.

23. SULFAT

23.1. Phản ứng với bari clorid

– Hoà tan 45 mg chế phẩm trong 5 ml nước hoặc dùng 5 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận, thêm 1 ml dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT) và 1 ml dung dịch bari clorid 5% (TT), sẽ có tủa trắng được tạo thành:



$BaSO_4$ không phản ứng với dung dịch iod và $SnCl_2$.

– Điều kiện tiến hành phản ứng:

pH của dung dịch phải nhỏ hơn 7.

Các ion có chứa lưu huỳnh bị các chất oxy hoá thành SO_4^{2-} trong môi trường acid đều ngăn cản phản ứng.

Các anion khác trong môi trường trung hoà được kết tủa với bari thực tế không cản trở phản ứng.

23.2. Phản ứng phân biệt với các ion khác

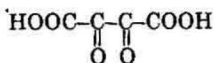
Thêm 0,1 ml iod 0,1 N vào hỗn dịch thu được ở phản ứng trên, hỗn dịch có màu vàng (phân biệt với sulfit và dithionit) nhưng mất màu khi thêm từng giọt dung dịch thiếc (II) clorid (TT) (phân biệt với iodat). Đun sôi hỗn hợp, không được tạo thành tủa có màu (phân biệt với selenat và tungstat).

24. TARTRAT ($C_4H_4O_6$)²⁻

24.1. Phản ứng với sắt II sulfat

– Hoà tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 5 ml nước hoặc dùng 5 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận, thêm 0,05 ml dung dịch sắt (II) sulfat 1% và 0,05 ml dung dịch hydrogen peroxyd 10 tt (TT); màu vàng không bền vững được tạo thành, sau khi màu vàng biến mất, thêm từng giọt dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), xuất hiện màu xanh lam đậm.

– Đầu tiên xảy ra phản ứng oxy hoá acid tartric $HOOC-CHOH-CHOH-COOH$ tạo thành ceton acid:



Sau đó trong môi trường kiềm tác dụng với Fe^{3+} (Fe^{2+} khử thành Fe^{3+} của phản ứng đầu) tạo phức có màu xanh lam.

24.2. Phản ứng với acid sulfuric đặc và resorcin

– Lấy 0,1 ml dung dịch chế phẩm chứa khoảng 15 mg acid tartaric trong 1 ml hoặc dùng 0,1 ml dung dịch theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 0,1 ml dung dịch kali bromid 10% (TT), 0,1 ml dung dịch resorcin 2% (TT) và 3 ml acid sulfuric (TT). Đun trên cách thủy 5 đến 10 phút sẽ xuất hiện màu lam thẫm. Để nguội và rót dung dịch vào nước, màu chuyển thành đỏ.

– Phản ứng với acid sulfuric đặc và resorcin: acid tartaric giải phóng ra và phân huỷ thành aldehyd glycolic ($\text{HOH}_2\text{C}-\text{CHO}$), chất này tạo màu tím đậm với resorcin.

Từ khoá

Phản ứng phân tích định tính; Phản ứng đặc trưng.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Giải thích cơ chế phản ứng phân tích định tính một số ion hữu cơ: acetat, amin thơm bậc 1, citrat, lactat, tartrat.
2. Viết phương trình của phản ứng phân tích định tính một số ion: NH_4^+ , Ag^+ , Ba^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , K^+ , Zn^{2+} , Na^+ , Al^{3+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Br^- , I^- , Cl^- , CO_3^{2-} .
3. Trình bày điều kiện tiến hành phân tích định tính một số ion: NH_4^+ , Ag^+ , Ba^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , K^+ , Zn^{2+} , Na^+ , Al^{3+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Br^- , I^- , Cl^- , CO_3^{2-} .

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Phản ứng phát hiện NH_4^+ bằng phản ứng tác dụng với base đun nóng thực hiện ở môi trường:
A. Kiềm.
B. $\text{pH} \geq 7$.
C. $\text{pH} > 7$.
D. $\text{pH} > 9$.
2. Phản ứng phát hiện K^+ bằng phản ứng tác dụng với natri cobaltinitrit tạo:
A. Tủa màu đỏ.

- B. Dung dịch màu xanh.
C. Tủa màu vàng.
D. Dung dịch màu vàng.
3. Thuốc thử phân biệt các muối AgCl , AgBr , AgI là:
A. NaOH 6 M.
B. NH_4OH 6 M.
C. NH_4OH 3 M.
D. NH_4OH 10 M.
4. Khi tiến hành phản ứng định tính Mg^{2+} bằng phản ứng với dinatri hydrophosphat, chú ý lượng NH_4Cl cho vừa phải để:
A. Tránh tan tủa.
B. Tránh tạo tủa vô định hình.
C. Tạo tủa hoàn toàn.
D. Để tủa kết tinh lớn hơn.
5. Phản ứng định tính Al^{3+} với thuốc thử tạo tủa có màu đỏ.
A. Nessler.
B. Uranyl acetat.
C. Alizarin S.
D. Resorcin.

GIỚI HẠN ARSEN – KIM LOẠI NẶNG

(PL 9.4.2 và 9.4.8 Dược điển Việt Nam IV)

MỤC TIÊU

1. Trình bày được ý nghĩa của việc kiểm định chỉ tiêu về giới hạn arsen và kim loại nặng.
2. Trình bày được cách tiến hành và mức chất lượng của chỉ tiêu về giới hạn arsen và kim loại nặng.

1. ARSEN VÀ KIM LOẠI NẶNG

Thuật ngữ "kim loại nặng" đã được dùng rộng rãi trong 2 thập niên qua, thường được xem như một nhóm các kim loại có đặc điểm chung là do sự nhiễm bẩn kết hợp với độc tính mạnh và gây độc tính sinh thái [30]. Có rất nhiều định nghĩa liên quan đến thuật ngữ này.

– Định nghĩa liên quan đến khối lượng riêng: thường là những kim loại có khối lượng riêng trên 4 [37].

– Định nghĩa liên quan đến khối lượng nguyên tử: thường là những kim loại có khối lượng nguyên tử cao có thể gây tổn hại đến những sinh vật sống ở nồng độ thấp và có khuynh hướng tích lũy trong thực phẩm như thủy ngân (Hg), crom (Cr), cadmi (Cd), arsen (As) và chì (Pb) [33].

– Định nghĩa liên quan đến số điện tử Z: thường là những kim loại nằm trong nhóm kim loại chuyển tiếp giới hạn bởi khối hình chữ nhật ở 4 góc của Ti (Z = 22), Se (Z = 34), Hf (Z = 72) và Bi (Z = 83).

22 <u>Ti</u>	23 <u>V</u>	24 <u>Cr</u>	25 <u>Mn</u>	26 <u>Fe</u>	27 <u>Co</u>	28 <u>Ni</u>	29 <u>Cu</u>	30 <u>Zn</u>	31 <u>Ga</u>	32 <u>Ge</u>	33 <u>As</u>	37 <u>Se</u>
40 <u>Zr</u>	41 <u>Nb</u>	42 <u>Mo</u>	43 <u>Tc</u>	44 <u>Ru</u>	45 <u>Rh</u>	46 <u>Pd</u>	47 <u>Ag</u>	48 <u>Cd</u>	49 <u>In</u>	50 <u>Sn</u>	51 <u>Sb</u>	52 <u>Te</u>
72 <u>Hf</u>	73 <u>Ta</u>	74 <u>W</u>	75 <u>Re</u>	76 <u>Os</u>	77 <u>Ir</u>	78 <u>Pt</u>	79 <u>Au</u>	82 <u>Hg</u>	81 <u>Tl</u>	82 <u>Pb</u>	83 <u>Bi</u>	

– Định nghĩa liên quan đến những đặc điểm hoá học khác: Chì (Pb), Kẽm (Zn) và những kim loại kiềm thổ mà phản ứng với acid béo để tạo thành xà phòng. Những xà phòng “kim loại nặng” thường dùng trong công nghiệp như mỡ bôi trơn, dung môi sơn, chất diệt nấm mốc [38].

– Định nghĩa liên quan đến độc tính: thường là những nguyên tố dùng trong công nghiệp và có độc tính với động vật, sinh vật hiếu khí, kỵ khí như As, Cd, Cr, Cu, Pb, Hg, Ni, Se, Zn [42].

Tuy nhiên chưa có một định nghĩa “chính thống” nào được nói đến trong các chuyên luận liên quan. Thuật ngữ “kim loại nặng” chưa bao giờ được định nghĩa bởi bất cứ tổ chức có thẩm quyền nào (như IUPAC). Không có sự liên quan đơn thuần nào có thể được tìm thấy giữa khối lượng riêng và bất cứ đặc điểm hoá lý nào cũng như độc tính của nó. Do đó “kim loại nặng” là một thuật ngữ “không có nghĩa đen chính xác” [30].

Do tính chất lịch sử của nó mà đến nay “kim loại nặng” vẫn được dùng trong ngành hoá phân tích để chỉ đến những kim loại có khả năng gây độc với sinh vật khi tích lũy mà thông thường được quy ra kim loại có độc tính điển hình là Pb, As (thời gian bán thải của chì ở người là 32 năm).

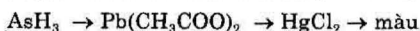
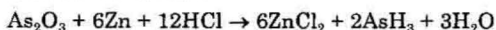
2. PHƯƠNG PHÁP THỬ

2.1. Arsen

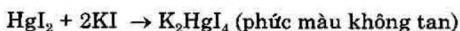
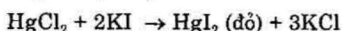
2.1.1. Nguyên tắc

Phương pháp Cribier hay Gutzeit cải tiến.

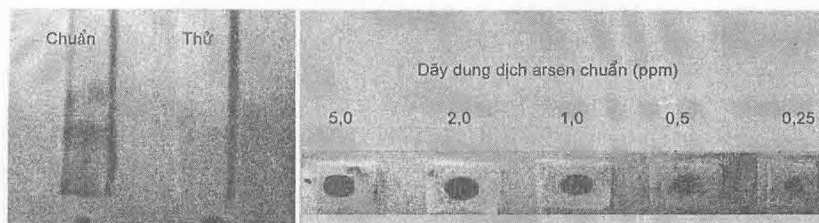
– Ion As^{3+} dưới tác dụng của kẽm và acid hydrocloric bị khử thành khí arsin (AsH_3) cho đi qua bông tẩm chì acetat, sau đó qua giấy tẩm HgCl_2 làm giấy chuyển màu đậm hay nhạt tùy nồng độ arsen. Khi nhúng giấy tẩm HgCl_2 vào dung dịch KI xuất hiện tủa màu đỏ rồi phai dần do tạo phức chất không màu. Sau khi rửa giấy tẩm thủy ngân với nước và để khô sẽ xuất hiện vết màu nâu As_2Hg_3 . So sánh với mẫu chuẩn.



Nhúng giấy tẩm thủy ngân vào dung dịch KI sẽ tạo tủa màu đỏ rồi phai dần (phức chất không màu)



Rửa giấy tẩm thủy ngân với nước và để khô → vết màu nâu As_2Hg_3 . So sánh độ đậm mẫu thử với độ đậm mẫu chuẩn.



Hình 10.1. Giới hạn phát hiện As trên các mẫu giấy thấm dung dịch chuẩn

2.1.2. Phương pháp A

– Dụng cụ: Bộ dụng cụ thử arsen (Hình 10.2) gồm một bình nón nút mài cỡ 100 ml được đục bằng nút thuỷ tinh mài, xuyên qua nút có một ống thuỷ tinh dài khoảng 200 mm, đường kính trong là 5 mm. Phần dưới của ống thuỷ tinh được kéo nhỏ lại để có đường kính trong là 1,0 mm và cách đầu ống 15 mm có một lỗ trên thành ống với đường kính 2 – 3 mm. Khi gắn ống thuỷ tinh vào nút thì lỗ này phải ở cách mặt dưới của nút ít nhất là 3 mm. Đầu trên của ống thuỷ tinh có một đĩa tròn phẳng, mặt phẳng của đĩa vuông góc với trục ống.

Một ống thuỷ tinh thứ hai dài 30 mm, có cùng đường kính và cũng có đĩa tròn phẳng tương tự như ống thứ nhất, đặt tiếp xúc mặt đĩa tròn với ống thứ nhất và được giữ chặt với ống thứ nhất bằng 2 dây lò xo.

– Tiến hành: Cho xuống đầu thấp của ống thuỷ tinh dài khoảng 50 – 60 mg bông tẩm chì acetat (TT) hoặc một miếng gạc cotton bọc một mẫu giấy tẩm chì acetat (TT) nặng 50 – 60 mg. Đặt một miếng giấy tẩm thuỷ ngân (II) bromid (TT), hình tròn hay hình vuông, có kích thước đủ để phủ kín lỗ tròn giữa 2 ống thuỷ tinh (15 mm x 15 mm), giữ chặt 2 ống thuỷ tinh bằng 2 dây lò xo.

Cho vào bình nón một lượng chế phẩm thử theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Hoà tan hoặc pha loãng (nếu chế phẩm thử là dung dịch) với nước thành 25 ml. Thêm 15 ml acid hydrocloric (TT), 0,1 ml dung dịch thiếc (II) clorid SnCl_2 (TT) và 5 ml dung dịch kali iodid 16,6% (TT). Để yên 15 phút rồi thêm 5 g kẽm hạt không có arsen (TT). Đậy ngay bình nón bằng nút đã lắp sẵn giấy thử ở trên và ngâm bình trong nước ở nhiệt độ sao cho khí được giải phóng đều đặn.

Song song tiến hành một mẫu so sánh trong cùng điều kiện, dùng 1 ml dung dịch arsen mẫu 1 phần triệu As hoà loãng với nước thành 25 ml thay cho chế phẩm thử.

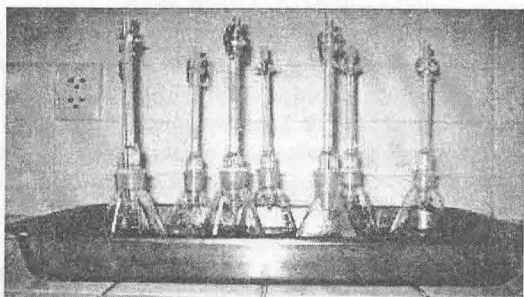
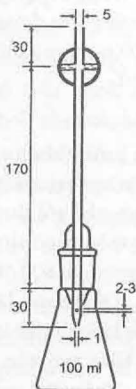
Sau ít nhất 2 giờ lấy các miếng giấy tẩm thuỷ ngân (II) bromid ra so sánh các vết màu. Vết màu nếu có trên miếng giấy của bình thử phải không được đậm hơn vết màu trên miếng giấy của bình mẫu.

2.1.3. Phương pháp B

Lấy một lượng chế phẩm thử theo chỉ dẫn trong chuyên luận cho vào một ống nghiệm chứa 4 ml acid hydrocloric (TT) và khoảng 5 mg kali iodid (TT), thêm 3 ml dung dịch hypophosphit (TT). Đun cách thủy hỗn hợp trong 15 phút, thỉnh thoảng lắc.

Tiến hành song song một mẫu so sánh trong cùng điều kiện, thay chế phẩm thử bằng 0,5 ml dung dịch arsen mẫu 10 phần triệu As.

So sánh màu trong hai ống. Màu trong ống thử không được đậm hơn màu trong ống chuẩn.



Hình 10.2. Dụng cụ xác định As bằng phương pháp so màu (Kích thước tính bằng mm)

2.2. Kim loại nặng

2.2.1. Nguyên tắc

Các ion kim loại nặng như chì tác dụng với dung dịch thioacetamid tạo tủa màu đen hoặc nâu trong môi trường acid acetic pH = 3,5 – 4. So sánh với màu của dung dịch chì chuẩn (1 ppm).

a) Phương pháp 1

Lấy 12 ml dung dịch chế phẩm thử được pha chế như chỉ dẫn trong chuyên luận, cho vào một ống nghiệm, thêm 2 ml dung dịch đệm acetat pH = 3,5. Lắc đều. Thêm 1,2 ml dung dịch thioacetamid (TT), lắc ngay rồi để yên 2 phút. Chuẩn bị đồng thời trong cùng điều kiện ống mẫu dùng hỗn hợp 10 ml dung dịch ion chì mẫu 1 phần triệu Pb hoặc dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb tùy theo chỉ dẫn trong chuyên luận, và 2 ml dung dịch chế phẩm thử. So sánh màu tạo thành trong ống thử và ống mẫu. Màu nâu trong ống thử không được đậm

hơn màu trong ống mẫu. Phép thử chỉ có giá trị khi ống chuẩn có màu nâu nhạt khi được so sánh với ống trắng được chuẩn bị đồng thời trong cùng điều kiện, dùng 10 ml nước và 2 ml dung dịch chế phẩm thử.

b) Phương pháp 2

Hoà tan một lượng chế phẩm thử như chỉ dẫn trong chuyên luận trong một dung môi hữu cơ có chứa một tỷ lệ nước tối thiểu như 1,4-dioxan (TT) hoặc acetone (TT) có chứa 15% nước (tt/tt). Thực hiện giống như phương pháp 1, nhưng chuẩn bị dung dịch ion chì mẫu bằng cách pha loãng dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb với dung môi được dùng để pha chế phẩm thử thành các dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb hoặc 2 phần triệu Pb tùy theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch ion chì mẫu có màu nâu sáng khi được so với dung dịch được chuẩn bị đồng thời trong cùng điều kiện gồm 10 ml dung môi được dùng để pha chế phẩm thử và 2 ml dung dịch của chế phẩm thử.

c) Phương pháp 3

Lấy một lượng chế phẩm thử như chỉ dẫn trong chuyên luận (không nhiều hơn 2 g) cho vào một chén nung silica. Thêm 4 ml dung dịch magnesi sulfat 25% trong acid sulfuric 1 M (TT). Trộn đều bằng một thìa thủy tinh nhỏ rồi đun nóng cẩn thận. Nếu hỗn hợp là một chất lỏng thì làm bay hơi từ từ trên cách thủy đến khô. Đốt dần dần để than hoá, chú ý đốt ở nhiệt độ không cao quá 800 °C, tiếp tục đốt cho đến khi thu được cặn màu trắng hay xám nhạt. Để nguội, làm ẩm cặn bằng khoảng 0,2 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), bốc hơi rồi đốt lại, sau đó để nguội. Toàn bộ thời gian đốt không nên quá 2 giờ. Hoà tan cặn, dùng 2 lượng, mỗi lượng 5 ml dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT). Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT), rồi cho từng giọt dung dịch amoniac đậm đặc (TT) đến khi có màu hồng. Để nguội, thêm acid acetic băng (TT) đến khi mất màu dung dịch, rồi thêm 0,5 ml nữa. Lọc nếu cần, rồi pha loãng dung dịch với nước thành 20 ml.

Lấy 12 ml dung dịch thu được ở trên cho vào một ống nghiệm, thêm 2 ml dung dịch đệm acetat pH = 3,5, lắc đều. Thêm 1,2 ml dung dịch thioacetamid (TT), lắc đều rồi để yên 2 phút. So sánh màu của ống thử với màu của ống mẫu được chuẩn bị đồng thời trong cùng điều kiện. Màu của ống thử không được đậm hơn màu của ống mẫu.

Ống mẫu được chuẩn bị như sau: Lấy một thể tích dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb như đã chỉ dẫn trong chuyên luận, cho vào chén nung silica, thêm 4 ml dung dịch magnesi sulfat 25% trong acid sulfuric 1 M (TT), sau đó tiếp tục xử lý như cách xử lý mẫu ghi ở trên, bắt đầu từ câu: "Trộn đều bằng một thìa thủy tinh nhỏ" đến câu: "Lọc nếu cần, rồi pha loãng dung dịch với nước thành 20 ml". Lấy 2 ml dung dịch thu được từ xử lý chế phẩm thử cho vào một ống

nghiệm, thêm 10 ml dung dịch thu được từ xử lý dung dịch chì mẫu, 2 ml dung dịch đệm acetat pH = 3,5. Lắc đều, thêm 1,2 ml dung dịch thioacetamid (TT). Lắc ngay, rồi để yên 2 phút. Dung dịch ion chì mẫu có màu nâu sáng khi được so sánh với dung dịch được chuẩn bị trong cùng điều kiện gồm 10 ml nước và 2 ml dung dịch chế phẩm thử.

d) Phương pháp 4

Trộn đều một lượng chế phẩm thử như chỉ dẫn trong chuyên luận với 0,5 g magnesi oxyd (TT) trong một chén sứ. Nung đỏ hỗn hợp cho đến khi thu được một khối đồng nhất màu trắng hay trắng xám nhạt. Nếu sau khi nung 30 phút mà hỗn hợp vẫn có màu thì để nguội, dùng đũa thuỷ tinh trộn đều rồi nung lại. Nếu cần, lại lặp lại thao tác đó. Cuối cùng nung ở 800 °C trong 1 giờ. Hoà tan cần, dùng 2 lượng, mỗi lượng 5 ml dung dịch acid hydrocloric 5 N (TT), sau đó tiếp tục tiến hành như mô tả ở phương pháp 3, bắt đầu từ câu: "Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT), màu của ống mẫu".

Chuẩn bị dung dịch màu mẫu như sau: Lấy một thể tích dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (ĐC) như chỉ dẫn trong chuyên luận, cho vào một chén nung silica, trộn với 0,5 g magnesi oxyd (TT). Làm khô hỗn hợp trong tủ sấy ở 100 – 105 °C, nung như mô tả ở trên. Hoà tan cần, dùng 2 lượng, mỗi lượng 5 ml dung dịch acid hydrocloric 5 N (TT) rồi tiếp tục tiến hành như mô tả ở phương pháp 3, bắt đầu từ câu: "Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (CT)". Dùng 10 ml dung dịch thu được từ xử lý dung dịch ion chì mẫu và 2 ml dung dịch thu được từ xử lý chế phẩm thử để chuẩn bị dung dịch màu chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch ion chì mẫu có màu nâu sáng khi được so sánh với dung dịch được chuẩn bị trong cùng điều kiện gồm 10 ml nước và 2 ml dung dịch chế phẩm thử.

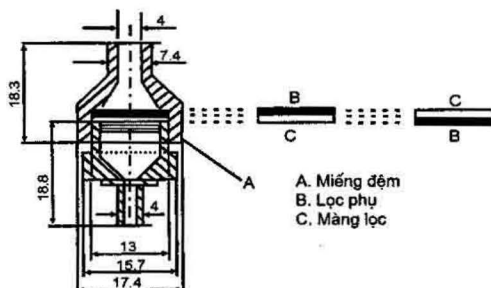
e) Phương pháp 5

Dùng một bộ giữ màng lọc có kích thước như ghi trên PL 9.4.8, lắp với một bơm tiêm cỡ 50 ml. Màng lọc (C) được làm từ một chất liệu thích hợp có đường kính lỗ là 3 µm và được bảo vệ bởi một màng lọc phụ (B).

Hoà tan một lượng chế phẩm thử như chỉ dẫn trong chuyên luận vào trong 30 ml nước, nếu không có quy định gì khác. Lọc dung dịch qua màng lọc nhờ một áp lực nhẹ.

Tháo bộ giữ màng lọc ra và kiểm tra xem màng lọc có bị nhiễm bẩn không, nếu cần thì thay màng lọc và lọc lại. Lấy toàn bộ hay một phần dịch lọc như chỉ dẫn ở chuyên luận, thêm 2 ml dung dịch đệm acetat pH = 3,5 và 1,2 ml dung dịch thioacetamid (TT), lắc đều và để yên 10 phút. Đảo trật tự màng lọc và màng lọc phụ rồi lọc chậm dung dịch phản ứng qua màng với một áp lực nhẹ. Lấy màng lọc ra, làm khô bằng cách ép trên giấy lọc. Độ đậm của vết màu tạo

thành trên màng lọc không được đậm hơn màu mẫu thu được với một thể tích dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb như đã chỉ dẫn trong chuyên luận và được chuẩn bị trong cùng điều kiện với mẫu thử, bắt đầu từ câu: "thêm 2 ml dung dịch đệm acetat pH = 3,5".



Hình 10.3. Dụng cụ thử giới hạn kim loại nặng (Phương pháp 5)

PHÉP THỬ XÁC ĐỊNH MÀU SẮC CỦA DUNG DỊCH VÀ GIỚI HẠN TIỂU PHÂN

MỤC TIÊU

1. Phân biệt được sự khác biệt về phạm vi ứng dụng của hai phép thử: Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường và Xác định màu sắc của dung dịch.
2. Trình bày được cách thực hiện của từng phép thử.
3. Phân tích được tính thích hợp của chỉ tiêu Độ trong của các chế phẩm tiêm, tiêm truyền đối với phép thử “Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường”.
4. Nêu một vài ví dụ về chỉ tiêu màu sắc, độ trong của thuốc tiêm, tiêm truyền theo phép thử “Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường” có trong chuyên luận ĐVN IV.

1. ĐẠI CƯƠNG

Phép thử Xác định màu sắc của dung dịch (Phụ lục 9.3.) được áp dụng trong kiểm nghiệm nguyên liệu thuốc và các chế phẩm bột pha tiêm. Đối với các dược chất có màu, dung dịch của chúng tại nồng độ quy định phải có màu sắc và cường độ đúng với yêu cầu chất lượng. Đối với các dược chất không màu, dung dịch của các chất này tại nồng độ quy định phải không màu và nếu có màu nhạt thì cường độ màu phải nhạt hơn màu chuẩn theo đúng với yêu cầu chất lượng.

Chỉ tiêu Độ trong của thuốc nhỏ mắt, thuốc tiêm và tiêm truyền được xác định bằng phép thử “Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường” (Phụ lục 11.8). Ngoài ra phép thử này còn được dùng để xác định giới hạn kích thước tiểu phân của các chế phẩm nhũ dịch, hỗn dịch nhỏ mắt cũng như thuốc tiêm.

2. XÁC ĐỊNH MÀU SẮC CỦA DUNG DỊCH

Việc xác định màu sắc của dung dịch trong phạm vi nâu – vàng – đỏ được tiến hành theo một trong hai phương pháp trong Phụ lục 9.3 Dược điển Việt Nam IV. Phụ lục 9.3 quy định các dung dịch gốc để so màu từ sắt (III) clorid

(TT), cobalt (II) clorid (TT) và đồng (II) sulfat (TT) trong dung môi A gồm 25 ml acid hydrocloric (TT) hoà tan vào 975 ml nước cất (Dung môi A). Một dung dịch được coi là không màu nếu nó giống như nước cất hay dung môi dùng để pha dung dịch đó, hoặc có màu không thâm hơn dung dịch màu đối chiếu N9.

2.1. Các dung dịch gốc

Các dung dịch gốc màu phải có nồng độ các chất tạo màu tương ứng đúng theo quy định. Sau khi pha chế các dung dịch này phải được chuẩn độ và hiệu chỉnh để có nồng độ chính xác.

Dung dịch gốc màu vàng: Hoà tan 46 g sắt (III) clorid (TT) trong 1000 ml dung môi A. Chuẩn độ rồi điều chỉnh để có dung dịch chứa 45 mg $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ trong 1 ml dung môi A.

Chuẩn độ: Cho vào một bình nón dung tích 250 ml có nút mài 10 ml dung dịch màu vàng, 15 ml nước, 5 ml acid hydrocloric (TT) và 4 g kali iodid (TT). Lắc đều rồi để yên 15 phút ở chỗ tối. Thêm vào bình 100 ml nước và chuẩn độ iod giải phóng bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ), chỉ thị là 0,5 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) cho vào lúc gần cuối chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) tương đương với 27,03 mg $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Dung dịch gốc màu đỏ: Hoà tan 60 g cobalt (II) clorid (TT) trong 1000 ml dung môi A. Chuẩn độ, rồi điều chỉnh để có dung dịch chứa 59,5 mg $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ trong 1 ml dung môi A.

Chuẩn độ: Cho vào một bình nón dung tích 250 ml có nút mài 5 ml dung dịch màu đỏ, 5 ml nước oxy già 10 thể tích và 10 ml dung dịch natri hydroxyd 30% (TT). Đun sôi nhẹ trong 10 phút, để nguội rồi thêm 60 ml dung dịch acid sulfuric 2 M (TT) và 2 g kali iodid (TT). Đậy bình và lắc nhẹ cho tan tủa, chuẩn độ iod giải phóng bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (TT) với chỉ thị là 0,5 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) cho vào lúc gần cuối chuẩn độ. Dung dịch chuyển thành màu hồng nhạt khi chuẩn độ đến điểm tương đương.

1 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (TT) tương đương với 23,79 mg $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Dung dịch gốc màu xanh: Hoà tan 63 g đồng (II) sulfat (TT) 1000 ml trong dung môi A. Chuẩn độ, rồi điều chỉnh để có dung dịch chứa 62,4 mg $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ trong 1 ml dung môi A.

Chuẩn độ: Cho vào một bình nón dung tích 250 ml có nút mài 10 ml dung dịch màu xanh, 50 ml nước, 12 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT) và 3 g kali iodid (TT). Chuẩn độ iod giải phóng bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (TT) đến khi có màu nâu nhạt, chỉ thị là 0,5 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) cho vào lúc gần cuối chuẩn độ. 1 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (TT) tương đương với 24,97 mg $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

2.2. Pha chế các dung dịch màu chuẩn

Từ 3 dung dịch gốc phối hợp theo tỷ lệ như trong bảng 11.1 để có 5 dung dịch màu chuẩn.

Bảng 11.1. Các dung dịch màu chuẩn

Dung dịch màu chuẩn	Dung dịch gốc màu (ml)			ml dung dịch acid hydrochloric 1% (kl/tt)
	Màu vàng	Màu đỏ	Màu xanh	
N (nâu)	30	30	24	16
VN (vàng nâu)	24	10	4	62
V (vàng)	24	6	0	70
VL (vàng lục)	96	2	2	0
Đ (đỏ)	10	20	0	70

2.3. Pha chế các dung dịch màu đối chiếu

Từ dung dịch màu chuẩn pha thành các dung dịch màu đối chiếu như trong các bảng 11.2 đến 11.6.

Bảng 11.2. Dung dịch màu đối chiếu nâu – N

Dung dịch màu đối chiếu	Dung dịch chuẩn màu N (ml)	Dung dịch acid acid hydrochloric 1% (ml)
N ₁	75,0	25,0
N ₂	50,0	50,0
N ₃	37,5	62,5
N ₄	25,0	75,0
N ₅	12,5	87,5
N ₆	5,0	95,0
N ₇	2,5	97,5
N ₈	1,5	98,5
N ₉	1,0	99,0

Bảng 11.3. Dung dịch màu đối chiếu vàng nâu – VN

Dung dịch màu đối chiếu	Dung dịch chuẩn màu VN (ml)	Dung dịch acid hydrochloric 1% (ml)
VN ₁	100,0	0,0
VN ₂	75,0	25,0
VN ₃	50,0	50,0
VN ₄	25,0	75,0
VN ₅	12,5	87,5
VN ₆	5,0	95,0
VN ₇	2,5	97,5

Bảng 11.4. Dung dịch màu đối chiếu vàng – V

Dung dịch màu đối chiếu	Dung dịch chuẩn màu VN hay V (ml)	Dung dịch acid hydrochloric 1% (ml)
V ₁	100,0	0,0
V ₂	75,0	25,0
V ₃	50,0	50,0
V ₄	25,0	75,0
V ₅	12,5	87,5
V ₆	5,0	95,0
V ₇	2,5	97,5

Bảng 11.5. Dung dịch màu đối chiếu vàng lục – VL

Dung dịch màu đối chiếu	Dung dịch chuẩn màu VL (ml)	Dung dịch acid hydrochloric 1% (ml)
VL ₁	25,0	75,0
VL ₂	15,0	85,0
VL ₃	8,5	91,5
VL ₄	5,0	95,0
VL ₅	3,0	97,0
VL ₆	1,5	98,5
VL ₇	0,75	99,25

Bảng 11.6. Dung dịch màu đối chiếu đỏ – Đ

Dung dịch màu đối chiếu	Dung dịch chuẩn màu Đ (ml)	Dung dịch acid hydrochloric 1% (ml)
Đ ₁	100,0	0,0
Đ ₂	75,0	25,0
Đ ₃	50,0	50,0
Đ ₄	37,5	62,5
Đ ₅	25,0	75,0
Đ ₆	12,5	87,5
Đ ₇	5,0	95,0

2.4. Các phương pháp xác định màu sắc dung dịch

Có hai phương pháp xác định màu sắc dung dịch tùy theo quy định trong từng chuyên luận cụ thể.

Phương pháp 1

Dùng những ống thủy tinh trung tính, không màu, trong suốt và giống hệt nhau, có đường kính ngoài 12 mm để so sánh 2,0 ml dung dịch thử với 2,0 ml nước cất, hoặc dung môi, hoặc dung dịch màu đối chiếu (Bảng 11.2 tới 11.6) theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Quan sát màu của dung dịch theo chiều ngang của ống nghiệm, dưới ánh sáng khuếch tán trên nền trắng.

Các dung dịch màu đối chiếu cần được bảo quản trong những ống thủy tinh trung tính, không màu, trong suốt có đường kính ngoài 12 mm, được hàn kín và tránh ánh sáng.

Phương pháp 2

Dùng những ống thủy tinh trung tính, đáy bằng, không màu, trong suốt, giống hệt nhau và có đường kính trong từ 15 – 25 mm để so sánh lớp dung dịch thử có bề dày 40 mm với lớp chất lỏng có bề dày 40 mm của nước cất, hoặc dung môi, hoặc dung dịch màu chuẩn (Bảng 11.2 tới 11.6) theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Quan sát màu của dung dịch dọc theo trục ống, dưới ánh sáng khuếch tán trên nền trắng.

Các dung dịch màu đối chiếu phải được chuẩn bị ngay trước khi dùng từ dung dịch màu chuẩn.

3. XÁC ĐỊNH GIỚI HẠN TIỂU PHÂN

Tiểu phân trong thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền là các hạt nhỏ không hoà tan, linh động, không phải là bọt khí, có nguồn gốc ngẫu nhiên từ bên ngoài.

Phương pháp xác định tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường ngoài việc xác định giới hạn các tiểu phân của thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền còn được dùng để xác định kích thước tiểu phân trong hỗn dịch, nhũ dịch (thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt).

3.1. Xác định độ trong – tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường

Phép thử này là quy trình đơn giản để đánh giá độ trong của thuốc nhỏ mắt, tiêm và thuốc tiêm truyền.

*** Dụng cụ**

Thiết bị (hình 11.1) là một bộ dụng cụ để soi bao gồm:

- Bảng màu đen bề mặt mờ, kích thước thích hợp, gắn thẳng đứng (1).
- Bảng màu trắng không loá (không bóng), kích thước thích hợp, gắn thẳng đứng bên cạnh bảng màu đen (2).
- Hộp đèn có thể điều chỉnh (3) với nguồn ánh sáng trắng được che chắn thích hợp và bộ khuếch tán ánh sáng thích hợp (như hai đèn huỳnh quang 13 W, mỗi

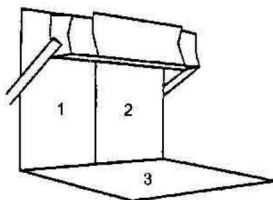
ống dài 525 mm). Cường độ chiếu sáng tại vùng soi phải duy trì từ 2000 – 3750 lux. Có thể phải sử dụng cường độ cao hơn đối với đồ chứa là thủy tinh màu hoặc plastic.

*** Cách tiến hành**

Nếu không có chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng, lấy ngẫu nhiên 20 đơn vị. Loại bỏ mọi nhãn mác dán vào đồ chứa, rửa sạch và làm khô bên ngoài. Lắc ngược nhẹ, chậm từng đơn vị, tránh không tạo thành bọt khí và quan sát khoảng 5 giây trước bảng màu trắng. Tiến hành lặp lại trước bảng màu đen.

*** Đánh giá kết quả**

Nếu có không quá một đơn vị có tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường, tiến hành kiểm tra lại với 20 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử, nếu có không quá một đơn vị trong số 40 đơn vị đem thử có tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường.



Hình 11.1. Dụng cụ để soi độ trong

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

Các chế phẩm quy định “Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường” phải qua soi độ trong để xác định không có tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường trước khi thử chỉ tiêu này.

Có hai phương pháp xác định giới hạn tiểu phân. Khi kiểm tra chỉ tiêu này của thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền, thường áp dụng Phương pháp 1. Tuy nhiên, đối với một số chế phẩm phải áp dụng cả hai phương pháp để đánh giá.

Các chế phẩm thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền không thật trong, hay có độ nhớt cao, hoặc tạo bọt khí khi đổ vào thiết bị đếm tiểu phân thì tiến hành thử theo Phương pháp 2. Nếu độ nhớt của chế phẩm quá cao, cản trở phương pháp kiểm tra, pha loãng với dung môi thích hợp để có thể tiến hành được thử nghiệm.

Kết quả kiểm tra một đơn vị riêng lẻ hay nhóm các đơn vị chế phẩm không có giá trị đương nhiên đối với các đơn vị không được kiểm tra. Bởi vậy, cần xây dựng kế hoạch lấy mẫu đủ số lượng thống kê, để từ kết quả kiểm tra có thể đánh giá được giới hạn tiểu phân của cả nhóm lớn các đơn vị chế phẩm.

3.2.1. Phương pháp 1 – Dùng thiết bị đếm tiểu phân

a) Quy định chung

Tiến hành thử nghiệm trong các điều kiện hạn chế được nhiễm tiểu phân, tốt nhất là trong tủ lọc khí vô khuẩn.

Rửa thật cẩn thận dụng cụ thủy tinh và dụng cụ lọc (trừ màng lọc) bằng dung dịch tẩy rửa ấm, tráng lại bằng nước cho sạch hết chất tẩy. Ngay trước khi dùng, tráng lại các dụng cụ từ trên xuống dưới, bên ngoài, sau đó là bên trong với nước không có tiểu phân (TT).

Tránh tạo bọt khí trong chế phẩm đem thử, đặc biệt là khi rót vào dụng cụ để tiến hành đếm tiểu phân.

Phép thử để kiểm tra môi trường – dụng cụ thủy tinh có đủ sạch và nước sử dụng có hết tiểu phân hay không, tiến hành như sau:

Kiểm tra giới hạn tiểu phân của 5 mẫu nước không có tiểu phân (TT) theo phương pháp mô tả ở dưới, mỗi mẫu 5 ml. Nếu trong cả 25 ml nước thử có trên 25 tiểu phân kích thước bằng 10 μm hay lớn hơn, phải tiến hành lại các bước chuẩn bị cho đến khi môi trường, dụng cụ thủy tinh và nước thích hợp cho thử nghiệm.

b) Dụng cụ

Sử dụng thiết bị thích hợp hoạt động theo nguyên tắc cản ánh sáng, cho phép tự động xác định kích thước tiểu phân và số lượng tiểu phân theo kích thước đã chọn.

Chuẩn hoá thiết bị bằng các hạt cầu chuẩn kích thước 10 μm đến 25 μm . Phân tán hạt chuẩn trong nước không có tiểu phân (TT). Tránh kết tụ tiểu phân trong quá trình phân tán.

c) Cách tiến hành

Trộn đều chế phẩm bằng cách ngược nhẹ nhàng bình chứa 20 lần liên tiếp. Nếu cần, tháo bỏ phần bảo vệ ngoài nắp đậy. Dùng tia nước không có tiểu phân (TT) rửa bề mặt nắp và cổ bình chứa, mở nắp cẩn thận, tránh nhiễm tiểu phân từ bên ngoài. Loại bọt khí bằng cách để yên 2 phút hoặc siêu âm.

Đối với thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền có thể tích từ 25 ml trở lên, tiến hành thử với từng đơn vị. Đối với thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền có thể tích nhỏ hơn 25 ml, gộp dung dịch của ít nhất 10 đơn vị trong một cốc sạch cho đủ 25 ml. Khi có chỉ dẫn đặc biệt, lấy dung dịch từ một số đơn vị thích hợp, pha loãng thành 25 ml với nước không có tiểu phân (TT) hoặc với dung môi thích hợp không có tiểu phân, khi nước không có tiểu phân (TT) không thích hợp.

Thuốc bột để pha tiêm được hoà tan trong nước không có tiểu phân (TT) hoặc dung môi thích hợp không có tiểu phân, khi nước không có tiểu phân (TT) không thích hợp.

Số mẫu thử phải đủ lượng thống kê. Đối với thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền có thể tích từ 25 ml trở lên, số mẫu thử có thể nhỏ hơn 10, phụ thuộc vào kế hoạch lấy mẫu đã đề ra.

Lấy 4 mẫu thử, mỗi mẫu không dưới 5 ml, đưa vào máy đếm tiểu phân theo kích thước bằng 10 μm hay lớn hơn và bằng 25 μm hay lớn hơn.

Loại bỏ kết quả của mẫu đầu tiên. Tính số lượng tiểu phân trung bình của chế phẩm đã thử.

d) Đánh giá kết quả

Bảng 11.7. Giới hạn kích thước và số lượng tiểu phân không nhìn thấy trong thuốc tiêm, tiêm truyền khi dùng thiết bị đếm tiểu phân

	Kích thước tiểu phân	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	
Thể tích đóng gói	$> 100 \text{ ml}$	< 25	≤ 23	Số tiểu phân trung bình trong mỗi ml chế phẩm
	$\leq 100 \text{ ml}$	≤ 6000	≤ 600	Số tiểu phân trong mỗi chế phẩm đã kiểm tra

Nếu số lượng tiểu phân trung bình vượt quá giới hạn, kiểm tra chế phẩm bằng Phương pháp 2.

3.2.2. Phương pháp 2 – Dùng kính hiển vi

a) Quy định chung

Tiến hành thử nghiệm trong các điều kiện hạn chế được nhiễm tiểu phân, tốt nhất là trong tủ lọc khí vô khuẩn.

Rửa thật cẩn thận dụng cụ thủy tinh và dụng cụ lọc (trừ màng lọc) bằng dung dịch tẩy rửa ấm, tráng lại bằng nước cho sạch hết chất tẩy. Ngay trước khi dùng, tráng lại các dụng cụ từ trên xuống dưới, bên ngoài, sau đó là bên trong với nước không có tiểu phân (TT).

Để kiểm tra môi trường có thích hợp cho thử nghiệm, dụng cụ thủy tinh và màng lọc có đủ sạch, nước sử dụng có hết tiểu phân hay không, tiến hành phép thử sau:

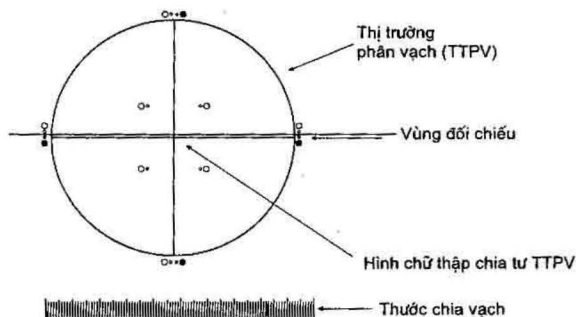
Kiểm tra giới hạn tiểu phân của 50 ml nước không có tiểu phân (TT) theo phương pháp mô tả ở dưới. Nếu có quá 20 tiểu phân kích thước bằng 10 μm hay lớn hơn hoặc có quá 5 tiểu phân kích thước bằng 25 μm hay lớn hơn trên màng lọc, phải tiến hành lại các bước chuẩn bị cho đến khi môi trường, dụng cụ thủy tinh, màng lọc và nước thích hợp cho thử nghiệm.

b) Dụng cụ

Sử dụng kính hiển vi thích hợp, bộ lọc để lưu giữ các tiểu phân và màng lọc để kiểm tra.

Kính hiển vi có độ phóng đại 100 ± 10 lần, được trang bị một trục vi thị kính hiệu chỉnh bằng một trục vi vật kính, một bàn soi có khả năng cố định và xoay quanh toàn bộ diện tích lọc của màng lọc, hai nguồn chiếu thích hợp cấp ánh sáng phản xạ bổ sung cho ánh sáng chiếu.

Trục vi thị kính (hình 11.2) bao gồm một vòng tròn lớn có hình chữ thập chia tư, các vòng đối chiếu trong suốt hay màu đen đường kính $10 \mu\text{m}$ và $25 \mu\text{m}$ ở độ phóng đại 100 lần, một thước chia vạch $10 \mu\text{m}$ đã được kiểm định theo chuẩn quốc gia hoặc quốc tế với sai số tương đối cho phép $\pm 2\%$. Vòng tròn lớn được gọi là thị trường phân vạch (TTPV).



Hình 11.2. Trục vi thị kính

Trong hai nguồn chiếu sáng, một nguồn cấp trường sáng phản xạ từ trong kính hiển vi và nguồn bên ngoài hỗ trợ hội tụ, có khả năng điều chỉnh để rời sáng khúc xạ chéo ở góc $10 - 20^\circ$.

Bộ lọc để lưu giữ các tiểu phân bao gồm màng lọc thích hợp và để lọc bằng thủy tinh hoặc vật liệu khác thích hợp, nối với máy hút chân không.

Màng lọc kích thước thích hợp màu đen hoặc xám sẫm, với lỗ xốp bằng $1,0 \mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn.

c) Cách tiến hành

Trộn đều chế phẩm bằng cách lộn đi lộn lại dụng cụ chứa 20 lần liên tiếp.

Nếu cần, tháo bỏ phần bảo vệ ngoài nắp đáy. Dùng tia nước không có tiểu phân (TT) rửa bề mặt nắp và cổ bình chứa, mở nắp cẩn thận, tránh nhiễm tiểu phân từ bên ngoài.

Đối với thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền có thể tích từ 25 ml trở lên, tiến hành thử với từng đơn vị. Đối với thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền có thể tích nhỏ hơn 25 ml , gộp dung dịch của ít nhất 10 đơn vị trong một cốc sạch cho đủ 25 ml . Khi có chỉ dẫn đặc biệt, lấy dung dịch từ một số đơn vị thích hợp, pha

loãng thành 25 ml với nước không có tiểu phân (TT) hoặc với dung môi thích hợp không có tiểu phân, khi nước không có tiểu phân (TT) không thích hợp.

Thuốc bột để pha tiêm được hoà tan trong nước không có tiểu phân (TT) hoặc dung môi thích hợp không có tiểu phân, khi nước không có tiểu phân (TT) không thích hợp.

Số mẫu thử phải đủ lượng thống kê. Đối với thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền có thể tích từ 25 ml trở lên, số mẫu thử có thể nhỏ hơn 10, phụ thuộc vào kế hoạch lấy mẫu đã đề ra.

Dùng vài ml nước không có tiểu phân (TT) làm ẩm bên trong đế lọc đã gắn màng lọc. Chuyển toàn bộ dung dịch thử đã chuẩn bị, hay dung dịch trong một đơn vị vào phễu lọc và hút chân không. Nếu cần, đổ từng lượng nhỏ vào phễu cho đến khi toàn bộ thể tích dung dịch thử được lọc. Sau lần đổ cuối cùng, bắt đầu dùng tia nước không có tiểu phân (TT) rửa thành bên trong đế lọc. Hút chân không cho tới khi bề mặt màng lọc không còn chất lỏng. Đặt màng lọc vào hộp lồng Petri và để khô tự nhiên bằng cách mở hé nắp hộp. Sau khi màng lọc khô, đặt hộp lồng Petri lên bàn soi của kính hiển vi và soi toàn bộ màng lọc dưới ánh sáng phản xạ từ nguồn chiếu. Đếm số tiểu phân bằng 10 μm hay lớn hơn và số tiểu phân bằng 25 μm hay lớn hơn. Hoặc, có thể đếm trên một phần của màng lọc, rồi tính số lượng trên cả màng lọc. Tính số lượng tiểu phân trung bình cho chế phẩm đem thử.

Quá trình phân loại tiểu phân được tiến hành bằng cách so sánh mỗi tiểu phân với các vòng đối chiếu 10 μm và 25 μm . Đường kính bên trong của các vòng đối chiếu trong suốt dùng để phân loại tiểu phân màu trắng và trong suốt, còn tiểu phân thẩm màu được phân loại bằng đường kính ngoài của các vòng đối chiếu màu đen.

Khi tiến hành kiểm tra theo Phương pháp 2, không phân loại hay liệt kê các chất vô định hình, nửa lỏng hoặc các chất không rõ ràng về hình thái khác, chúng có biểu hiện biến màu hay đổi màu trên màng lọc. Những chất này nhỏ, không biểu hiện rõ ràng, dạng sên sệt hay như có màng. Trong trường hợp này cần kiểm tra bổ sung bằng Phương pháp 1.

d) Đánh giá kết quả

Bảng 11.8. Giới hạn kích thước và số lượng tiểu phân không nhìn thấy trong thuốc tiêm, tiêm truyền khi dùng kính hiển vi

	Kích thước tiểu phân	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	
Thể tích đóng gói	$> 100 \text{ ml}$	< 12	≤ 2	Số tiểu phân trung bình trong mỗi ml chế phẩm
	$\leq 100 \text{ ml}$	≤ 3000	≤ 300	Số tiểu phân trong mỗi chế phẩm đã kiểm tra

Thuốc nhỏ mắt hỗn dịch:

Nếu không có chỉ dẫn khác, thuốc nhỏ mắt dạng hỗn dịch phải đạt yêu cầu của phép thử sau: Lắc mạnh và chuyển một lượng chế phẩm tương đương với khoảng 10 μg pha rắn vào buồng đếm (phương pháp 1) hoặc lên một phiến kính thích hợp và quan sát dưới kính hiển vi có độ phóng đại thích hợp (phương pháp 2). Không được có quá 20 tiểu phân có kích thước lớn hơn 25 μm và không có quá 2 tiểu phân có kích thước lớn hơn 50 μm , không có tiểu phân nào có kích thước lớn hơn 90 μm .

Các nhũ tương tiêm truyền:

Không được có dấu hiệu của sự tách lớp. Đường kính của phần lớn (80%) các giọt phân tán phải nhỏ hơn 1 μm và không có giọt có đường kính lớn hơn 5 μm , trừ khi có chỉ dẫn riêng.

Từ khoá

Độ trong; Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường; Xác định màu sắc của dung dịch.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày cách thực hiện của phép thử Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường.
2. Trình bày cách thực hiện của phép thử Xác định màu sắc của dung dịch.
3. Nêu sự khác nhau về giới hạn tiểu phân của thuốc nhỏ mắt hỗn dịch và thuốc tiêm hỗn dịch.
4. Giải thích tại sao có sự khác biệt về giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường của thuốc tiêm và tiêm truyền của hai phương pháp – dùng thiết bị đếm tiểu phân và dùng kính hiển vi.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Chỉ tiêu giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường được áp dụng cho các dạng chế phẩm:
 - A. Thuốc tiêm, tiêm hỗn dịch, mỡ hỗn dịch.
 - B. Thuốc nhỏ mắt, thuốc tiêm nhũ dịch, thuốc tiêm truyền.
 - C. Thuốc tiêm hỗn dịch, nhỏ mắt hỗn dịch.
 - D. Thuốc nhỏ mắt hỗn dịch, mỡ hỗn dịch, thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền.

2. Chỉ tiêu Xác định màu sắc của dung dịch được áp dụng cho các dạng chế phẩm:
 - A. Nguyên liệu pha thuốc tiêm nhũ dịch, thuốc tiêm truyền
 - B. Các nguyên liệu thuốc, bột pha tiêm.
 - C. Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc nhỏ mắt.
 - D. Bột pha tiêm.
3. Giới hạn tiểu phân của thuốc nhỏ mắt hỗn dịch:
 - A. Không có tiểu phân có kích thước $> 90 \mu\text{m}$.
 - B. Không có tiểu phân có kích thước $> 50 \mu\text{m}$.
 - C. Phần lớn các tiểu phân có kích thước khoảng $1 \mu\text{m}$.
 - D. Phần lớn các tiểu phân có kích thước khoảng $50 \mu\text{m}$.
4. Giới hạn tiểu phân của thuốc tiêm hỗn dịch:
 - A. Không có tiểu phân có kích thước $> 90 \mu\text{m}$.
 - B. Không có tiểu phân có kích thước $> 50 \mu\text{m}$.
 - C. Phần lớn các tiểu phân có kích thước khoảng $1 \mu\text{m}$.
 - D. Phần lớn các tiểu phân có kích thước khoảng $50 \mu\text{m}$.
5. Giới hạn tiểu phân của thuốc tiêm nhũ dịch
 - A. Không có tiểu phân có kích thước $> 90 \mu\text{m}$.
 - B. Không có tiểu phân có kích thước $> 50 \mu\text{m}$.
 - C. Phần lớn các tiểu phân có kích thước khoảng $1 \mu\text{m}$.
 - D. Phần lớn các tiểu phân có kích thước khoảng $50 \mu\text{m}$.
6. Các chất được sử dụng để pha dung dịch gốc màu là:
 - A. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.
 - B. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, CaCl_2 .
 - C. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.
 - D. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, K_2CrO_4 , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.
7. Dung dịch màu chuẩn được
 - A. Bảo quản trong chai thủy tinh màu và để trong tủ lạnh tối đa 1 tháng.
 - B. Chỉ pha khi dùng.
 - C. Cho vào ống nghiệm hàn kín và bảo quản tránh ánh sáng trong tủ lạnh tối đa 1 tháng.
 - D. Bảo quản tránh ánh sáng trong thời gian tối đa 1 tháng.
8. Dung dịch gốc màu được pha chế trong
 - A. Dung dịch acid hydrochloric 10%.
 - B. Dung dịch acid hydrochloric 1%.

- C. Dung dịch acid hydrochloric 0,1 N.
D. Nước cất.
9. Khi thử giới hạn kích thước hạt của tiêm hỗn dịch cần lấy lượng chế phẩmvới pha rắn.
- | | |
|-----------------|------------|
| A. Tương ứng; | 1 mg |
| B. Tương đương; | 10 mg |
| C. Tương đương; | 1 μ g |
| D. Tương đương; | 10 μ g |
10. Chỉ tiêu xác định giới hạn các tiểu phân bao gồm:
- A. Xác định độ trong.
B. Giới hạn các tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường.
C. Giới hạn các tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường.
D. Câu A và B đúng.

GIỚI HẠN CHO PHÉP VỀ THỂ TÍCH, NỒNG ĐỘ, HÀM LƯỢNG (PL 11.1) PHÉP THỬ ĐỘ ĐỒNG ĐỀU HÀM LƯỢNG (PL 11.2), ĐỘ ĐỒNG ĐỀU KHỐI LƯỢNG (PL 11.3) CỦA CÁC DẠNG BÀO CHẾ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cách xác định chênh lệch về thể tích của các dạng thuốc lỏng, dung dịch, hỗn dịch, nhũ dịch.
2. Trình bày được cách xác định chênh lệch về khối lượng của dạng thuốc rắn.
3. Trình bày được cách xác định độ đồng đều khối lượng, độ đồng đều về hàm lượng.

1. GIỚI HẠN CHO PHÉP VỀ THỂ TÍCH, NỒNG ĐỘ, HÀM LƯỢNG THUỐC CỦA CÁC DẠNG BÀO CHẾ

Lượng hoạt chất có trong các chế phẩm bào chế có liên quan đến các tiêu chí như: thể tích, nồng độ, hàm lượng thuốc...

Trong sản xuất thường các dụng cụ, máy móc thiết bị phân liều thường có những sai số nhất định, vì vậy quy trình sản xuất của các dạng bào chế khác nhau thường có một khoảng chênh lệch nhất định so với quy định ghi trên nhãn. Tuy nhiên sai số này phải nằm trong giới hạn cho phép. Do đó cần phải kiểm tra giới hạn cho phép về thể tích, nồng độ, hàm lượng thuốc.

1.1. Giới hạn cho phép về thể tích

Trừ thuốc tiêm đơn liều và các thuốc có quy định đặc biệt, các thuốc dạng lỏng có giới hạn cho phép về thể tích ghi trong bảng 12.1.

Bảng 12.1. Giới hạn cho phép chênh lệch (%) về thể tích của các thuốc dạng lỏng

Loại thuốc	Thể tích ghi trên nhãn	Giới hạn cho phép (%)
Thuốc tiêm đa liều	Tối 50 ml	+ 10%
Thuốc tiêm truyền	Trên 50 ml	+ 5%
Thuốc dạng lỏng để uống	Tối 20 ml	+ 10%

Loại thuốc	Thể tích ghi trên nhãn	Giới hạn cho phép (%)
Dung dịch, hỗn dịch, nhũ dịch, rượu	Trên 20 ml – 50 ml	+ 8%
	Trên 50 ml – 150 ml	+ 6%
	Trên 150 ml	+ 4%
Sirô thuốc và Cao thuốc	Tối 100 ml	+ 10%
	Trên 100 ml – 250 ml	+ 8%
	Trên 250 ml	+ 6%
Thuốc nhỏ mắt Thuốc nhỏ mũi Thuốc nhỏ tai	Mọi thể tích	+ 10%
Thuốc dùng ngoài	Mọi thể tích	+ 10%

Cách thử:

Lấy ngẫu nhiên 5 đơn vị chế phẩm (ống, lọ...), riêng thuốc tiêm truyền có thể tích trên 100 ml thì lấy 3 đơn vị để thử. Xác định thể tích từng đơn vị bằng bơm tiêm chuẩn hoặc ống đong chuẩn sạch, khô, có độ chính xác phù hợp. Thể tích mỗi đơn vị phải nằm trong khoảng từ thể tích ghi trên nhãn đến giới hạn cho phép. Nếu có một đơn vị không đạt phải tiến hành kiểm tra lần thứ hai giống như lần đầu. Chế phẩm đạt yêu cầu nếu trong lần thử này không có đơn vị nào có thể tích nằm ngoài giới hạn cho phép.

1.2. Giới hạn cho phép về nồng độ, hàm lượng thuốc

Nếu không có quy định trong chuyên luận riêng, trừ vitamin và chất khoáng trong thuốc đa thành phần, các chế phẩm thuốc có giới hạn cho phép về nồng độ, hàm lượng ghi trong bảng 12.2.

Bảng 12.2. Giới hạn cho phép về nồng độ, hàm lượng thuốc

Loại thuốc		Lượng hoạt chất ghi trên nhãn	Giới hạn cho phép
Thuốc tiêm, Thuốc tiêm truyền	Dạng lỏng	Mọi hàm lượng	± 5%
	Dạng bột	Mọi hàm lượng	± 10%
Thuốc dạng lỏng để uống, Sirô thuốc, Cao thuốc		Mọi hàm lượng	± 10%
Thuốc viên nén, Thuốc nang		Tối 50 mg	± 10%
		Trên 50 mg – 100 mg	± 7,5%
		Trên 100 mg	± 5%
Thuốc hoàn, Thuốc bột, Thuốc cốm, Thuốc đạn, Thuốc trứng, Thuốc dùng ngoài (Thuốc mỡ, Cao xoa)		Mọi hàm lượng	± 10%

Cách thử:

Xác định nồng độ, hàm lượng của các hoạt chất trong chế phẩm theo quy định ở mục “Định lượng” ghi ở chuyên luận riêng.

Nếu không có quy định trong chuyên luận riêng, lượng chế phẩm đem thử được lấy từ một số lượng đơn vị chế phẩm quy định theo Phụ lục 11.3 (phép thử độ đồng đều khối lượng) đã được làm đồng đều.

Đối với chế phẩm thuốc có hàm lượng được biểu thị bằng nồng độ tính theo khối lượng trên thể tích (kl/tt), lượng chế phẩm đem thử được lấy từ một số lượng đơn vị chế phẩm quy định theo phần “Giới hạn cho phép về thể tích” đã được làm đồng đều.

2. PHÉP THỬ ĐỘ ĐỒNG ĐỀU HÀM LƯỢNG

Trong sản xuất, khi trộn lẫn những khối bột có chứa hoạt chất và tá dược rất khó đạt được sự đồng nhất. Vì vậy những chế phẩm rắn (bột pha tiêm, thuốc bột, thuốc cốm, thuốc đạn, thuốc trứng, viên nén, viên nang, hỗn dịch pha tiêm) đơn liều có chứa hoạt chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2% (kl/kl) cần phải thử độ đồng đều về hàm lượng (trừ khi có chỉ dẫn khác).

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

Phép thử này không áp dụng cho chế phẩm đa liều, thuốc truyền tĩnh mạch không phân liều, chế phẩm chứa vitamin, nguyên tố vi lượng và các trường hợp khác được phép miễn trừ.

Trừ khi có chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng, phép thử độ đồng đều hàm lượng được tiến hành trên 10 đơn vị riêng lẻ lấy ngẫu nhiên. Kết quả được đánh giá theo phương pháp sau:

2.1. Phương pháp 1: áp dụng cho thuốc nang, thuốc bột không dùng pha tiêm, thuốc cốm, thuốc đạn, thuốc trứng

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

Nếu hai hoặc ba đơn vị có hàm lượng nằm ngoài giới hạn 85% đến 115%, nhưng ở trong giới hạn 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 85% đến 115% và không có đơn vị nào có hàm lượng nằm ngoài 75% đến 125% của hàm lượng trung bình.

2.2. Phương pháp 2: áp dụng cho thuốc viên nén, thuốc bột pha tiêm, hỗn dịch để tiêm

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

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

2.3. Phương pháp 3: áp dụng cho thuốc dán (hấp thu qua da)

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

3. PHÉP THỬ ĐỘ ĐỒNG ĐỀU KHỐI LƯỢNG

Trong sản xuất thường các dụng cụ, máy móc thiết bị phân liều thường có những sai số nhất định, ví dụ tốc độ chảy của các khối bột, khối hạt không giống nhau. Vì vậy các đơn vị phân liều cuối cùng thường không giống nhau, có một khoảng chênh lệch nhất định, tuy nhiên sai số này phải nằm trong quy định cho phép. Chính vì vậy cần phải thử độ đồng đều về khối lượng.

Phép thử độ đồng đều khối lượng dùng để xác định độ đồng đều phân liều của chế phẩm, khi không có yêu cầu thử độ đồng đều hàm lượng.

3.1. Phương pháp 1: áp dụng cho thuốc viên, thuốc đạn, thuốc trứng, cao dán

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 12.3 và không được có đơn vị nào có khối lượng vượt gấp đôi giới hạn đó.

Bảng 12.3. Bảng quy định độ đồng đều khối lượng cho chế phẩm đơn liều

Dạng bào chế	Khối lượng trung bình (KLTB)	% chênh lệch so với KLTB
Viên nén	≤ 80 mg	10
Viên bao phim	> 80 mg và < 250 mg	7,5
	≥ 250 mg	5
Thuốc nang	< 300 mg	10
Thuốc bột (đơn liều)	≥ 300 mg	7,5
Thuốc cốm (không bao, đơn liều)		
Thuốc bột để pha tiêm (đơn liều)*	Lớn hơn 40 mg	10
Viên nén bao đường		
Viên hoàn	Tất cả các loại	10
Thuốc đạn		
Thuốc trứng	Tất cả các loại	5
Cao dán		

* Khi khối lượng trung bình bằng hay nhỏ hơn 40 mg, chế phẩm không phải thử độ đồng đều khối lượng, nhưng phải thử độ đồng đều hàm lượng.

3.2. Phương pháp 2: áp dụng cho thuốc nang, thuốc bột (đơn liều), thuốc cốm (không bao, đơn liều)

Cân khối lượng của một nang hay một gói (thuốc bột, thuốc cốm). Với viên nang cứng, tháo rời hai nửa vỏ nang, dùng bông lau sạch vỏ và cân khối lượng của vỏ. Với viên 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 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 12.3 giống như Phương pháp 1.

3.3. 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 – 105 °C trong 1 giờ. 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 12.3 giống như Phương pháp 1.

3.4. Phương pháp 4: áp dụng cho thuốc bột (đa liều), thuốc cốm (đa liều), thuốc mỡ, cao xoa, cao động vật

Cân khối lượng của một đơn vị đóng gói nhỏ nhất. Mở đồ chứa (gói, hộp, lọ...), lấy hết thuốc ra, cắt mở đồ chứa nếu cần để dễ dàng dùng bông lau sạch thuốc bám ở mặt trong, cân khối lượng của đồ chứa. Hiệu số giữa hai lần cân là khối lượng của thuốc. Tiến hành tương tự với bốn đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Tất cả các đơn vị phải có khối lượng nằm trong giới hạn chênh lệch so với khối lượng ghi trên nhãn quy định trong bảng 12.4. Nếu một đơn vị có khối lượng nằm ngoài giới hạn đó, tiến hành thử lại với năm đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Không được có quá một đơn vị trong tổng số 10 đơn vị đem thử có khối lượng nằm ngoài giới hạn quy định.

Bảng 12.4. Bảng quy định độ đồng đều khối lượng cho chế phẩm đa liều

Dạng bào chế	Khối lượng ghi trên nhãn (KLN)	% chênh lệch so với KLN
Thuốc bột (đa liều)	Nhỏ hơn hoặc bằng 0,50 g	10
	Lớn hơn 0,50 g và bằng 1,50 g	7
	Lớn hơn 1,50 g và bằng 6,00 g	5
	Lớn hơn 6,00 g	3
Thuốc cốm (đa liều)	Tất cả các loại	5
Thuốc mỡ Cao xoa	Nhỏ hơn hoặc bằng 10,0 g	15
	Lớn hơn 10,0 g và bằng 20,0 g	10
	Lớn hơn 20,0 g và bằng 50,0 g	8
	Lớn hơn 50,0 g	5
Cao động vật	Nhỏ hơn hoặc bằng 100,0 g	5
	Lớn hơn 100,0 g và bằng 200,0 g	3
	Lớn hơn 200,0 g	2

Từ khoá

Đồng đều khối lượng; Đồng đều hàm lượng; Giới hạn cho phép về thể tích; Giới hạn cho phép về nồng độ; Giới hạn cho phép về hàm lượng.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

Theo Dược điển Việt Nam IV:

- Việc xác định độ chênh lệch thể tích của thuốc tiêm đa liều, thuốc tiêm truyền thường tiến hành như sau:
 - Lấy 5 đơn vị, thuốc tiêm truyền có thể tích ≥ 100 ml lấy 3 đơn vị.
 - Lấy 6 đơn vị, một đơn vị để tráng ống tiêm, 5 đơn vị để thử.
 - Lấy 4 đơn vị, một đơn vị để tráng ống tiêm, 3 đơn vị để thử.
 - Lấy 10 đơn vị bất kỳ để thử.
- Xác định độ chênh lệch thể tích của các thuốc dạng lỏng
 - thường so sánh với thể tích trung bình của 5 ống.
 - thường so sánh với thể tích ghi trên nhãn.
 - loại có thể tích >10 ml lấy 4 đơn vị và so với thể tích ghi trên nhãn.
 - loại có thể tích ≤ 5 ml lấy 6 đơn vị và so với thể tích trung bình.
- Quy định cho phép về độ chênh lệch thể tích của thuốc nhỏ mắt:
 - Tới 1 ml + 10%.
 - Từ 1 ml – 5 ml + 8%.
 - Từ 5 ml – 10 ml + 6%.
 - Mọi thể tích đều +10%.
- Chế phẩm đơn liều khi đã kiểm tra độ đồng đều về hàm lượng của tất cả các hoạt chất có hàm lượng nhỏ hơn 2 mg, thì không cần phải xác định:
 - Độ hoà tan.
 - Độ tan rã.
 - Chênh lệch thể tích.
 - Độ đồng đều về khối lượng.
- Xác định độ đồng đều về hàm lượng thường bắt đầu tiến hành với:
 - 5 đơn vị.
 - 6 đơn vị.
 - 10 đơn vị.
 - 20 đơn vị.
- Độ đồng đều về khối lượng của thuốc bột, thuốc cốm đơn liều thường bắt đầu tiến hành với:

- A. 5 đơn vị.
 - B. 10 đơn vị.
 - C. 15 đơn vị.
 - D. 20 đơn vị.
7. Độ đồng đều về khối lượng của thuốc bột, thuốc cốm đa liều thường bắt đầu tiến hành với:
- A. 5 đơn vị.
 - B. 10 đơn vị.
 - C. 15 đơn vị.
 - D. 20 đơn vị.

KIỂM NGHIỆM CÁC DẠNG BẢO CHẾ

Bài 13

KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT (PL 1.7), THUỐC CỐM (PL 1.8)

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các chỉ tiêu kiểm nghiệm thuốc bột, thuốc cốm.
2. Phân biệt được các chỉ tiêu khác nhau của kiểm nghiệm thuốc bột và thuốc cốm.
3. Nêu các sản phẩm thuốc bột có trên thị trường.

A. KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT

1. ĐỊNH NGHĨA

Thuốc bột là dạng thuốc rắn, gồm các hạt nhỏ, khô tới, có độ mịn xác định, có chứa một hay nhiều loại dược chất. Ngoài dược chất, thuốc bột còn có thể thêm các tá dược như tá dược độn, tá dược hút, tá dược màu, tá dược điều hương, vị.

Thuốc bột có thể dùng để uống, để pha tiêm hay để dùng ngoài.

2. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG

2.1. Tính chất

Quan sát màu sắc bằng mắt thường, dưới ánh sáng tự nhiên, với một lượng bột vừa đủ, được phân tán đều trên một tờ giấy trắng mịn. Bột phải khô tới, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

2.2. Độ ẩm

Xác định độ ẩm thuốc bột theo phương pháp “Xác định mất khối lượng do làm khô” (Phụ lục 9.6), hoặc “Định lượng nước” (Phụ lục 10.3), tùy theo chỉ dẫn trong chuyên luận riêng.

Thuốc bột không được chứa hàm lượng nước quá 9,0%, trừ các chỉ dẫn khác.

2.3. Độ mịn

Nếu không có chỉ dẫn khác, độ mịn của thuốc bột được xác định qua phép thử Cỡ bột và rây (Phụ lục 3.5). Thuốc bột phải đạt độ mịn quy định trong chuyên luận.

2.3.1. Tiến hành (Phụ lục 3.5. Cỡ bột và rây)

Chọn cỡ rây thích hợp theo quy định của tiêu chuẩn. Cân một lượng thuốc bột rồi đem rây qua rây có cỡ quy định.

– Đối với bột thô hoặc nửa thô thì lấy 25 g tới 100 g bột để thử. Cho vào rây thích hợp, lắc rây theo chiều ngang quay tròn ít nhất 20 phút và rây tới khi xong. Cân đúng số lượng còn lại ở trên rây và số thu được trong hộp hứng.

– Đối với bột nửa mịn, mịn hay rất mịn thì tiến hành như bột thô, nhưng mẫu bột lấy để thử không quá 25 g và lắc rây ít nhất 30 phút rồi rây tới khi xong.

Trường hợp phải rây những chất có dầu hay những bột khác có xu hướng bít mắt rây thì trong quá trình rây thỉnh thoảng chải cẩn thận mắt rây, tách rời những đồng tụ lại khi rây.

2.3.2. Đánh giá

Trừ khi có chỉ dẫn khác:

– Khi quy định dùng một rây để xác định cỡ bột thì không được có dưới 97% khối lượng thuốc bột qua được cỡ rây đó.

– Khi quy định dùng hai rây để xác định cỡ bột thì để một rây lên trên rây kia và tiến hành rây; không được có dưới 95% khối lượng thuốc bột qua rây có số rây cao hơn và không được quá 40% khối lượng thuốc bột qua rây có số rây thấp hơn.

2.3.3. Cỡ bột

– Bột thô (1400/355) là bột mà không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 1400 và không quá 40% qua được rây số 355.

– Bột nửa thô (710/250) là bột mà không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 710 và không quá 40% qua được rây số 250.

– Bột nửa mịn (355/180) là bột mà không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 355 và không quá 40% qua được rây số 180.

– Bột mịn (180/125) là bột mà không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 180 và không quá 40% qua được rây số 125.

– Bột rất mịn (125/90) là bột mà không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 125 và không quá 40% qua được rây số 90.

2.3.4. Rây

Lưới rây có thể dệt bằng sợi kim loại hoặc sợi các vật liệu khác thích hợp và dệt thành những mắt vuông. Lưới của rây dùng để rây bột thuốc được phân loại bằng những con số, chúng biểu thị kích thước lỗ rây quy định tính bằng μm . Vật liệu để làm lưới rây không được tạo ra một phản ứng nào với những bột đem rây. Khi rây, tránh kéo dài thời gian vì sẽ làm tăng độ mịn của bột. Khi không dùng vào mục đích phân tích, có thể dùng rây có mắt tròn, có đường kính trong bằng 1,25 lần chiều rộng mắt vuông của rây có cỡ tương ứng.

Bảng 13.1. Cỡ rây (kim loại)

Số rây*	Cỡ mắt rây (mm)	Đường kính sợi dây (mm)
2000	2,000	0,900
1400	1,400	0,710
710	0,710	0,450
500	0,500	0,315
355	0,355	0,224
250	0,250	0,160
180	0,180	0,125
150	0,150	0,100
125	0,125	0,090
90	0,090	0,063
75	0,075	0,050
45	0,045	0,032

* Số rây biểu thị kích thước đo bằng μm của mắt rây.

Những quy định mắt rây bằng sợi kim loại chủ yếu được lựa chọn từ trong tiêu chuẩn ISO 565 – 1975.

Ghi chú: Đối với dược liệu có khi cần dùng các cỡ rây to hơn so với bảng cỡ rây trên, trong trường hợp này chỉ cần nêu rõ kích thước của cỡ mắt rây.

2.4. Độ đồng đều hàm lượng (PL 11.2, xem bài 12)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, phép thử này áp dụng cho thuốc bột để uống, để tiêm được trình bày trong các đơn vị đóng gói 1 liều, trong đó có các dược chất có

hàm lượng dưới 2 mg hoặc dưới 2% (kl/kl) so với khối lượng bột đóng gói trong 1 liều.

Phép thử đồng đều hàm lượng được tiến hành sau phép thử định lượng và hàm lượng được chất đã đạt trong giới hạn quy định.

Thủ độ đồng đều hàm lượng và đánh giá kết quả theo phương pháp 1 dành cho thuốc bột không dùng pha tiêm và phương pháp 2 dành cho thuốc bột pha tiêm của phụ lục 11.2 ĐĐVN IV.

2.5. Độ đồng đều khối lượng (PL 11.3, xem bài 12)

Những thuốc bột không quy định thử độ đồng đều hàm lượng thì phải thử độ đồng đều khối lượng. Nếu thuốc bột chứa nhiều hoạt chất, thì chỉ khi tất cả các được chất đã được thử độ đồng đều hàm lượng mới không thử độ đồng đều khối lượng.

Khi không có chỉ dẫn riêng, độ chênh lệch được tính theo tỷ lệ phần trăm so với khối lượng trung bình bột thuốc trong một đơn vị đóng gói.

Phép thử độ đồng đều khối lượng và đánh giá kết quả của thuốc bột đơn liều được thực hiện theo phương pháp 2, thuốc bột đa liều được thực hiện theo phương pháp 4 và thuốc bột pha tiêm được thực hiện theo phương pháp 3 của phụ lục 11.3 ĐĐVN IV (xem bài 20 kiểm nghiệm thuốc tiêm).

2.6. Định tính

Phần thuốc bột chứa trong gói phải cho những tính chất lý hoá đặc trưng của các thành phần hoạt chất chứa trong gói. Tiến hành theo quy định trong các chuyên luận riêng.

2.7. Định lượng (xem bài 12)

Tiến hành theo quy định trong các chuyên luận riêng.

Các hoạt chất chứa trong chế phẩm phải đạt hàm lượng theo quy định của phụ lục 11.1 ĐĐVN IV.

2.8. Giới hạn nhiễm khuẩn

Các thuốc bột có nguồn gốc được liệu, nếu không có chỉ dẫn trong chuyên luận riêng, phải đáp ứng yêu cầu thử giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6).

3. GHI NHÃN

Đối với thuốc bột trong một đơn vị đóng gói 1 liều phải ghi tên và hàm lượng được chất.

Thuốc bột đóng gói nhiều liều phải ghi tên, lượng được chất trên tổng khối lượng.

Trên nhãn phải ghi tên và lượng chất bảo quản chống vi khuẩn, hạn dùng, điều kiện bảo quản.

4. BẢO QUẢN

Thuốc bột phải được bảo quản trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát.

5. VÍ DỤ

5.1. Thuốc bột Sorbitoli

Pulveres Sorbitoli là thuốc bột chứa sorbitol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc bột” (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng sorbitol, $C_6H_{14}O_6$, từ 95,0% đến 105,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

– Tính chất: Bột trắng, vị ngọt.

– Định tính

A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Propanol – ethyl acetat – nước (70: 20: 10)

Dung dịch thử: Hoà tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hoà tan 50 mg sorbitol chuẩn trong nước và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 ml mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 17 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và phun dung dịch acid 4-aminobenzoic (TT). Để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh đến khi aceton bay hết. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 phút. Để nguội và phun dung dịch natri periodat 0,2% (TT), để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 phút.

Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính của dung dịch đối chiếu.

B. Hoà tan một lượng chế phẩm tương đương khoảng 7 g sorbitol trong 10 ml nước. Lấy 1 ml dung dịch này, thêm 2 ml dung dịch sắt (II) sulfat 8% (TT) và 1 ml dung dịch natri hydroxyd 20% (TT), dung dịch xuất hiện màu xanh lam chuyển dần sang xanh lục nhưng không được có tủa đục.

C. Dung dịch S: Hoà tan một lượng chế phẩm tương đương khoảng 1 g sorbitol trong 10 ml nước không có carbon dioxyd (TT).

Lấy 3 ml dung dịch pyrocatechol 10% (TT) mới pha, làm lạnh trong nước đá,

thêm 6 ml acid sulfuric (TT). Thêm 0,3 ml dung dịch S vào 3 ml hỗn hợp trên, đun nóng nhẹ 30 giây, có màu hồng xuất hiện.

– Độ mịn: Thuốc bột phải đạt yêu cầu bột rất mịn (Phụ lục 3.5).

– Mất khối lượng do làm khô: Không được quá 2% (Phụ lục 9.6).

(0,5 g, sấy chân không ở 80 °C, phospho pentoxyd, 3 giờ).

– Định lượng:

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương khoảng 0,4 g sorbitol vào bình định mức 100 ml, thêm nước đến định mức. Lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch trên vào bình nón 250 ml, thêm 20 ml dung dịch natri periodat 2,14% và 2 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), đun nóng trên cách thuỷ đúng 15 phút. Để nguội, thêm 3 g natri hydrocarbonat (TT) bằng cách thêm từng lượng nhỏ, thêm chính xác 25,0 ml dung dịch natri arsenit 0,1 M (CD), lắc đều và thêm 5 ml dung dịch kali iodid 20% (TT), để yên 15 phút. Chuẩn độ bằng dung dịch iod 0,1 N (CD) đến màu vàng.

Tiến hành song song với mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch iod 0,1 N (CD) tương đương với 1,822 mg $C_6H_{14}O_6$.

– Bảo quản: Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng thẩm thấu. Hàm lượng thường dùng 5 g.

5.2. Oresol

Thuốc bột uống bù dịch.

Chế phẩm là thuốc bột uống có chứa glucose hoặc glucose khan, natri clorid, kali clorid và natri citrat hoặc natri hydrocarbonat. Thuốc được hoà tan vào một thể tích nước theo yêu cầu, dùng để uống nhằm phòng ngừa và điều trị chứng mất nước do tiêu chảy, kể cả điều trị duy trì.

Chế phẩm có thể chứa các chất tạo mùi thích hợp và khi cần thiết có thể chứa một lượng tối thiểu tá dược trơn để thu được sản phẩm mong muốn.

* Công thức điều chế:

Công thức điều chế 1 gói chế phẩm để pha trong 1 lít nước như sau:

Thành phần	Khối lượng	
	ORS Hydrocarbonat (B)	ORS Citrat (C)
Natri clorid	3,5	3,5
Kali clorid	1,5	1,5
Natri citrat	0	2,9
Natri hydrocarbonat	2,5	0
Glucose khan	20,0	20,0
(hoặc glucose monohydrat)	22,0	22,0
Tổng số khối lượng	27,5 g (hoặc 29,5 g)	27,9 g (hoặc 29,9 g)

Glucose monohydrat có thể dùng khi natri hydrocarbonat đóng gói riêng.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

*** Yêu cầu về hàm lượng:**

Hàm lượng kali, natri, hydrocarbonat, clorid và citrat phải đạt từ 90,0 đến 110,0% so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng glucose khan $C_6H_{12}O_6$ hoặc glucose monohydrat $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ phải đạt từ 90,0 đến 110,0% so với lượng ghi trên nhãn.

*** Tính chất**

Bột trắng hay hơi ngà, khô rời không vón cục. Vị mặn hơi ngọt. Khi pha 1 gói thuốc trong 1 lít nước sẽ được dung dịch trong hầu như không màu.

*** Định tính**

A. Khi đun nóng chảy chế phẩm, ban đầu có màu vàng sau chuyển màu nâu, phồng lên và cháy với mùi đường cháy.

Hoà tan lượng thuốc trong một gói vào 250 ml nước, dung dịch thu được làm các phép thử sau:

B. Phải cho phản ứng B đặc trưng của muối natri (Phụ lục 8.1).

C. Phải cho phản ứng B đặc trưng của muối kali (Phụ lục 8.1).

D. Phải cho phản ứng A đặc trưng của clorid (Phụ lục 8.1).

E. Đối với chế phẩm chứa natri citrat, phải cho phản ứng đặc trưng của citrat (Phụ lục 8.1).

G. Đối với chế phẩm chứa natri hydrocarbonat, phải cho phản ứng đặc trưng của hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).

H. Đun sôi 1 ml dung dịch với 5 ml thuốc thử Fehling (TT) sẽ xuất hiện tủa đỏ gạch của đồng (I) oxyd.

*** pH (chỉ thử với loại chế phẩm có citrat)**

Hoà tan 1,4 g chế phẩm trong 50 ml nước, dung dịch thu được phải có pH 7,0 – 8,8 (Phụ lục 6.2).

*** Định lượng**

Định lượng glucose: Cân chính xác khoảng 8 g chế phẩm, hoà tan trong khoảng 60 ml nước, thêm 0,2 ml dung dịch amoniac 10% (TT), thêm nước vừa đủ 100,0 ml. Trộn đều, để yên 30 phút. Xác định góc quay cực α của dung dịch thu được trong ống dài 2 dm ở 25 °C. Tính lượng glucose khan $C_6H_{12}O_6$ trong mẫu thử (g) bằng cách nhân giá trị góc quay cực α với 0,9477.

Định lượng citrat: Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm, hoà tan trong 40 ml acid acetic khan (TT) bằng cách làm nóng nhẹ ở 50 °C, để nguội, chuẩn độ trong

môi trường khan (Phụ lục 10.6) bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) với chỉ thị là dung dịch 1-naphtol benzein 0,2% trong acid acetic khan (TT). Song song làm mẫu trắng.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 6,303 mg citrat ($C_6H_5O_7$).

Định lượng clorid: Hút 25,0 ml dung dịch A ở phần định lượng kali, thêm khoảng 20 ml nước. Định lượng bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) với chỉ thị là dung dịch kali cromat 5% (CT).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) tương đương với 3,545 mg clorid (Cl^-).

1 g natri clorid hoặc 1 g kali clorid tương đương với 0,6066 g hoặc 0,4765 g Cl^- .

Định lượng hydrocarbonat: Cân chính xác khoảng 2 g chế phẩm nếu đóng chung, hoặc 0,15 g natri hydrocarbonat nếu để riêng gói. Hoà tan trong 70 ml nước, định lượng bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CD) với chỉ thị là dung dịch da cam methyl (CT).

1 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CD) tương đương với 6,101 mg hydrocarbonat (HCO_3). 1 g natri hydrocarbonat tương đương với 0,7263 g HCO_3 .

Định lượng natri: Phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch chuẩn gốc natri 1000 $\mu g/ml$.

Dung dịch kali clorid 4%: Hoà tan 4 g kali clorid (TT) trong nước trao đổi ion thành 100 ml. Chuẩn bị dãy chuẩn natri:

Pha loãng 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc natri 1000 $\mu g/ml$ thành 100 ml bằng nước trao đổi ion để được dung dịch natri có nồng độ 100 $\mu g/ml$.

Tiến hành pha dãy chuẩn natri có các nồng độ 2,0; 4,0; 6,0 và 8,0 $\mu g/ml$ theo bảng sau:

Nồng độ chuẩn Na (mg/ml)	Dung dịch chuẩn Na 100 mg/ml (ml)	Dung dịch KCl 4%(ml)	Nước trao đổi ion vừa đủ (ml)
0 (Trắng)	0	10	100
2,0	2,0	10	100
4,0	4,0	10	100
6,0	6,0	10	100
8,0	8,0	10	100

Chuẩn bị dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 10 g chế phẩm vào bình định mức 500 ml, thêm 300 ml nước trao đổi ion, lắc để hoà tan, thêm nước trao

đổi ion đến định mức, lắc đều (dung dịch A). Pha loãng dung dịch A từng bước bằng nước trao đổi ion để thu được dung dịch thử natri có nồng độ khoảng 4 µg/ml, thêm dung dịch KCl 4% vào dung dịch cuối với tỷ lệ 1/10.

Tiến hành: Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng natri, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen – không khí nén. Tiến hành đo độ hấp thụ nguyên tử của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại vạch phổ cực đại của natri 589,0 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử lập đường chuẩn thực nghiệm biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ vào nồng độ natri và tính toán nồng độ natri trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.

Định lượng kali: Phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch natri clorid 4%: Hoà tan 4 g natri clorid (TT) trong nước trao đổi ion thành 100 ml.

Dung dịch chuẩn gốc kali 1000 µg/ml.

Chuẩn bị dãy chuẩn kali:

Pha loãng 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc kali 1000 µg/ml thành 100 ml bằng nước trao đổi ion để được dung dịch kali có nồng độ 100 µg/ml.

Tiến hành pha dãy chuẩn kali có các nồng độ 1,0; 2,0; 3,0 và 4,0 µg/ml theo bảng sau:

Nồng độ chuẩn K (mg/ml)	Dung dịch chuẩn K 100 mg/ml (ml)	Dung dịch NaCl 4%(ml)	Nước cất vừa đủ (ml)
0 (Trắng)	0	10	100
1,0	1,0	10	100
2,0	2,0	10	100
3,0	3,0	10	100
4,0	4,0	10	100

Chuẩn bị dung dịch thử: Pha loãng dung dịch A trong phần định lượng natri từng bước bằng nước trao đổi ion để thu được dung dịch thử kali có nồng độ khoảng 2 µg/ml, thêm dung dịch NaCl 4% vào dung dịch cuối với tỷ lệ 1/10.

Tiến hành: Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng kali, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen – không khí nén. Tiến hành đo độ hấp thụ nguyên tử của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại vạch phổ

cực đại của kali 776,5 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử lập đường chuẩn thực nghiệm biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ vào nồng độ kali và tính toán nồng độ kali trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.

*** Bảo quản:**

Chế phẩm đóng gói trong bao kín tránh ẩm, tốt nhất là trong bao giấy nhôm. Nên đóng gói thành liều đơn hoặc liều dùng trong một ngày.

Chế phẩm được bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C.

*** Loại thuốc:**

Bù nước và điện giải.

B. KIỂM NGHIỆM THUỐC CỐM (PL 1.8)

1. ĐỊNH NGHĨA

Thuốc cốm hay thuốc hạt là dạng thuốc rắn có dạng hạt nhỏ xộp hay sợi ngắn xộp, thường dùng để uống với một ít nước hay một chất lỏng thích hợp, hoặc pha thành dung dịch, hỗn dịch hay sirô. Thuốc cốm chứa một hoặc nhiều dược chất, ngoài ra có thêm các tá dược như tá dược độn, tá dược dính, tá dược điều hương vị, tá dược màu.

2. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG

2.1. Hình thức

Thuốc cốm phải khô, đồng đều về kích thước hạt, không có hiện tượng hút ẩm, không bị mềm và biến màu.

2.2. Độ ẩm

Xác định nước trong thuốc cốm nói chung theo phương pháp “Xác định mất khối lượng do làm khô” (Phụ lục 9.6), trong các thuốc cốm chứa tinh dầu theo phương pháp “Cắt với dung môi” (Phụ lục 12.13).

Các thuốc cốm có độ ẩm không quá 5,0%, trừ các chỉ dẫn khác.

2.3. Độ đồng đều khối lượng (xem bài 12)

Thuốc cốm không quy định thử độ đồng đều hàm lượng thì phải thử độ đồng đều khối lượng.

Phép thử độ đồng đều khối lượng và đánh giá kết quả của thuốc cốm (không bao, đơn liều) được thực hiện theo phương pháp 2, của thuốc cốm (đa liều) được thực hiện theo phương pháp 4 của phụ lục 11.3 ĐXVN IV.

2.4. Độ đồng đều hàm lượng (xem bài 12)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, phép thử này áp dụng cho các thuốc cốm đóng gói một liều, có chứa một hoặc nhiều dược chất, trong đó có các dược chất có hàm lượng dưới 2 mg hoặc dưới 2% (kl/kl) so với khối lượng cốm trong 1 liều

Thử độ đồng đều hàm lượng và đánh giá kết quả theo phương pháp 1 dành cho thuốc cốm của phụ lục 11.2 ĐĐVN IV.

2.5. Định tính

Theo chuyên luận riêng.

2.6. Định lượng (xem bài 12)

Tiến hành theo quy định trong các chuyên luận riêng.

Các hoạt chất chứa trong chế phẩm phải đạt hàm lượng theo quy định của phụ lục 11.1 ĐĐVN IV.

2.7. Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo chuyên luận riêng.

2.8. Bảo quản

Thuốc cốm phải được bảo quản trong các đồ đựng kín, đóng từng liều hoặc nhiều liều, có nhãn đúng quy định. Để nơi khô mát.

3. CỐM SỦI BỌT

Cốm sủi bọt thường chứa tá dược sủi bọt gồm các acid hữu cơ và muối carbonat hoặc hydrocarbonat, phản ứng khi có nước để giải phóng khí carbon dioxyd. Cốm được hoà tan hoặc phân tán trong nước trước khi dùng.

Cốm sủi bọt phải đáp ứng các yêu cầu chất lượng chung của thuốc cốm, ngoài ra phải đạt yêu cầu về độ rã như sau:

Cho một lượng cốm đóng gói trong một đơn vị phân liều vào cốc chứa 200 ml nước ở 15 – 25 °C, phải có nhiều bọt khí bay ra. Cốm được coi là rã hết nếu hoà tan hoặc phân tán hết trong nước. Thử với 6 liều, chế phẩm đạt yêu cầu phép thử nếu mỗi liều rã trong vòng 5 phút, trừ khi có các chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng.

Từ khoá

Thuốc rắn; Thuốc bột; Độ ẩm; Độ mịn; Cỡ rây; Cỡ bột; Bột thô; Bột nửa thô; Bột nửa mịn; Bột mịn; Bột rất mịn; Độ đồng đều hàm lượng; Độ đồng đều khối lượng.

Thuốc cốm; Độ ẩm; Độ đồng đều khối lượng; Độ đồng đều hàm lượng; Độ rã.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Độ mịn của thuốc bột được xác định bằng:
 - A. Rây số 2000.
 - B. Máy đo kích thước hạt.
 - C. Kính hiển vi xác định cỡ hạt.
 - D. Cỡ rây theo quy định, hoặc qua 1 rây hoặc qua 2 rây.
2. Khi quy định dùng ...(A)... để xác định cỡ bột thì không được có ...(B)... khối lượng thuốc bột qua được cỡ rây đó.
 - A. (A): một rây, (B): dưới 40%.
 - B. (A): hai rây, (B): trên 97%.
 - C. (A): một rây, (B): dưới 97%.
 - D. (A): một rây, (B): dưới 95%.
3. Khi quy định dùng ...(1)... để xác định cỡ bột thì không được có ...(2)... khối lượng thuốc bột qua rây có số rây cao hơn và không được... (3).... khối lượng thuốc bột qua rây có số rây thấp hơn.
 - A. (1): một rây, (2): dưới 97%, (3): quá 40%.
 - B. (1): hai rây, (2): dưới 97%, (3): trên 40%.
 - C. (1): hai rây, (2): dưới 95%, (3): quá 40%.
 - D. (1): hai rây, (2): dưới 40%, (3): quá 95%
4. Để quy định các cỡ bột, người ta dùng những ký hiệu sau đây:
 - A. bột rất thô; bột nửa thô; bột nửa mịn; bột mịn; bột rất mịn.
 - B. bột thô; bột nửa thô; bột nửa mịn; bột mịn; bột rất mịn.
 - C. bột thô; bột hơi thô; bột nửa mịn; bột mịn; bột rất mịn.
 - D. bột thô; bột nửa thô; bột hơi mịn; bột mịn; bột siêu mịn.
5. Kích cỡ rây dùng cho xác định độ mịn của bột nửa thô:
 - A. 125, 125/90.
 - B. 355, 355/180.
 - C. 710, 710/250.
 - D. 1400, 1400/355.
6. Các loại thuốc bột không được chứa hàm lượng nước quá trừ chỉ dẫn khác.
 - A. 9%.
 - B. 4,9%.

- C. 1,9%.
- D. 2,9%.
7. Kiểm nghiệm chất lượng thuốc bột gồm các chỉ tiêu:
- Tính chất, độ ẩm, độ mịn, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, độ đồng đều hàm lượng (quy định riêng).
 - Tính chất, độ ẩm, độ mịn, định tính, định lượng, độ đồng đều khối lượng, độ đồng đều hàm lượng (quy định riêng), pH, giới hạn nhiễm khuẩn.
 - Tính chất, độ ẩm, độ mịn, định tính, định lượng, độ đồng đều khối lượng, độ đồng đều hàm lượng (quy định riêng), độ trong, giới hạn nhiễm khuẩn.
 - Tính chất, độ ẩm, độ mịn, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, độ đồng đều hàm lượng (quy định riêng), giới hạn nhiễm khuẩn (quy định với bột được liệu).
8. Kiểm nghiệm độ đồng đều khối lượng thuốc bột, thuốc cốm:
- Rửa bao bì bằng nước cất tinh khiết, sấy khô.
 - Rửa bao bì bằng dung môi hữu cơ (ether hay acetone).
 - Lau sạch bao bì bằng bông gòn.
 - Rửa bao bì bằng nước cất tinh khiết.
9. Trong độ đồng đều khối lượng, giới hạn sai số khối lượng của thuốc bột đa liều là:
- $\pm 15\%$ so với khối lượng ghi trên nhãn.
 - $\pm 12\%$ so với khối lượng ghi trên nhãn.
 - Sai số cho phép tùy theo khối lượng ghi trên nhãn.
 - $\pm 15\%$ so với khối lượng trung bình.
10. Trong đánh giá chỉ tiêu độ đồng đều khối lượng của thuốc bột, thuốc cốm:
- Đạt, nếu không có đơn vị thử nào có khối lượng lệch ra ngoài quy định.
 - Đạt, nếu có 1 đơn vị trong số 5 đơn vị thử có khối lượng lệch ra ngoài quy định.
 - Không đạt, nếu có 1 đơn vị trong số 5 đơn vị thử có khối lượng lệch ra ngoài quy định, và lần thử lại với 5 đơn vị khác có quá 1 đơn vị không đạt.
 - Đạt, nếu không có đơn vị thử nào trong số 5 đơn vị đóng gói có khối lượng lệch ra ngoài quy định.
11. Các loại thuốc cốm không được chứa hàm lượng nước quá.... trừ chỉ dẫn khác.
- 9%.
 - 10%.
 - 12%.
 - 5%.

12. Kiểm nghiệm chất lượng thuốc cốm gồm các chỉ tiêu:
- A. Tính chất, độ ẩm, độ mịn, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, độ đồng đều hàm lượng (quy định riêng).
 - B. Hình thức, độ ẩm, độ đồng đều khối lượng, độ đồng đều hàm lượng (quy định riêng), định tính, định lượng, độ rã, các yêu cầu chất lượng khác (nếu có).
 - C. Tính chất, độ ẩm, độ mịn, định tính, định lượng, độ đồng đều khối lượng, độ đồng đều hàm lượng (quy định riêng), độ trong, giới hạn nhiễm khuẩn.
 - D. Hình thức, độ ẩm, độ mịn, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, độ đồng đều hàm lượng (quy định riêng), giới hạn nhiễm khuẩn.
13. Số lượng mẫu để thử độ đồng đều khối lượng thuốc cốm không bao, đơn liều:
- A. 5.
 - B. 10.
 - C. 15.
 - D. 20.
14. Giới hạn sai số khối lượng của thuốc cốm không bao đơn liều là:
- A. $\pm 15\%$ so với khối lượng ghi trên nhãn.
 - B. $\pm 12\%$ so với khối lượng ghi trên nhãn.
 - C. Sai số cho phép tùy theo khối lượng trung bình.
 - D. $\pm 15\%$ so với khối lượng trung bình.
15. Số lượng mẫu để thử độ đồng đều khối lượng thuốc cốm đa liều:
- A. 5.
 - B. 10.
 - C. 15.
 - D. 20.
16. Giới hạn sai số khối lượng của thuốc cốm đa liều là:
- A. $\pm 5\%$ so với khối lượng ghi trên nhãn.
 - B. $\pm 12\%$ so với khối lượng ghi trên nhãn.
 - C. Sai số cho phép tùy theo khối lượng trung bình.
 - D. $\pm 5\%$ so với khối lượng trung bình.
17. Trong đánh giá chỉ tiêu độ đồng đều khối lượng của thuốc cốm đa liều:
- A. Đạt, nếu không có đơn vị thử nào có khối lượng lệch ra ngoài quy định.
 - B. Đạt, nếu có 1 đơn vị trong số 20 đơn vị thử có khối lượng lệch ra ngoài quy định.

- C. Không đạt, nếu có 1 đơn vị trong số 5 đơn vị thử có khối lượng lệch ra ngoài quy định, và lần thử lại với 5 đơn vị khác không có đơn vị nào có khối lượng nằm ngoài giới hạn.
- D. Đạt, nếu không có đơn vị thử nào trong số 5 đơn vị đóng gói có khối lượng lệch ra ngoài quy định.
18. Dược điển Việt Nam IV quy định thử chỉ tiêu độ rắn thuốc cốm với:
- A. Môi trường acid HCl 0,1 N thời gian rắn không quá 60 phút, môi trường đệm phosphat pH = 6,8 thời gian rắn 30 phút.
- B. Môi trường HCl 0,1 N, thời gian rắn 150 phút, môi trường đệm phosphat pH = 6,8 thời gian rắn 30 phút.
- C. 200 ml nước ở 15 – 25 °C, thời gian rắn không quá 5 phút.
- D. Môi trường acid HCl 1N, không rắn trong 120 phút, môi trường đệm phosphat pH = 6,8 không rắn trong 60 phút.
19. Trong đánh giá chỉ tiêu độ đồng đều khối lượng của thuốc cốm không bao, đơn liều:
- A. Đạt, nếu không có đơn vị thử nào có khối lượng lệch ra ngoài quy định.
- B. Đạt, nếu có 2 đơn vị trong số 20 đơn vị thử có khối lượng lệch ra ngoài quy định.
- C. Không đạt, nếu có 1 đơn vị trong số 5 đơn vị thử có khối lượng lệch ra ngoài quy định, và lần thử lại với 5 đơn vị khác có quá 1 đơn vị không đạt.
- D. Đạt, nếu có 2 đơn vị trong số 20 đơn vị thử có khối lượng lệch ra ngoài giới hạn chênh lệch so với khối lượng trung bình và không được có đơn vị nào có khối lượng vượt gấp đôi giới hạn đó.

KIỂM NGHIỆM VIÊN NANG (PL 1.13)

MỤC TIÊU

1. Phân biệt được các loại thuốc viên nang.
2. Trình bày được các chỉ tiêu kỹ thuật cho từng loại thuốc viên nang.
3. Phân tích được tính thích hợp của từng loại chỉ tiêu đối với các dạng thuốc viên nang.
4. Nêu một vài ví dụ về viên nang hiện đang có trên thị trường với chỉ tiêu kỹ thuật của chúng.

1. ĐỊNH NGHĨA

Thuốc nang là dạng thuốc uống chứa một hay nhiều dược chất trong vỏ nang với nhiều hình dạng và kích thước khác nhau.

Vỏ nang được làm chủ yếu từ gelatin hoặc polyme như HPMC. Ngoài ra trong vỏ nang còn chứa các tá dược khác như chất hoá dẻo, chất màu, chất bảo quản. Trên bề mặt của vỏ nang có thể có in chữ hay ký hiệu riêng của nhà sản xuất. Thuốc chứa trong nang có thể là dạng rắn (bột, cốm, pellet) hay lỏng, nửa rắn (hỗn dịch, nhũ tương, bột nhão). Chúng có thể gồm một hay nhiều hoạt chất, có thể có hay không có tá dược (như dung môi, chất làm trơn, chất pha loãng). Tuy nhiên, chất bên trong phải không được làm hư vỏ nang bên ngoài – không làm tan gelatin. Nhưng vỏ nang phải giải phóng hoạt chất chứa trong nó khi bị dịch tiêu hoá tác động.

Các dạng nang khác nhau như nang đặt vào hốc tự nhiên của cơ thể, nang nhện (cachets) làm bằng tinh bột không thuộc chuyên luận này.

Viên nang thường dùng để uống, đôi khi viên nang còn được dùng đặt trực tràng, âm đạo.

Theo thể chất viên nang được chia thành hai loại: nang cứng và nang mềm. Hiện nay viên nang có một dạng thứ ba là vi nang. Các vi nang được đóng thành nang cứng.

2. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG

2.1. Tính chất

- Hình dạng: thường viên hình trụ dài hai đầu tròn (dạng nhộng) đối với viên nang cứng – hoặc hình tròn, hình giọt nước, hình trứng với viên nang mềm.
- Kích thước: tùy theo cỡ nang.
- Màu sắc, mùi vị: tùy theo nhà sản xuất và hoạt chất đựng trong nang.

2.2. Độ đồng đều khối lượng (xem bài 12)

Nếu thuốc nang chứa nhiều dược chất, thì chỉ khi tất cả các dược chất đã được thử độ đồng đều hàm lượng mới không thử độ đồng đều khối lượng.

Phép thử độ đồng đều khối lượng và đánh giá kết quả của thuốc nang được thực hiện theo phương pháp 2 của phụ lục 11.3 ĐCVN IV.

2.3. Độ hoà tan (PL 11.4)

Các thuốc nang có yêu cầu thử độ hoà tan sẽ có quy định cụ thể trong chuyên luận riêng. Không yêu cầu thử độ rã đối với thuốc nang đã thử độ hoà tan.

2.4. Độ rã (PL 11.6)

Thời gian tan rã của viên nang không quá 30 phút trong nước cất trừ trường hợp có chỉ dẫn riêng. Với nang cứng tiến hành thử độ rã như đối với viên nén (Phụ lục 11.6 ĐCVN IV). Nếu nang nổi lên thì dùng đĩa nhựa (c) đặt lên trên. Viên nang tan rã hoàn toàn được xác định là trạng thái hoạt chất rã hoàn toàn trong môi trường có thể có các mảnh không tan của vỏ nang là một khối mềm có hình dạng không xác định còn ở trên lưới giỏ. Nếu thử trong môi trường nước không đạt, thay nước bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (TT) hoặc dịch dạ dày giả (TT).

2.5. Độ đồng đều hàm lượng (xem bài 12)

Thử độ đồng đều hàm lượng và đánh giá kết quả theo phương pháp 1 dành cho thuốc nang của phụ lục 11.2 ĐCVN IV.

Nếu không có chỉ dẫn khác, chỉ tiêu này áp dụng cho các nang chứa một hay nhiều hoạt chất, mà mỗi hoạt chất chứa trong nang có hàm lượng ít hơn 2 mg hoặc ít hơn 2% (k/k) so với khối lượng thuốc trong 1 nang. Đối với nang có từ 2 dược chất trở lên, chỉ thử độ đồng đều hàm lượng với thành phần nào có hàm lượng nhỏ như quy định ở trên. Yêu cầu này không áp dụng đối với các nang chứa nhiều vitamin và các nguyên tố vi lượng.

- Chỉ thử độ đồng đều hàm lượng khi chế phẩm đã đạt yêu cầu về định lượng.

– Các chế phẩm đã thử về độ đồng đều về hàm lượng của tất cả các được chất thì không cần phải thử về độ đồng đều về khối lượng.

2.6. Định tính

Phần chứa trong nang phải cho những tính chất lý hoá đặc trưng của các thành phần hoạt chất chứa trong nang. Tiến hành theo quy định trong các chuyên luận riêng.

2.7. Định lượng (xem bài 12)

Tiến hành theo quy định trong các chuyên luận riêng, hàm lượng của từng hoạt chất có trong viên phải nằm trong giới hạn cho phép của phụ lục 11.1 ĐBVN IV.

Ví dụ:

Nang ampicillin có hàm lượng từ 90 – 110% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Nang omeprazol có hàm lượng từ 90 – 110% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Nang paracetamol có hàm lượng từ 95 – 105% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Nang mềm vitamin A và D có hàm lượng từ 90 – 120% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Nang rifampicin có hàm lượng từ 92,5 – 107,5% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Nang piracetam có hàm lượng từ 93 – 107% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

3. CÁC YÊU CẦU KỸ THUẬT KHÁC

Theo quy định trong chuyên luận riêng. Một số chuyên luận quy định thêm chỉ tiêu “tạp chất”.

4. CÁC DẠNG VIÊN NANG

4.1. Viên nang cứng (Hard Capsules)

Viên nang cứng là viên nang mà vỏ nang bao gồm hai nửa hình trụ là thân nang và nắp nang, một đầu kín tròn một đầu hở. Các hoạt chất đựng trong nang thường ở thể rắn. Nắp nang phải đẩy khít vào thân nang và không được phép hở.

Việc kiểm tra độ kín của nang có thể được tiến hành bằng các phương pháp thích hợp.

4.2. Viên nang mềm

Vỏ của viên nang mềm dày hơn vỏ của viên nang cứng. Viên nang mềm là một khối và có nhiều hình dạng khác nhau (hình cầu, hình trái xoan).

Vỏ nang thường được hình thành, được làm đầy và được hàn kín trong cùng

một quy trình sản xuất ra thuốc (khác với vỏ nang cứng được làm sẵn). Trong một số trường hợp vỏ nang được dùng ngay tức khắc cũng được chế trước rồi dùng để đóng thuốc ngay.

Vỏ nang có thể chứa các hoạt chất. Chất lỏng được đóng nang trực tiếp. Các chất rắn thông thường được hoà tan hay phân tán trong các chất dẫn thích hợp để cho một dung dịch hay hỗn dịch có thể chất như bột nhão. Sự khuếch tán của hoạt chất vào vỏ nang có thể xảy ra tùy theo bản chất của các chất và bề mặt tiếp xúc.

Viên nang mềm tuân theo các yêu cầu chất lượng chung của viên nang. Trong trường hợp phải xác định độ đồng nhất hàm lượng thì không cần tiến hành kiểm tra độ đồng nhất khối lượng.

4.3. Viên nang tan trong ruột

Viên nang tan trong ruột có thể là nang cứng hoặc nang mềm được điều chế như thế nào đó để vỏ nang bền vững trong dịch dạ dày nhưng phải rã trong dịch ruột và giải phóng hoạt chất.

Viên nang tan trong ruột tuân theo các yêu cầu chất lượng của viên nang nói chung, riêng đối với yêu cầu thủ độ rã có quy định thêm như sau:

- Tiến hành thử với môi trường HCl 0,1 M và bằng máy thử độ rã. Yêu cầu: sau 2 giờ không có một nang nào thể hiện sự tan rã hoặc vỡ cho phép hoạt chất giải phóng ra.

- Tiến hành thử với môi trường là dung dịch đệm phosphat có pH = 6,8 cho chạy máy 60 phút. Các viên phải tan rã hết hay còn lại các mảnh không tan hoặc khối mềm của vỏ không thấm nước. Chế phẩm đạt yêu cầu về độ rã khi cả 6 viên thử đều tan rã hết.

4.4. Viên nang cải biến giải phóng hoạt chất

Viên nang cải biến là viên nang cứng hay viên nang mềm trong đó lượng hoạt chất (ví dụ hoạt chất không bị tác động bởi dịch vị) hay vỏ nang hoặc cả hai có chứa các chất phụ gia hay được điều chế bằng một quá trình đặc biệt nhằm mục đích cải biến tốc độ và vị trí mà từ đó hoạt chất được giải phóng. Viên nang dạng này cũng tuân theo các yêu cầu chất lượng chung của viên nang và cần kiểm tra về độ giải phóng hoạt chất (thay cho độ hoà tan).

Nhãn cần ghi rõ:

- Tên thuốc, số lô, số đăng ký, nơi sản xuất.
- Lượng hoạt chất có chứa trong mỗi nang.
- Hạn dùng.
- Điều kiện bảo quản.

4.5. Vi nang

Định nghĩa: vi nang là các tiểu phân kết tụ hình cầu hoặc không xác định, thành phần gồm: dược chất (hoặc dược chất và tá dược) được bao trong màng polymer thiên nhiên hoặc tổng hợp; có kích thước khoảng 1 – 5000 μm (trung bình 100 – 2000 μm).

Dược chất trong vi nang có thể ở dạng rắn (bột), lỏng (nhũ dịch, tinh dầu, ...), hay khí. Từ vi nang chế tạo thành các chế phẩm với nhiều dạng khác nhau như hỗn dịch thuốc, thuốc cốm, thuốc bột, viên nén viên nang, ...

Ví dụ: viên nang cứng vitamin A, retinol được làm thành các vi nang. Sau đó các vi nang được đóng vào một nang cứng khác.

Các ưu điểm của vi nang:

- Giúp phối hợp những hoạt chất có tương kỵ mà không thể trộn lẫn trực tiếp với nhau.
- Giúp trộn đều những hoạt chất không thể trộn lẫn với nhau hay tương kỵ với nhau.
- Tăng độ ổn định của hoạt chất do lớp bao vi nang hạn chế những điều kiện bất lợi tác động vào hoạt chất.
- Che giấu được mùi vị khó chịu của hoạt chất.
- Chuyển dạng bào chế từ lỏng sang rắn giúp cho chế phẩm dễ sử dụng và dễ bảo quản.

5. VÍ DỤ TIÊU CHUẨN KỸ THUẬT MỘT SỐ VIÊN NANG

5.1. Nang mềm vitamin E (Molles capsulae Vitamini E)

Là nang mềm chứa một trong các dạng vitamin E: d- hoặc dl-alpha tocopherol ($\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2$); d- hoặc dl-alpha tocopheryl acetat ($\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_3$).

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng vitamin E, từ 95,0 đến 120,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Tính chất: Nang mềm, màu đồng nhất, bên trong đựng dầu trong suốt, không có bọt khí.

* *Định tính*

Dùng dịch thử cho alpha tocopheryl acetat (Dùng dụng cụ thủy tinh màu tránh ánh sáng):

Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 220 mg d- hoặc dl-alpha tocopheryl acetat vào bình nón có nút mài 150 ml, cho vào 25 ml ethanol (TT) để hoà tan. Thêm 20 ml hỗn hợp gồm acid sulfuric (TT) và ethanol

(TT) (1: 7) và đun hồi lưu trong 3 giờ trong điều kiện tránh ánh sáng. Làm nguội, chuyển vào bình định mức 200 ml rồi pha loãng bằng hỗn hợp gồm acid sulfuric (TT) và ethanol (TT) (1: 72) vừa đủ đến vạch và trộn đều.

A. Chuẩn bị dung dịch chứa một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 10 mg alpha tocopherol trong 10 ml ethanol (TT) hoặc dùng 10 ml dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat, vừa lắc vừa thêm 2 ml acid nitric (TT), đun nóng khoảng 75 °C trong 15 phút sẽ xuất hiện màu đỏ sáng hoặc cam.

B. Chuẩn bị dung dịch chứa một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 100 mg alpha tocopherol trong 50 ml ether (TT), hoặc lấy 100 ml dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat. Cho vào bình gạn và thêm 200 ml nước. Chiết lần đầu với 75 ml, rồi với 25 ml ether (TT), gộp dịch chiết ether vào một bình gạn khác. Thêm 20 ml dung dịch kali fericyanid 10% pha trong dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT) và lắc 3 phút. Rửa lớp dịch ether 4 lần, mỗi lần với 50 ml nước, bỏ nước rửa và làm khan dịch chiết ether bằng natri sulfat khan (TT). Bốc hơi dịch ether trên cách thủy ở áp suất giảm hoặc trong bầu khí nitơ cho đến khi còn khoảng 7 – 8 ml rồi ngừng cung cấp nhiệt và để ether bốc hơi trong không khí đến khi thu được cần. Lập tức hoà tan cần trong 5 ml isooctan (TT) và tiến hành xác định góc quay cực (Phụ lục 6.4). Tính góc quay cực riêng với C là nồng độ (%) tocopherol trong dung dịch đem thử được xác định từ phần định lượng. Dạng đồng phân d- có góc quay cực riêng không nhỏ hơn +24°, dạng dl- có góc quay cực riêng bằng 0.

C. Trên sắc ký đồ ở phần định lượng, thời gian lưu của pic chính của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính của dung dịch chuẩn.

** Định lượng*

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol – nước (49: 1).

Dung dịch thử: Cân và xác định chính xác khối lượng của 20 viên nang. Dùng một dao nhọn hay phương tiện khác mở các nang ra sao cho không bị thất thoát các mảnh vỏ nang. Chuyển toàn bộ lượng thuốc trong nang vào cốc có mỏ 100 ml. Rửa vỏ nang bằng ether ethylic (TT) hoặc n-hexan (TT), làm khô vỏ nang dưới dòng khí nóng cho tới khi không còn ngửi thấy mùi dung môi, để nguội trong bình hút ẩm. Cân và xác định chính xác khối lượng của 20 vỏ nang, tính khối lượng trung bình thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương đương khoảng 50 mg vitamin E vào bình định mức 50 ml, thêm ethanol (TT) vừa đủ, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg vitamin E chuẩn [alpha tocopherol ($C_{29}H_{50}O_2$) hoặc alpha tocopheryl acetat ($C_{31}H_{52}O_3$)] vào bình định mức 50 ml, thêm ethanol (TT) vừa đủ, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Hoà tan 50 mg alpha tocopherol chuẩn và 50 mg alpha tocopheryl acetat chuẩn trong 50 ml ethanol (TT).

** Điều kiện sắc ký:*

Cột thép không gỉ (15 đến 30 cm x 4 mm) nhồi pha tĩnh C (5 hoặc 10 μ m); Thể tích tiêm: 20 μ l; Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 284 nm; Tốc độ dòng: 1 – 2 ml/phút.

** Cách tiến hành*

Thử khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký:

Tiêm dung dịch phân giải: Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic alpha tocopherol và alpha tocopheryl acetat không nhỏ hơn 2,6.

Tiêm dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic giữa các lần tiêm nhắc lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 0,8%.

Tiêm dung dịch thử: Tính hàm lượng vitamin E theo diện tích pic chính của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng vitamin E trong dung dịch chuẩn.

Hoạt lực của vitamin E được tính theo đơn vị USP.

1 mg dl-alpha tocopherol = 1,1 đơn vị USP vitamin E.

1 mg dl-alpha tocopheryl acetat = 1 đơn vị USP vitamin E.

1 mg d-alpha tocopherol = 1,49 đơn vị USP vitamin E.

1 mg d-alpha tocopheryl acetat = 1,36 đơn vị USP vitamin E.

Bảo quản đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc vitamin.

Hàm lượng thường dùng 100 UI, 400 UI.

5.2. Viên nang amoxicillin (Capsulae Amoxicillini)

Là nang cứng chứa amoxicillin trihydrat. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong phụ lục "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amoxicillin trihydrat $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ từ 90,0% đến 110,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Tính chất: nang cứng, bột thuốc bên trong màu trắng ngà, không mùi hay gần như không mùi, mặt nang nhẵn bóng, không méo mó.

Độ rã: Thử theo phụ lục 11.6. Dùng nước làm môi trường thử. Nếu nang nổi lên cho đĩa vào mỗi ống thử. Thời gian rã của viên nang amoxicillin không được quá 30 phút. Nếu viên không đáp ứng được yêu cầu thì thử lại với 6 viên khác, nhưng thay nước bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (TT) hay dịch dạ dày giả (TT). Chế phẩm đạt yêu cầu nếu 6 viên đều rã hết.

Định tính:

1. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4); Bản mỏng silica gel G; Dung môi khai triển: Aceton – nước – toluen – acid acetic băng (65:10:10: 2,5).

Dung dịch thử: lắc một lượng bột chế phẩm tương ứng với 100 mg amoxicillin trong 20 ml hỗn hợp gồm acetone – dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (4:1), lọc.

Dung dịch đối chiếu: pha amoxicillin trihydrat chuẩn trong hỗn hợp gồm acetone – dung dịch acid clohydric 0,1 M (4:1) để được dung dịch chứa 0,5% amoxicillin.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô nhiệt độ phòng. Phun dung dịch ninhydrin 0,3% trong ethanol (TT), rồi sấy 90 °C trong 15 phút. Quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn phải giống nhau về màu sắc và giá trị R_f .

2. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần định lượng phải tương ứng với thời gian lưu của pic của dung dịch chuẩn.

Nước: Không được quá 14,5% thử theo Phụ lục 10.3. Dùng khoảng 0,100 g bột thuốc.

Độ hoà tan (Phụ lục 11.4).

Môi trường hoà tan: 900 ml nước; Thiết bị: kiểu giỏ quay; Tốc độ quay: 100 vòng/phút.

Thời gian: 60 phút.

Cách tiến hành: Lấy một lượng dung dịch môi trường sau khi hoà tan, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 272 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. So sánh với dung dịch amoxicillin trihydrat chuẩn trong nước có nồng độ tương đương. Tính hàm lượng của amoxicillin.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80,0% lượng amoxicillin, $C_{15}H_{19}N_3O_6S$, so với lượng ghi trên nhãn được hoà tan trong 60 phút.

Định lượng

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hoà tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong 2000 ml nước, điều chỉnh tới pH = $5,0 \pm 0,1$ với dung dịch kali hydroxyd 45%.

Pha động: Hỗn hợp dung dịch A và acetonitril (TT) tỷ lệ (96: 4). Điều chỉnh tỷ lệ acetonitril để đạt điều kiện sắc ký yêu cầu (nếu cần).

Dung dịch chuẩn: Pha amoxicillin trihydrat chuẩn trong dung dịch A để có nồng độ amoxicillin chính xác khoảng 1,2 mg/ml (chỉ dùng trong vòng 6 giờ).

Dung dịch thử: Cân thuốc trong từng nang của 20 nang, tính khối lượng trung bình, trộn đều, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,200 g amoxicillin, pha trong dung dịch A vừa đủ 200,0 ml;

lắc siêu âm để hoà tan và lọc qua màng lọc không quá 1 μm (chỉ dùng trong vòng 6 giờ).

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (25 cm x 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 đến 10 μm); Tốc độ dòng: 1,5 ml/phút; Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm; Thể tích tiêm: 10 μl .

Cách tiến hành:

Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch chuẩn, hệ số dung lượng phải nằm trong khoảng 1,1 đến 2,8. Số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1700; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không lớn hơn 2,0%.

Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng amoxicillin, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, trong nang từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, và hàm lượng $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ trong amoxicillin trihydrat chuẩn.

Bảo quản: Đặt trong chai lọ kín, để nơi khô và tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng: 250 mg (250.000 đv), 500 mg (500.000 đv).

Từ khoá

Viên nang; Độ tan rã; Viên nang cứng; Độ đồng đều khối lượng; Viên nang mềm; Độ đồng đều hàm lượng; Viên nang tan trong ruột; Viên nang cải biến giải phóng hoạt chất.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Nêu các chỉ tiêu để kiểm nghiệm thuốc dạng viên nang.
2. Cho một ví dụ về viên nang mềm và các chỉ tiêu kiểm nghiệm.
3. Mục đích của thử nghiệm độ đồng đều về khối lượng và độ đồng đều về hàm lượng?
4. Nói rõ về chỉ tiêu độ rã.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Thử nghiệm độ hoà tan (độ giải phóng hoạt chất) thường được áp dụng với thuốc
A. Tiêm bột.

- B. Viên nén.
 - C. Nhỏ mắt.
 - D. Uống dạng lỏng.
2. Khi định lượng hoạt chất chứa trong viên nang, ĐCVN IV quy định cách tính chênh lệch theo:
- A. Lượng hoạt chất $< 300 \text{ mg} \pm 10\%$, $> 300 \text{ mg} \pm 7,5\%$.
 - B. Khối lượng hoạt chất trung bình trong nang $< 300 \text{ mg} \pm 10\%$, $> 300 \text{ mg} \pm 7,5\%$.
 - C. Khối lượng hoạt chất trong viên: tới $50 \text{ mg} \pm 10\%$, trên $50 - 100 \text{ mg} \pm 7,5\%$, trên $100 \text{ mg} \pm 5\%$
 - D. Lượng hoạt chất $< 80 \text{ mg} \pm 10\%$, $80 \text{ mg} < m < 250 \text{ mg} \pm 7,5\%$, $> 250 \text{ mg} \pm 5\%$.
3. Những yêu cầu chất lượng viên nang:
- A. Hình thức, độ đồng đều khối lượng, độ pH, độ ẩm, độ rã, định tính, định lượng.
 - B. Hình thức, độ đồng đều khối lượng, độ rã, định tính, định lượng, độ đồng đều về hàm lượng.
 - C. Hình thức, chênh lệch khối lượng của hoạt chất, độ rã, định tính, định lượng, độ đồng đều về hàm lượng.
 - D. Hình thức, chênh lệch khối lượng, độ ẩm, pH, độ rã, định tính, định lượng.
4. Khi xét độ đồng đều khối lượng của viên nang thì độ lệch phần trăm:
- A. Tính theo khối lượng trung bình của chất chứa trong nang.
 - B. Tính theo hàm lượng hoạt chất có trong viên.
 - C. Là một tỷ lệ nhất định $\pm 5\%$ cho tất cả các viên.
 - D. Tuỳ theo hàm lượng hoạt chất. Viên có hàm lượng $< 300 \text{ mg}$ thì $\pm 10\%$, còn viên có hàm lượng $\geq 300 \text{ mg}$ thì $\pm 7,5\%$.
5. Các chỉ tiêu đặc trưng cho chất lượng viên nang mềm là:
- A. Tính chất, độ tan rã, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, độ hoà tan.
 - B. Tính chất, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, độ vô trùng, pH.
 - C. Tính chất, độ tan rã, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, độ đồng đều hàm lượng, độ hoà tan.
 - D. Tính chất, độ ẩm, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, độ đồng đều hàm lượng, độ hoà tan.
6. Trong kiểm nghiệm độ đồng đều khối lượng viên nang mềm, cần:
- A. Rửa nang bằng nước cất tinh khiết hay HCl 0,1 N, sấy khô.
 - B. Rửa nang bằng ether hay aceton.

- C. Rửa nang bằng cồn ethanol 90%.
- D. Rửa nang bằng đệm phosphat pH = 6,8.
7. Yêu cầu thử độ rã của viên nang quy định: tiến hành thử với môi trường HCl 0,1M và bằng máy thử độ rã. Sau đó tiến hành thử với môi trường là dung dịch đệm phosphat pH = 6,8 là dành cho:
- A. Viên nang cứng.
- B. Viên nang mềm.
- C. Viên nang tan trong ruột.
- D. Viên nang cải biến giải phóng hoạt nang.
8. Trong viên nang mềm hoạt chất phải phân tán đều trong dầu.
- A. Đúng.
- B. Sai.

KIỂM NGHIỆM THUỐC VIÊN NÉN (PL 1.13)

MỤC TIÊU

1. Phân biệt được các loại thuốc viên nén.
2. Trình bày được các chỉ tiêu kỹ thuật cho từng loại thuốc viên nén.
3. Phân tích được tính thích hợp của từng loại chỉ tiêu đối với các dạng thuốc viên nén.
4. Nêu một vài ví dụ về thuốc viên nén hiện đang có trên thị trường với chỉ tiêu kỹ thuật của chúng.
5. Trình bày được vai trò của IPC (In-Process Control) và các chỉ tiêu kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất thuốc viên nén.

1. ĐỊNH NGHĨA

Viên nén là dạng thuốc rắn, mỗi viên là một đơn vị phân liều, dùng để uống, nhai, ngậm, đặt hoặc hoà với nước để uống, để súc miệng, để rửa. Viên nén chứa một hoặc nhiều dược chất, có thể thêm các tá dược độn, tá dược rã, tá dược dính, tá dược trơn, tá dược bao, tá dược màu, được nén thành khối hình trụ dẹt; thuôn (caplet) hoặc các hình dạng khác. Viên có thể được bao.

Các chất trong thành phần của thuốc được kết hạt thông qua xát hạt (khô hoặc ướt) hay dập thẳng tùy theo từng chất cụ thể. Các khối hạt nhỏ này ngoài hoạt chất có thể cho thêm (hoặc không) các tá dược (độn, rã, dính, trơn, bóng), các chất màu, các chất làm thơm đã quy định.

Các dạng viên nén dùng khác đường uống như: viên cấy dưới da, viên đặt vào các khoang tự nhiên của cơ thể, viên phân tán – viên hoà tan, viên pha tiêm, viên có công thức đặc biệt được sử dụng cho các mục đích đặc biệt, có thể có một số tính chất không tuân theo một số phần trong chuyên luận này.

Đối với viên nén dùng đường uống do các thành phần, phương pháp bào chế, mục đích sử dụng mà một số viên nén cụ thể có thêm các tính chất đặc biệt ngoài tính chất chung.

2. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG

2.1. Tính chất

Viên rắn, hai mặt nhẵn, trên mặt có thể có rãnh, chữ hoặc ký hiệu, cạnh và thành viên lành lặn. Viên không bị gãy vỡ, bỏ vụn trong quá trình bảo quản, phân phối và vận chuyển. Màu sắc, mùi vị: tùy thuộc vào các tá dược có mặt (nhà sản xuất).

2.2. Độ rã

Nếu không có chỉ dẫn gì khác, viên nén phải đạt yêu cầu về độ rã quy định trong phụ lục 11.6 ĐĐVN IV – “Phép thử độ rã của viên nén và viên nang”.

Viên nén và viên bao đã thử độ hoà tan thì không phải thử độ rã.

2.3. Độ đồng đều khối lượng (xem bài 12)

Viên nén và viên bao đã thử độ đồng đều về hàm lượng với tất cả các dược chất có trong thành phần thì không phải thử độ đồng đều khối lượng.

Riêng với viên bao đường giới hạn sai số khối lượng là $\pm 10\%$ cho tất cả các loại viên.

2.4. Độ đồng đều hàm lượng (xem bài 12)

Nếu không có chỉ dẫn khác, viên nén có hàm lượng hoạt chất dưới 2 mg hoặc dưới 2% (k/k) phải thử độ đồng đều hàm lượng. Đối với viên nén có từ 2 dược chất trở lên, chỉ áp dụng yêu cầu này với thành phần có hàm lượng nhỏ như quy định ở trên.

2.5. Độ hoà tan

Yêu cầu được chỉ ra trong từng chuyên luận riêng. Phương pháp thử được ghi trong chuyên luận “Phép thử độ hoà tan của viên nén và viên nang” – Phụ lục 11.4 ĐĐVN IV.

2.6. Định tính

Thử theo quy định trong chuyên luận riêng, phải đáp ứng những tính chất lý hoá đặc trưng của loại hoạt chất cụ thể có trong viên.

2.7. Định lượng (xem bài 12)

Thử theo quy định trong chuyên luận riêng. Tùy theo lượng hoạt chất cụ thể có trong viên mà giới hạn phải đáp ứng yêu cầu trong Phụ lục 11.1 ĐĐVN IV.

2.8. Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng. Một số chuyên luận quy định thêm chỉ tiêu “Mất khối lượng do sấy khô”.

Trong quy trình sản xuất viên nén còn được thử thêm một số yêu cầu kỹ thuật như:

2.8.1. Độ cứng (Hardness)

Viên phải đủ rắn (cứng) để không bị vỡ, mẻ hoặc gãy khi vận chuyển, bảo quản trước khi sử dụng.

2.8.2. Độ mài mòn (Friability)

Tỷ lệ bột thuốc hình thành khi viên bị mài mòn – quay trong máy lồng với tốc độ vòng quay và thời gian quy định.

3. PHƯƠNG PHÁP THỬ

3.1. Tính chất

Bằng nhận xét cảm quan và các dụng cụ đo (như thước đo chiều dài mm để xác định độ dày).

3.2. Độ đồng đều khối lượng (weight variation)

Phép thử độ đồng đều khối lượng và đánh giá kết quả của thuốc viên nén và viên bao được thực hiện theo phương pháp 1 của Phụ lục 11.3 ĐĐVN IV.

Tiến hành thử nghiệm bằng cách sử dụng cân có độ nhạy 1 mg hay 0,1 mg.

3.3. Thử độ rã

Thử độ rã là xác định xem viên nén, khi đặt các viên này vào trong môi trường và tiến hành trong những điều kiện thí nghiệm quy định, có tan rã trong khoảng thời gian quy định hay không.

Các loại viên khác nhau thử độ rã theo các chuyên luận khác nhau. Viên tan trong ruột tiến hành thử theo Phụ lục 11.7 ĐĐVN IV; Viên nén đặt (đạn, trúng) tiến hành thử theo Phụ lục 11.5 ĐĐVN IV. Viên nén bao hay không bao thông thường thử theo Phụ lục 11.6 ĐĐVN IV.

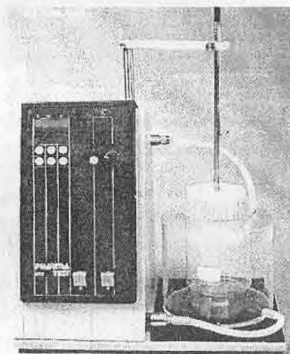
Đo độ rã là đo lường thời gian cần thiết dưới những điều kiện đã cho một nhóm viên tan rã thành các tiểu phân. Nói chung nên thừa nhận rằng việc thử độ rã của viên in vitro không mang mối quan hệ thiết yếu với tác động in vivo của dạng chế phẩm rắn. Để được hấp thu, thuốc phải ở dạng dung dịch, còn thử nghiệm về độ rã chỉ là đo khoảng thời gian cần trong những điều kiện nhất định để thuốc viên phân rã thành các hạt nhỏ. Các hạt này theo quy ước đi qua cỡ rây 16-mesh. Môi trường thử là nước ở 37 °C hay dung dịch giống như dịch dạ dày, dịch ruột (môi trường đặc biệt).

Đánh giá kết quả: Việc thử được tiến hành với 6 viên. Nếu có 1 hay 2 viên không đạt yêu cầu, phải thử tiếp với 12 viên nữa. Yêu cầu 16/18 viên đem thử phải đạt độ rã theo thời gian quy định.

Đa số các viên nén thời gian tan rã là 30 phút.

Sự tan rã được xác định là một trạng thái viên tan ra hay rã hết thành bột mịn, không còn phần dư nào được giữ lại trên lưới của máy thử hoặc dính trên mặt đáy của đĩa (nếu đĩa được sử dụng), ngoại trừ trường hợp các mảnh của viên bao không tan được hay những mảnh mềm không có hình dạng chắc chắn hay mảnh vỏ không thấm nước.

Phương pháp thử: thử trên máy xác định độ rã Erweka hoặc dụng cụ tương tự có kích thước quy định.



Hình 14.1. Máy đo độ rã

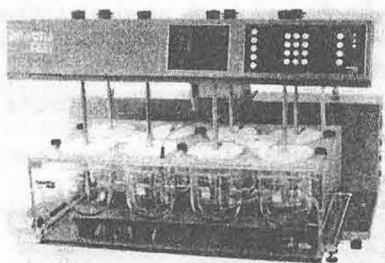
Viên nén và viên bao đã thử độ hoà tan thì không áp dụng thử độ rã. Đối với viên nhai không yêu cầu thử độ rã.

3.4. Thử độ hoà tan

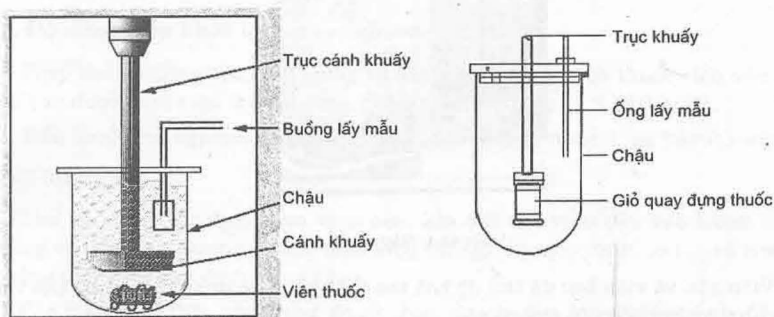
Độ hoà tan (khả năng giải phóng hoạt chất) là một trong các chỉ tiêu về tính sinh khả dụng (Bioavailability) của thuốc. Đối với một số viên, độ hoà tan quan trọng hơn độ rã. Do sự hấp thu thuốc, tác dụng sinh dược học phụ thuộc vào thuốc ở trạng thái hoà tan. Do vậy, tính chất hoà tan của thuốc viên là một đặc tính quan trọng của chế phẩm. Trong thử nghiệm in vitro, độ hoà tan là lượng hoạt chất được phóng thích ra từ thuốc vào môi trường nhất định trong khoảng thời gian nhất định và trong điều kiện xác định.

Thử độ hoà tan nhằm mục đích đánh giá tác dụng sinh dược học chứ không phải nhằm mục đích đánh giá về độ an toàn cũng như hiệu quả của thuốc. Để đánh giá tác dụng và độ an toàn của thuốc phải tiến hành thử nghiệm in vivo và đánh giá lâm sàng.

Cũng như độ rã, độ hoà tan cung cấp phương tiện kiểm tra đoán chắc rằng công thức thuốc đã cho có độ hoà tan giống như các lô ban đầu có tác dụng lâm sàng. Đây là quy trình kiểm tra in vitro để hạn chế các mẻ sản xuất khác nhau.



Hình 14.2. Máy đo độ hoà tan



Hình 14.3. Cấu trúc của bộ phận đo trong máy đo độ hoà tan

Phương pháp thử (Phụ lục 11.4 ĐEVN IV):

Lắp dụng cụ quay – giỏ quay hay cánh khuấy trong các bình hoà tan theo đúng quy định. Cho vào 8 bình hoà tan dung môi hoà tan (nước hay dung dịch đệm) theo đúng thể tích quy định và ổn nhiệt $36,5 - 37,5^{\circ}\text{C}$. Lấy 7 viên thuốc ngẫu nhiên của lô thuốc cần kiểm tra vào 7 bình hoà tan (bình thứ 8 làm mẫu trắng nếu cần). Cho dụng cụ quay theo tốc độ và thời gian quy định. Hết thời gian tắt máy và lấy dung dịch trong mỗi bình để xác định hàm lượng hoạt chất đã hoà tan trong môi trường theo quy định của chuyên luận.

Tuỳ theo quy định của từng chuyên luận cụ thể mà có thể dùng giỏ quay hay mái chèo. Môi trường hoà tan thường là nước nhưng cũng có thể là các dung dịch đệm (pH không sai khác quá 0,05 đơn vị so với quy định). Thời gian để

thuốc hoà tan và phương pháp định lượng phần thuốc đã hoà tan trong môi trường cũng theo từng chuyên luận cụ thể.

Đại lượng chỉ độ hoà tan $Q\%$ – là tỷ lệ lượng thuốc hoà tan vào dung dịch trong thời gian và điều kiện quy định so với hàm lượng thuốc ghi trên nhãn.

Độ giải phóng hoạt chất là độ hoà tan áp dụng cho các dạng thuốc rắn kiểm soát tốc độ giải phóng hoạt chất (viên nén, nang, cốm cải biến tốc độ giải phóng hoạt chất).

Việc thử độ giải phóng hoạt chất được tiến hành theo quy định của từng chuyên luận riêng và cũng thử trên máy đo độ hoà tan.

3.5. Định tính

Tiến hành theo quy định trong các chuyên luận riêng. Hoạt chất chiết từ viên phải cho các hằng số lý hoá (nhiệt độ nóng chảy, năng suất quay cực, các cực đại hấp thu tử ngoại, các đỉnh chính hồng ngoại), đúng với các hằng số lý hoá của chất chuẩn tương ứng.

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Thin Layer Chromatography – TLC) cũng thường hay được dùng trong định tính dạng thuốc viên.

Yêu cầu: vết của mẫu thử phải có cùng R_f , màu sắc và kích thước với vết của mẫu chuẩn.

3.6. Định lượng

Tiến hành theo quy định trong các chuyên luận, hàm lượng của từng hoạt chất tính theo khối lượng trung bình có trong viên phải nằm trong giới hạn cho phép của Phụ lục 11.1 ĐDVN IV.

3.7. Độ đồng đều về hàm lượng

Thử độ đồng đều hàm lượng và đánh giá kết quả theo phương pháp 2 dành cho thuốc viên nén của Phụ lục 11.2 ĐDVN IV

4. CÁC DẠNG THUỐC VIÊN NÉN

Có nhiều cách phân loại viên nén. Theo phương pháp kiểm nghiệm và cách sử dụng viên nén được chia thành 5 loại chính sau:

- | | |
|--|--------------------------------|
| – Viên nén không bao | (uncoated tablets) |
| – Viên nén sủi bọt | (effervescent tablets) |
| – Viên nén bao tan trong ruột | (enteric coated tablets) |
| – Viên nén ngậm | (tablets for use in the mouth) |
| – Viên nén kiểm soát tốc độ giải phóng hoạt chất | (modified release tablets) |

4.1. Viên nén không bao

Gồm các viên nén đơn (có một lớp) được tạo nên từ sự nén đơn giản các hạt và viên nén nhiều lớp được tạo nên bằng cách nén các hạt có các thành phần khác nhau. Ở dạng viên nén này không có một chất phụ gia nào đưa vào để làm thay đổi sự giải phóng hoạt chất trong dịch tiêu hoá.

Viên nén không bao tuân theo tiêu chuẩn chung của viên nén. Khi bẻ gãy viên nén một lớp và quan sát bằng kính lúp phải thể hiện sự đồng nhất và không có lớp bao ngoài.

4.2. Viên nén sủi bọt

Là viên nén không bao có chứa các acid và carbonat hay bicarbonat, chúng phản ứng với nước rất nhanh và giải phóng CO_2 . Loại thuốc viên này được hoà tan hay phân tán trong nước trước khi dùng.

Viên nén sủi bọt tuân theo tiêu chuẩn chung của viên nén. Riêng chỉ tiêu độ rã tiến hành như sau: đặt một viên vào trong cốc có mỏ 250 ml có chứa 200 ml nước ở 15 – 25 °C, khi khí bốc lên xung quanh viên hay các mảnh ngừng lại, thì viên phải tan rã và hoà tan hoàn toàn hay phân tán đều trong nước. Lập lại thí nghiệm với 5 viên nữa. Nếu không có chỉ dẫn đặc biệt thì thời gian tan rã của từng viên sủi bọt không quá 5 phút.

4.3. Viên nén bao

Viên nén bao là các viên nén được phủ với một hay nhiều lớp của hỗn hợp các chất khác nhau như nhựa tự nhiên hay tổng hợp, gồm, chất độn không hoạt tính và không tan, đường, chất dẻo, polyhydric alcool, sáp, các chất màu và các chất thơm được phép. Lớp bao cũng có thể chứa hoạt chất. Các chất bao thường được bao dưới dạng dung dịch hay hỗn dịch trong điều kiện là có sự bay hơi của các dung môi. Khi lớp bao mỏng, viên được gọi là viên bao phim (film – coated tablets).

Viên nén bao tuân theo các chỉ tiêu của viên nén nói chung. Về mặt tính chất viên bao có một bề mặt nhẵn bóng và thường có màu. Nếu bẻ gãy viên và quan sát bằng kính lúp sẽ thấy lớp vỏ.

Về độ rã: trừ viên dùng để nhai, nếu không có chỉ dẫn khác viên bao phim phải tan rã trong 30 phút và viên bao đường phải tan rã trong 60 phút.

4.4. Viên bao tan trong ruột

Viên bao tan trong ruột là các viên bao được phủ bởi một hay nhiều lớp bao để không tan trong dịch dạ dày nhưng lại tan được trong dịch ruột. Tính chất này thu được bằng cách sử dụng các chất cellacephate (cellulose acetat phthalat) và các anionic polymer của methacrylic acid và các ester của nó để bao.

Viên bao tan trong ruột tuân theo các chỉ tiêu của viên bao và viên nén. Riêng về độ rã được tiến hành (Phụ lục 11.7 ĐDVN IV) như sau:

– Sử dụng máy đo độ rã.

– Dung dịch sử dụng lần thứ nhất là acid hydrochloric 0,1 M cho máy chạy sau 120 phút. Trong 6 viên đem thử không có một viên nào được vỡ vụn hay là thể hiện sự giải phóng hoạt chất.

– Dung dịch sử dụng lần thứ hai là dung dịch đệm phosphat có pH = 6,8 được thay vào HCl 0,1 M và tiến hành chạy máy trong 60 phút. Tất cả các viên phải tan rã hết. Nếu có viên bị dính đĩa thì thử lại với 6 viên khác không dùng đĩa.

4.5. Viên ngậm

Viên ngậm được bào chế để giải phóng từ từ hoạt chất và hoạt chất được hấp phụ bằng lưỡi hay các bộ phận khác của miệng. Thông thường viên ngậm có dạng hình con thoi. Viên ngậm thường là viên không bao và tuân theo các chỉ tiêu của viên nén. Thời gian rã của viên ngậm là 4 giờ, nếu không có chỉ dẫn gì khác.

4.6. Viên nén kiểm soát tốc độ giải phóng hoạt chất

Thường là viên bao hay viên không bao có thêm các chất phụ gia và được điều chế đặc biệt nào để cải biến tốc độ hay vị trí mà từ đó hoạt chất được giải phóng. Viên nén dạng này cũng tuân theo các yêu cầu chất lượng chung của viên nén và cần kiểm tra về độ giải phóng hoạt chất.

4.7. Một số cách phân loại khác của viên nén

– Theo cách sử dụng: Viên thông thường dùng uống – nuốt nguyên viên; Viên đặc biệt có cách dùng khác viên thông thường như: nhai, ngậm dưới lưỡi, cấy dưới da, đặt vào các hốc trong cơ thể, viên phân tán – viên hoà tan, viên pha tiêm, ...

– Theo cách giải phóng hoạt chất:

Viên quy ước – phóng thích hoạt chất tức thời có tác dụng trong thời gian ngắn. Loại này bao gồm: viên nén uống thông thường, viên sủi bọt, viên ngậm dưới lưỡi, viên nhai, viên hoà tan, ...

Viên phóng thích hoạt chất trễ, tiêu biểu là viên tan trong ruột – không tan không phóng thích hoạt chất ở dạ dày, chỉ khi gặp pH trung tính gần kiềm của ruột non mới phóng thích hoạt chất.

Viên kiểm soát tốc độ giải phóng hoạt chất – Sự giải phóng hoạt chất được kiểm soát để đạt mục tiêu trị liệu thường là kéo dài tác dụng điều trị.

– Các dạng viên đặc biệt: viên pha tiêm, viên đông khô, viên đặt mí mắt, viên từ tính, viên điều khiển từ xa, viên chip điện tử,...

5. KIỂM NGHIỆM THUỐC VIÊN NÉN TẠI CÁC XÍ NGHIỆP DƯỢC

Quá trình sản xuất thuốc viên nén bao gồm các công đoạn sau: Nhận nguyên liệu ban đầu (Raw materials receipt); Nhận nguyên liệu bao gói (packaging materials receipt); Chuẩn bị xát hạt (Preparation of granulate); trộn bột (mixing); xát hạt (granulation); sấy khô (drying); Dập viên (Compressing); Bao viên (Coating)*; ép vỉ (Blistering); Đóng hộp (Packaging).

* Với viên nén trần không có công đoạn này.

5.1. Kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất (In-Process Control IPC)

Để đảm bảo tính đồng nhất và chất lượng của viên nén được sản xuất ra tại các xí nghiệp, việc kiểm tra chất lượng viên nén không phải chỉ tiến hành ở giai đoạn cuối cùng (Finished product) mà việc kiểm nghiệm tiến hành ngay trong quá trình sản xuất. Tại các xí nghiệp dược, ngoài phòng QC còn bố trí thêm bộ phận IPC (In process control) gắn liền với các phân xưởng sản xuất để tiện cho việc kiểm tra kịp thời nhằm điều chỉnh lại các thông số của quy trình.

Bộ phận IPC thường được trang bị các loại máy chủ yếu sau: Cân có kèm máy in (Balance + Printer); Cân đo hàm lượng ẩm (Moisture analyser); Máy đo độ cứng (Hardness tester); Máy đo độ mài mòn (Friabilator); Máy đo độ rã (Disintegrator); Máy đo độ hoà tan (Dissolution tester) và một số máy khác như: dụng cụ đo khối lượng riêng của cốm, máy đo tốc độ chảy của cốm, bộ rây đo kích thước của các hạt cốm.

IPC được tham gia vào các quá trình: Xát hạt trước khi dập viên; Độ đồng đều kích thước của hạt; Khối lượng riêng của cốm; Hàm lượng ẩm; Hàm lượng hoạt chất; Viên dập thử: độ đồng đều khối lượng, độ cứng, độ mài mòn, độ rã, độ hoà tan, độ ẩm, hàm lượng.

5.2. Thử độ cứng

Chỉ tiêu này chỉ kiểm tra trong quá trình sản xuất. Mục tiêu của việc thử độ cứng:

- Đảm bảo viên thuốc còn nguyên dạng đến khi sử dụng, chịu được lực va đập không bị vỡ, mẻ hoặc gãy trong quá trình vận chuyển, lưu kho.

- Đạt yêu cầu bao viên: việc thử độ cứng nhằm mục đích xem viên có thể tiến hành bao theo công đoạn tiếp theo. Trong quá trình bao viên phải đảm bảo độ cứng cần thiết để viên được nguyên vẹn khi bao vì khi đặt viên vào trong nổi bao, viên phải chịu các va chạm thường xuyên liên tục.

Chỉ tiêu: 4 kg.

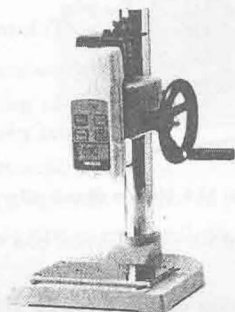
Đơn vị đo độ cứng là đơn vị đo lực: kG, Newton.

Cách thử: Lấy 20 viên bất kỳ cho lên máy đo độ cứng để thử. Khi máy thử

đo độ cứng nén viên lại để viên bắt đầu vỡ, máy ngưng lại cho đọc số liệu đo độ cứng của viên.

Máy đo độ cứng (Hardness tester) có cấu tạo như hình 14.4.

Với máy đo độ cứng trước khi sử dụng phải được kiểm định hai thông số: lực nén và độ dài.



Hình 14.4. Máy đo độ cứng

Máy đo độ cứng hiện đại đảm nhận hai chức năng: đo độ cứng và đo độ dày của viên.

Độ cứng là một chỉ tiêu đảm bảo tính bền vững của viên. Tuy nhiên phải có mối quan hệ nhất định giữa độ cứng và độ rã. Nếu viên quá cứng sẽ không đảm bảo độ rã. Tùy theo chất lượng của từng loại viên mà quy định mức chỉ tiêu cụ thể về độ cứng.

5.3. Thử độ mài mòn

Chỉ tiêu này cũng chỉ kiểm tra trong quá trình sản xuất. Mục đích của việc thử độ mài mòn là đảm bảo độ bền của viên trong quá trình vận chuyển bảo quản hay viên không bị mài mòn hoặc sút mẻ để tiến hành bao viên sau đó.

Tiến hành thử độ mài mòn trên các máy đo độ mài mòn (Friabiliator) có cấu tạo như hình 14.5.

Cân 20 viên bất kỳ cho vào trống đựng của máy, máy được vận hành với tốc độ 20 vòng/phút trong thời gian theo quy định TCCS.

Sau đó các viên được lấy ra và được làm sạch bụi bám hay được thổi bụi bằng không khí.

Độ mài mòn được tính theo công thức sau:
$$\frac{M - M'}{M} \times 100$$

Khối lượng 20 viên trước khi cho vào máy là M.

Khối lượng sau khi được mài mòn: M'.

Lượng thuốc bị mài mòn: $M - M'$.



Hình 14.5. Máy đo độ mài mòn

Tuỳ theo tiêu chuẩn quy định độ mài mòn của viên không bao $< 1,5\%$, độ mài mòn của viên bao $< 1,2\%$.

Độ mài mòn là một chỉ tiêu cần được đánh giá để đoán chắc rằng viên được nguyên vẹn trong suốt quá trình vận chuyển, bảo quản. Trong trường hợp sau đó viên sẽ được bao, viên phải được nguyên vẹn trong khi nổi bao viên vận hành.

Kiểm tra trước khi dập viên (control before compression).

Kiểm tra sau khi dập viên (control in the course of compression).

Kiểm tra trước và trong khi bao viên (control in the course of coating).

Kiểm tra trong quá trình ép vỉ (Control in the course of blistering).

Viên nén sau khi được phòng QC cho phép được chuyển qua phân xưởng bao gói được đưa vào các máy ép vỉ có chứa sẵn các vỉ bằng PVC. Trong quá trình ép vỉ số lô, hạn dùng (năm, tháng) đều được in trên vỉ. Trong quá trình ép vỉ cứ 30 phút lấy ra 3 vỉ và được chuyển đến phòng QC để kiểm tra. Trong quá trình chạy, máy ép vỉ cũng tự động loại đi các vỉ không đạt yêu cầu chất lượng bào chế.

Việc kiểm tra các vỉ chủ yếu là kiểm tra độ kín. Việc kiểm tra được tiến hành như sau: Các vỉ lấy ra để kiểm tra được nhúng chìm trong dung dịch xanh methylen (hoà loãng 10 ml dung dịch xanh methylen 0,1% trong EtOH vào 1000 ml nước) và đặt trong chân không với áp suất 300 mmHg trong 5 phút. Sau đó đưa áp suất trở lại bình thường. Lấy các vỉ ra làm khô: quan sát phải không được có vết xanh methylen lọt vào các vỉ hay đọng lại trên viên. Việc kiểm tra phải được ghi nhận trong phiếu kiểm tra.

Kiểm tra trong quá trình đóng gói (Control in the course of packaging): Vỉ thuốc sau khi được phép của phòng QC được chuyển vào bộ phận đóng hộp hoặc bằng máy hoặc thủ công. Số lô và hạn dùng phải được in trên mỗi hộp. Quá

trình đóng hộp xong, phòng QC phải tiến hành lấy mẫu của cả lô. Lượng mẫu lấy theo đúng quy định cho mỗi sản phẩm.

Một số hộp được để trong tủ lưu mẫu. Việc lấy mẫu để theo dõi tuổi thọ và độ ổn định của thuốc được tiến hành theo lịch trình quy định cho mỗi loại thuốc.

6. VÍ DỤ TIÊU CHUẨN KỸ THUẬT VIÊN NÉN

6.1. Viên nén paracetamol (Tabellae Paracetamoli)

Là viên nén chứa paracetamol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng của paracetamol, $C_8H_9NO_2$:

Đối với viên 100 mg: Từ 90,0 đến 110,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Đối với viên 300 mg và 500 mg từ 95,0 đến 105,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Tính chất:

Viên màu trắng, không mùi.

Độ rã:

Thử theo phụ lục 11.6. Dùng nước làm môi trường thử. Cho đĩa vào mỗi ống thử. Thời gian rã của viên nén paracetamol không được quá 15 phút. Nếu viên không đáp ứng được yêu cầu do viên bị dính vào đĩa thì thử lại với 6 viên khác, nhưng không cho đĩa vào ống. Chế phẩm đạt yêu cầu nếu 6 viên đều rã hết.

Định tính

A. Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,5 g paracetamol, thêm 30 ml aceton (TT), khuấy kỹ, lọc, làm bay hơi dịch lọc đến cạn, lấy cặn làm các phản ứng sau đây:

Đun sôi 0,1 g cặn với 1 ml acid hydrocloric (TT) 3 phút, thêm 10 ml nước cất, để nguội. Thêm 1 giọt dung dịch kali dicromat 5% (TT) sẽ xuất hiện màu tím, không chuyển sang màu đỏ.

Sấy cặn ở 105 °C, độ chảy của cặn khoảng 168 đến 172 °C (Phụ lục 6.7).

B. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silicagel GF254 đã hoạt hoá ở 105 °C trong 1 giờ.

Hệ dung môi: Methylen clorid – methanol (4: 1).

Dung dịch thử: Hoà tan một lượng bột chế phẩm tương ứng với 10 mg paracetamol trong 10 ml methanol (TT). Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hoà tan 10 mg paracetamol chuẩn trong 10 ml methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l các dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ hoà tan (Phụ lục 11.4).

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy; Môi trường hoà tan: 900 ml nước; Tốc độ quay: 50 vòng/phút.

Thời gian: 45 phút.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hoà tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M để được dung dịch có nồng độ paracetamol khoảng 7,5 μ g/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 257 nm, màu trắng là dung dịch natri hydroxyd 0,1 M. Tính hàm lượng paracetamol hoà tan theo A (1%, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1%, 1 cm) của paracetamol ở bước sóng 257 nm.

Yêu cầu: Không được dưới 75% lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hoà tan trong 45 phút.

4-Aminophenol: Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Aminophenol không được quá 0,1%.

Pha động: Dung dịch natri butansulfonat 0,01 M trong hỗn hợp gồm 0,4 thể tích acid formic (TT), 15 thể tích methanol (TT) và 85 thể tích nước.

Dung dịch chuẩn: Chứa 0,001% của 4 – aminophenol trong methanol 15%.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột chế phẩm tương ứng 1,0 g paracetamol trong 15 ml methanol (TT), thêm nước vừa đủ 100 ml và lọc.

Điều kiện sắc ký: Cột thép không gỉ (25 cm x 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μ m). Tốc độ dòng: 2ml/phút. Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 272 nm.

Trong sắc ký đồ thu được, diện tích pic tương ứng với 4-aminophenol trong dung dịch thử không được lớn hơn diện tích pic này trong dung dịch chuẩn (0,1%).

Tạp chất liên quan: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silicagel F254 đã hoạt hoá ở 105 °C trong 1 giờ.

Dung môi khai triển: Toluen – acetone – cloroform (10: 25: 65).

Dung dịch thử (1): Lấy một lượng bột chế phẩm tương ứng với 1,0 g paracetamol vào ống ly tâm có nắp, thêm chính xác 5 ml ether ethylic không có peroxyd (TT), đậy nắp, lắc cơ học 30 phút. Ly tâm với tốc độ 1000 vòng/phút trong khoảng 15 phút hoặc cho đến khi thu được dung dịch hoàn toàn trong.

Dung dịch thử (2): Lấy chính xác 1 ml dung dịch thử (1) pha loãng vừa đủ với 10 ml ethanol 96%.

Dung dịch đối chiếu (1): chứa 0,0050% 4'-cloroacetanilid trong ethanol 96% (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): hoà tan 0,25 g 4'-cloroacetanilid và 0,1 g paracetamol vừa đủ 100 ml với ethanol 96% (TT).

Cách tiến hành:

Lượng chấm dung dịch thử (1): 200 μ l.

Lượng chấm dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và (2): 40 μ l.

Cho dung môi khai triển và bình sắc ký không lót giấy và đặt ngay bản mỏng vừa chấm các dung dịch vào bình. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 14 cm.

Sau khi triển khai để bản mỏng khô hoàn toàn, quan sát dưới sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Bất kỳ vết nào có trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) tương ứng với vết của 4'- cloroacetanilid không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Bất kỳ vết nào có trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), có giá trị R_f thấp hơn giá trị R_f của 4'- cloroacetanilid không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Thử nghiệm chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ dung dịch (4) có 2 vết tách ra rõ ràng, vết tương ứng với 4'- cloroacetanilid phải có giá trị R_f cao hơn.

Định lượng:

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,15 g paracetamol vào bình định mức 200 ml, thêm 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và 100 ml nước, lắc 15 phút, thêm nước đến định mức. Lắc đều, lọc qua giấy lọc khô, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Lấy chính xác 10 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml. Thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch trên cho vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), thêm nước đến định mức, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, dùng cốc dày 1 cm. Mẫu trắng là dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT).

Tính hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$ theo $A_{1\text{cm}}^{1\%}$. Lấy 715 là giá trị ở bước sóng 257 nm.

Bảo quản: Để nơi mát, trong đồ đựng kín.

Hàm lượng thường dùng: 100 mg, 300 mg, 500 mg.

Từ khoá

Thuốc viên nén; Độ tan rã; Độ đồng đều về khối lượng; Viên nén bao; Độ hoà tan; Độ giải phóng hoạt chất; Viên nén sủi bọt; Viên nén ngậm; Viên nén nhả dần hoạt chất; Viên nén bao tan trong ruột, IPC.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Nêu các chỉ tiêu để kiểm nghiệm thuốc dạng viên nén.
2. Cho ví dụ viên nén nhả dần hoạt chất và chỉ tiêu kiểm nghiệm.
3. Nêu rõ chỉ tiêu thử độ giải phóng hoạt chất.
4. So sánh sự giống và khác nhau của độ hoà tan và độ giải phóng hoạt chất.
5. Nêu rõ ý nghĩa và tầm quan trọng của IPC.
6. Nêu các thông số phải kiểm tra ở bộ phận IPC.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Để xác định độ đồng đều về khối lượng của viên nén thì phải sử dụng ít nhất
A. 25 viên.
B. 10 viên.
C. 15 viên.
D. 20 viên.
2. Các chỉ tiêu kiểm nghiệm của viên nén bao gồm: (ngoài tính chất, định tính, định lượng)
A. pH, sai số thể tích, độ đồng đều hàm lượng, độ hoà tan.
B. Độ tan rã, sai số khối lượng, độ đồng đều hàm lượng, độ hoà tan.
C. Độ tan rã, sai số khối lượng.
D. Độ trong, độ rã, sai số khối lượng.
3. Độ đồng đều khối lượng của viên nén quy định:
A. % độ lệch tính theo khối lượng trung bình của viên.
B. % độ lệch tính theo hàm lượng hoạt chất có trong viên.
C. Độ lệch 5% cho tất cả các viên.
D. Viên có hàm lượng < 250 mg có độ lệch 10%, viên có hàm lượng > 250 mg thì $\pm 5\%$.

4. Xác định độ đồng đều hàm lượng của viên nén là xác định hàm lượng hoạt chất có trong từng viên riêng rẽ của:
- A. 10 viên bất kỳ.
 - B. 15 viên bất kỳ.
 - C. 20 viên bất kỳ.
 - D. 6 viên bất kỳ.
5. Thời gian rã của các loại thuốc viên nén là:
- A. Viên nén trần không quá 30 phút, viên sủi bọt không quá 5 phút.
 - B. Viên bao phim không quá 30 phút, viên nén trần không quá 15 phút.
 - C. Viên ngậm phải rã hoàn toàn trong 120 phút.
 - D. Viên bao tan trong ruột phải không được rã trong 60 phút trong môi trường HCl 0,1 M.
6. Dược Điển Việt Nam IV quy định độ đồng đều về hàm lượng quy định cho viên nén:
- A. 1/10 viên được nằm ngoài khoảng $\pm 15\%$ giá trị trung bình (GTTB), nhưng phải nằm trong khoảng $\pm 25\%$ GTTB.
 - B. 1/30 viên được nằm ngoài khoảng $\pm 15\%$ GTTB.
 - C. 3/30 viên được nằm ngoài khoảng $\pm 15\%$ GTTB, nhưng phải nằm trong khoảng $\pm 25\%$ GTTB.
 - D. 1/30 viên được nằm ngoài khoảng $\pm 15\%$ GTTB, nhưng phải nằm trong khoảng $\pm 25\%$ GTTB.
7. Dược điển Việt Nam IV quy định chỉ tiêu độ giải phóng hoạt chất áp dụng với dạng thuốc:
- A. Viên cải biên tốc độ giải phóng hoạt chất.
 - B. Viên nén cải biên tốc độ giải phóng hoạt chất.
 - C. Viên nang cải biên tốc độ giải phóng hoạt chất.
 - D. Viên nén, viên nang và thuốc cốm.
8. Dược điển Việt Nam IV quy định môi trường thử độ hoà tan là
- A. Nước.
 - B. HCl 0,1 N.
 - C. Đệm photphat pH 6,8.
 - D. Theo từng chuyên luận.
9. Phân biệt sự khác nhau căn bản giữa quy trình định lượng hoạt chất và quy trình xác định độ đồng đều hàm lượng trong cùng một chế phẩm viên nén là:

- A. Cách lấy mẫu.
- B. Số lần lặp lại khi thử mẫu.
- C. Số lượng viên nén thử nghiệm.
- D. Giới hạn sai số cho phép.

10. Các chỉ tiêu cần kiểm tra của IPC

- A. Độ cứng, độ rã, độ hoà tan, độ ẩm.
- B. Độ đồng đều khối lượng, định lượng, độ ẩm.
- C. Độ cứng, độ rã, độ hoà tan, độ đồng đều khối lượng, độ ẩm.
- D. Độ rã, độ hoà tan, độ đồng đều khối lượng, độ ẩm.

KIỂM NGHIỆM THUỐC MỀM DỪNG TRÊN DA VÀ NIÊM MẠC (PL 1.12)

MỤC TIÊU

1. Phân biệt được các loại thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc.
2. Trình bày được các chỉ tiêu kỹ thuật cho từng loại thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc.
3. Phân tích được tính thích hợp của từng loại chỉ tiêu đối với các dạng thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc.
4. Nêu một vài ví dụ về thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc hiện đang có trên thị trường với chỉ tiêu kỹ thuật của chúng.

1. ĐẠI CƯƠNG

Thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc có thể là chất mềm đồng nhất dùng để bôi lên da và niêm mạc nhằm gây tác dụng tại chỗ hoặc đưa được chất thấm qua da và niêm mạc, làm trơn hoặc bảo vệ.

Thành phần của thuốc gồm một hay nhiều dược chất, được hoà tan hay phân tán đồng đều trong một hoặc hỗn hợp tá dược, thuộc hệ phân tán một pha hoặc nhiều pha.

Tá dược sử dụng có nguồn gốc thiên nhiên hoặc tổng hợp, thân dầu hay thân nước. Ngoài ra, trong thành phần tá dược còn có thêm chất bảo quản, chất chống oxy hoá, chất ổn định, chất nhũ hoá, chất làm thơm và các chất làm tăng tính thấm của dược chất.

Phân loại các thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc:

- Thuốc mỡ (ointments).
- Bột nhão (pastes).
- Kem (creams).
- Gel (gels).

2. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG CHUNG

Thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc phải mịn, đồng nhất, không dược có mùi lạ, không biến màu, không cứng lại hoặc tách lớp ở điều kiện thường, không

được chảy lỏng ở nhiệt độ 37 °C và phải bắt dính được trên da hay trên niêm mạc khi bôi. Trừ khi có chỉ dẫn khác các chế phẩm này phải đáp ứng các yêu cầu sau:

2.1. Tính chất

Thể chất, màu sắc, mùi vị.

2.2. Độ đồng nhất

Cách thử: Lấy 4 đơn vị đóng gói, mỗi đơn vị khoảng 0,02 – 0,03 g, trải đều chế phẩm trên 4 phiến kính. Đẩy mỗi phiến kính bằng một phiến kính thứ 2 và ép mạnh cho tới khi tạo thành một vết có đường kính khoảng 2 cm. Quan sát vết thu được bằng mắt thường (cách mắt khoảng 30 cm), ở 3 trong 4 tiêu bản không được nhận thấy các tiểu phân. Nếu có các tiểu phân nhìn thấy ở trong phần lớn số các vết thì phải làm lại với 8 đơn vị đóng gói. Trong số các tiêu bản này, các tiểu phân cho phép nhận thấy, không được vượt quá 2 tiêu bản.

2.3. Độ đồng đều khối lượng (xem bài 12)

Phép thử độ đồng đều khối lượng và đánh giá kết quả của thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc được thực hiện theo phương pháp 4 của Phụ lục 11.3 ĐĐVN IV.

2.4. Giới hạn nhiễm khuẩn

Đạt yêu cầu phép thử giới hạn nhiễm khuẩn Phụ lục 13.6 ĐĐVN IV.

2.5. Định tính

Chế phẩm phải có các phản ứng đặc trưng của tất cả các thành phần được chất có trong chế phẩm.

2.6. Định lượng

Hàm lượng của các hoạt chất có trong chế phẩm phải nằm trong giới hạn quy định Phụ lục 11.1 ĐĐVN IV.

2.7. Các yêu cầu kỹ thuật khác

Thử theo quy định trong chuyên luận riêng. Một số trường hợp có thể quy định thêm chỉ tiêu pH.

Phép thử pH được tiến hành như sau: cân 10 g thuốc mỡ trong một cốc thủy tinh có mỏ, thêm 50 ml nước cất mới đun sôi để nguội, làm lạnh cho lớp tá được đông lại, tách bỏ tá được, gạn lấy lớp nước, đem đo pH.

2.8. Bảo quản

Trong chai, lọ, type kín chế tạo bằng vật liệu phù hợp (kim loại, polyme). Nếu chế phẩm vô khuẩn, cần bảo quản kín, vô khuẩn.

3. CÁC LOẠI THUỐC MỀM DỪNG TRÊN DA VÀ NIÊM MẠC

3.1. Thuốc mỡ

Tuỳ theo loại tá dược sử dụng và cách pha chế mà thuốc mỡ được chia thành 3 loại sau:

3.1.1. Thuốc mỡ thân dầu

Thuốc mỡ thân dầu có thể hút (hấp phụ) một lượng nhỏ nước hoặc dung môi phân cực. Tá dược điển hình gồm: nhóm hydrocarbon no (vaselin, dầu parafin, parafin rắn), dầu, mỡ có nguồn gốc động vật, thực vật, glycerid bán tổng hợp, sáp và polyalkylsiloxan lỏng.

3.1.2. Thuốc mỡ thân nước

Thuốc mỡ thân nước có thể trộn lẫn với nước. Tá dược thường dùng là polyethylen glycol (macrogol, carbowax).

3.1.3. Thuốc mỡ nhũ hoá thân nước

Thuốc mỡ nhũ hoá thân nước có thể hút được một lượng lớn nước và chất lỏng phân cực để tạo thành nhũ tương nước – dầu (N/D) hoặc dầu – nước (D/N), tuỳ thuộc vào bản chất chất nhũ hoá có trong thành phần tá dược. Chất nhũ hoá cho nhũ tương N/D gồm: Lanolin, este sorbitan (Span), monoglycerid và alcol béo. Chất nhũ hoá cho nhũ tương D/N gồm: alcol béo sulfat, polysorbat (Tween), ether hoặc este của acid béo với polyethylen glycol.

Các chế phẩm thuốc mỡ phải đáp ứng các yêu cầu về chất lượng cho thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc, trừ khi có chỉ dẫn khác.

3.2. Thuốc mỡ tra mắt

Thuốc mỡ tra mắt là những chế phẩm thuốc mỡ dùng cho mắt, chứa một hoặc nhiều dược chất hoà tan hoặc phân tán trong tá dược, được xếp vào nhóm các chế phẩm vô khuẩn. Do vậy quy trình pha chế, sản xuất phải đảm bảo điều kiện vô khuẩn. Tá dược và dược chất dùng cho thuốc mỡ tra mắt phải không bị phân huỷ khi tiệt khuẩn bằng nhiệt (150 °C trong 1 giờ).

Ngoài các yêu cầu của thuốc mềm dùng bôi da và niêm mạc nói chung, thuốc mỡ tra mắt phải đạt các yêu cầu sau:

3.2.1. Thử vô khuẩn

Thuốc mỡ tra mắt phải vô khuẩn và không được phát hiện thấy có *Staphylococcus aureus* và *Pseudomonas aeruginosa* trong thành phẩm cuối cùng – Đạt yêu cầu phép thử vô khuẩn Phụ lục 13.7 ĐCVN IV.

3.2.2. Các phần tử kim loại

Cách thử: trừ trường hợp có chỉ dẫn riêng, lấy 10 type thuốc, bóp hết thuốc

chứa bên trong vào từng đĩa Petri riêng có đường kính 6cm, đáy bằng, không có các vết xước và các phần tử lạ nhìn thấy được. Đậy các đĩa, đun nóng đến 80 – 85 °C trong 2 giờ và để cho thuốc mỡ phân tán đồng đều. Làm nguội cho thuốc mỡ đông lại, lật ngược mỗi đĩa, đặt lên bản soi của kính hiển vi thích hợp. Chiếu sáng từ trên xuống bằng một đèn chiếu đặt ở góc 45° so với mặt phẳng của bản soi. Quan sát và đếm các phần tử kim loại sáng bóng, lớn hơn 50 µm ở bất kỳ kích thước nào. Không được có quá một type trong 10 type thuốc mỡ thử chứa nhiều hơn 8 phần tử và không được quá 50 phần tử tìm thấy trong 10 type. Nếu chế phẩm không đạt ở lần thử thứ nhất, làm lại lần thử thứ hai với 20 type thuốc khác. Mẫu thử được coi là đạt yêu cầu nếu không có quá 3 type chứa quá 8 phần tử trong mỗi type và tổng số không quá 150 phần tử trong 30 type thử.

3.2.3. Giới hạn kích thước các phần tử

Trải một lượng nhỏ chế phẩm thành một lớp mỏng trên bản soi của kính hiển vi, phủ phiến kính lên trên và soi. Không được có phần tử nào của thuốc có kích thước lớn hơn 75 µm.

3.2.4. Bảo quản

Đựng trong lọ, type có nắp hoặc nút kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Bao bì đựng thuốc mỡ tra mắt phải bền ở nhiệt độ diệt khuẩn và không ảnh hưởng tới chất lượng của thuốc.

3.3. Bột nhão

Bột nhão bôi da là các chế phẩm nửa rắn, chứa một tỷ lệ lớn dược chất rắn phân tán trong tá dược lỏng. Các chế phẩm thuốc bột nhão bôi da phải đáp ứng các yêu cầu về chất lượng cho thuốc mềm dùng bôi da và niêm mạc, trừ khi có chỉ dẫn khác.

3.4. Kem

Kem bôi da là những chế phẩm thuộc hệ phân tán nhiều pha, bao gồm: pha dầu, pha nước và chất nhũ hoá. Kem bôi da có thể chất mềm và mịn do sử dụng các tá dược nhũ tương dầu/nước (D/N) hoặc nước/dầu (N/D). Thuốc được dùng trên da hay trên một số màng nhầy để làm dịu, bảo vệ, điều trị, phòng chống tùy theo mức độ cần thiết.

Kem N/D: Pha nội thân nước, pha ngoại (pha liên tục) thân dầu. Trong thành phần có các chất nhũ hoá tạo nhũ tương N/D như: lanolin, este sorbitan (Span), monoglycerid và alcol béo.

Kem D/N: Pha nội thân dầu, pha ngoại (pha liên tục) thân nước. Trong thành phần có các chất nhũ hoá tạo nhũ tương D/N như: xà phòng kiềm hoá trị một (natri, kali), xà phòng amin (mono, di và triethanolamin), alcol béo sulfat, polysorbat (Tween), ether hoặc este của acid béo với polyethylen glycol.

Các chế phẩm kem bôi da phải đáp ứng các yêu cầu về chất lượng cho thuốc mỡ dùng bôi da và niêm mạc, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Đóng gói kem trong các đồ đựng thích hợp nút kín nhất là trong trường hợp chứa nước hay các hoạt chất dễ bay hơi. Đồ đựng phải làm giảm thiểu sự nhiễm bẩn bởi các vi sinh vật. Thường thuốc được đựng trong các ống kim loại hay ống nhựa.

Nhãn ngoài các điều ghi cơ bản phải thêm thời gian sau đó cream không được sử dụng nữa, điều kiện bảo quản thuốc, khi cần thiết phải được khử trùng.

Bảo quản kem ở nhiệt độ không quá 25 °C và không được làm đông lạnh.

3.5. Gel

Gel bôi da và niêm mạc là những chế phẩm thể chất mềm, sử dụng tá dược tạo gel thích hợp.

Gel thân dầu (oleogels): Trong thành phần sử dụng tá dược tạo gel, bao gồm dầu parafin phối hợp với tá dược thân dầu khác, có thêm keo silic, xà phòng nhôm hoặc xà phòng kẽm.

Gel thân nước (hydrogels): Thành phần bao gồm nước, glycerin, propylen glycol, có thêm các tá dược tạo gel như polysaccharid (tinh bột, tinh bột biến tính, acid alginic và natri alginat), dẫn chất cellulose, polyme của acid acrylic (carbomer, carbomer copolymer, carbomer interpolymere, methyl acrylat) và các chất vô cơ (magnesi – nhôm silicat).

Các chế phẩm gel bôi da phải đáp ứng các yêu cầu về chất lượng cho thuốc mỡ dùng bôi da và niêm mạc, trừ khi có chỉ dẫn khác.

4. ĐỒ DÙNG – NHÃN – BẢO QUẢN

Thuốc mỡ dùng bôi da và niêm mạc thường được đựng trong các ống type kim loại, chai sứ, thủy tinh hoặc chất dẻo không được ảnh hưởng tới chất lượng của thuốc và phải đảm bảo nút kín. Nút đậy phải hạn chế đến mức tối đa tránh sự nhiễm khuẩn bởi vi sinh vật.

Nhãn ngoài những quy định chung cần ghi rõ thêm:

- Thời hạn dùng thuốc.
- Điều kiện bảo quản.
- Khi cần thiết, thuốc phải được tiệt trùng.

Bảo quản: Thuốc phải được bảo quản ở nơi khô mát, tránh ánh sáng.

5. VÀI VÍ DỤ VỀ THUỐC MỠ DÙNG BÔI DA VÀ NIÊM MẠC

– Thuốc mỡ fluocinolon acetonid (Fluocinolone Ointment) với hàm lượng 0,025% trong chất nền thích hợp.

– Thuốc mỡ hydrocortison acetat (Hydrocortisone Acetate Ointment) với hàm lượng 1% w/w trong chất nền thích hợp.

– Kem gentamicin: chế phẩm là nhũ dịch nhót dạng dầu/nước trong đó gentamicin được hoà tan trong pha nước, có hàm lượng là 3%.

– Kem triamcinolone: chế phẩm chứa triamcinolon acetonid trong chất nền thích hợp với hàm lượng 0,1%.

5.1. Thuốc mỡ kẽm oxyd (Unguentum Zinci oxydi)

Là thuốc mỡ dùng ngoài da chứa kẽm oxyd. Kẽm oxyd phải thật mịn qua được rây số 125 (kích thước cạnh mắt rây 0,125 mm) trước khi điều chế.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc” (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng kẽm oxyd ZnO: 90,0 – 110,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Tính chất: thuốc mỡ màu trắng.

Định tính: lấy một lượng chế phẩm tương ứng với 50 mg kẽm oxyd cho vào chén nung, đun ấm cho chảy rồi tiếp tục đốt nóng từ từ tăng dần nhiệt độ đến khi toàn khối chế phẩm hoàn toàn chảy thành than. Tiếp tục đốt mạnh, sẽ có màu vàng xuất hiện, khi để nguội bị mất màu. Cho thêm 10 ml nước và 5 ml acid hydrocloric loãng (TT) vào cốc, lắc kỹ và lọc. Thêm 2 – 3 giọt dung dịch kali ferrocyanid 10% (TT) vào dịch lọc, sẽ xuất hiện tủa trắng.

Calci, magnesi và các chất vô cơ lạ: chuyển 2,0 g chế phẩm vào chén nung, đun ấm cho chảy, rồi đốt nóng từ từ tăng dần nhiệt độ đến khi toàn khối chế phẩm hoàn toàn chảy thành than. Đốt nóng mạnh cho đến khi cốc có màu vàng đồng đều, rồi để nguội. Thêm 6 ml acid hydrocloric loãng (TT) vào cốc, đun trên cách thuỷ 10 – 15 phút, dung dịch phải trong và không màu, nếu có cốc chỉ được ở dạng 1 vết cốc nhỏ không tan còn lưu lại ở đáy chén. Lọc dung dịch, thêm 10 ml nước vào dịch lọc, và cho dung dịch amoniac 10% (TT) đến khi có tủa tạo thành rồi lại tan. Thêm 2 ml dung dịch amoni oxalat 3,5% (TT) và 2ml dung dịch dinatri hydrophosphat 12% (TT) vào dung dịch thử, dung dịch này phải không thay đổi hoặc trở thành hơi đục nhẹ trong vòng 5 phút.

Định lượng: cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 75 mg kẽm oxyd cho vào chén nung, đun ấm cho chảy, đốt nóng từ từ tăng dần nhiệt độ đến khi toàn khối chế phẩm hoàn toàn chảy thành than, tiếp tục đốt nóng đến khi cốc có màu vàng đồng đều rồi để nguội. Hoà tan cốc trong 10 ml acid sulfuric 1 M (TT), đun nóng nếu cần để hoà tan tốt. Chuyển dung dịch vào bình nón. Rửa chén nung với từng lượng nước nhỏ gộp nước rửa đến khi thu được khoảng 50 ml trong bình. Điều chỉnh pH dung dịch đến 6 – 7 bằng cách thêm từng giọt dung dịch amoniac 10% (TT). Thêm 10 ml dung dịch đệm amoniac pH = 10,0 và 1 ml

dung dịch đen eriocrom T (TT) làm chỉ thị và chuẩn độ bằng dung dịch trilon B 0,05 M (CĐ).

1,0 ml dung dịch trilon B 0,05 M tương ứng với 4,069 mg ZnO.

Bảo quản: đậy kín, để chỗ mát.

Hàm lượng thường dùng: 1% ZnO.

5.2. Thuốc mỡ tra mắt tetracyclin (Oculentum tetracycline)

Là thuốc mỡ dùng tra mắt, chứa tetracyclin hydroclorid với tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc" mục "Thuốc mỡ tra mắt" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng tetracyclin hydroclorid ($C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$) từ 90,0 đến 125,0% so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Thuốc mỡ màu vàng nhạt đồng nhất, có độ mềm thích hợp, dính được vào niêm mạc và da khi bôi, không tách lớp ở điều kiện bình thường, không chảy lỏng ở 37 °C.

Định tính

A. Lấy khoảng 5 g chế phẩm vào cốc có mỏ, thêm khoảng 5 ml nước, đun cách thủy cho tan hết tá dược, khuấy đều bằng một đũa thủy tinh. Để nguội và làm lạnh trong nước đá để cho lớp tá dược đông lại. Gạn lấy lớp nước (dung dịch A) để thử các phản ứng sau:

Lấy 1 ml dung dịch A, cho vào một bát sứ, bốc hơi trên cách thủy cho tới khô. Thêm 1 – 2 giọt acid sulfuric đậm đặc (TT) sẽ có màu đỏ tím. Thêm 1 giọt dung dịch sắt (III) clorid 3% (TT), màu sẽ chuyển thành nâu hoặc đỏ nâu.

Lấy 2 ml dung dịch A, cho vào một ống nghiệm, thêm 1 giọt dung dịch acid nitric 32% (TT) và vài giọt dung dịch bạc nitrat 2% (TT), sẽ xuất hiện tủa trắng.

B. Trong phần định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của pic tetracyclin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký:

Dung môi pha loãng: Hỗn hợp 680 ml dung dịch amoni oxalat 0,1 M với 270 ml dimethylformamid (TT).

Pha động: Hỗn hợp 680 ml dung dịch amoni oxalat 0,1 M với 270 ml dimethylformamid (TT) và 50 ml dung dịch amonphosphat dibasic 0,2 M. Điều

chỉnh đến pH = 7,6 – 7,7 bằng dung dịch amoni hydroxyd 3 N hoặc dung dịch acid phosphoric 3 N. Lọc qua màng lọc 0,45 μm .

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng tetracyclin hydroclorid chuẩn, hoà tan trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1 mg/ml. Pha loãng 6,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha loãng. Trộn đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μm .

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương khoảng 0,300 g tetracyclin hydroclorid, cho vào một bình nón nút mài dung tích 100 ml, thêm 20 ml cyclohexan (TT), lắc kỹ. Tiếp tục thêm 35 ml methanol (TT), siêu âm trong 20 phút. Gạn, lọc dung dịch vào một bình định mức 100 ml. Tráng cặn ở bình nón với 40 ml methanol (TT), lọc vào bình định mức, thêm methanol (TT) đến định mức. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng dung môi pha loãng. Trộn đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μm .

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (25 cm x 4,6 mm), được nhồi styren-divinyl-benzen copolyme (8 μm – 10 μm). Nhiệt độ cột: 60 °C. Tốc độ dòng: 2 ml/phút. Thể tích tiêm: 20 μl . Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Cách tiến hành:

Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đôi với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tetracyclin hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0%.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid, $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl}$, trong chế phẩm thử dựa vào các diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl}$ trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản: Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng: 1%.

5.3. Ví dụ về tiêu chuẩn kiểm nghiệm thuốc kem

SỞ Y TẾ TP. HCM	TIÊU CHUẨN CƠ SỞ	Nhóm: R
CÔNG TY	Kem ngoài da	Có hiệu lực từ ngày
DƯỢC PHẨM	CORTIBION	

Kem ngoài da Cortibion là một dược phẩm bào chế của công ty có chứa hoạt chất chính là dexamethason acétat (21-acetat 9 fluoro 16-metyl, delta-hydrocortison) và cloramphenicol ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$).

1. Yêu cầu chất lượng

Công thức điều chế cho 100 g kem:

- Dexamethason acetat	0,05 g (Năm mươi miligam)
- Cloramphenicol	2 g (Hai gam)
- Chất bảo quản (Nitrat phenylmercuric)	0,02 p1000
- Tá dược vừa đủ cho	100 g (Một trăm gam)

(Tá dược gồm có: Propylen glycol, Lanette E, Lanette O, Eutanol G)

Nguyên liệu:

Dexamethason acetat	Đạt tiêu chuẩn của ĐDVN IV
Cloramphenicol:	Đạt tiêu chuẩn của ĐDVN IV
Nitrat phenylmercuric:	Đạt tiêu chuẩn của ĐĐ Pháp ấn bản 1976
Propylenglycol:	Đạt tiêu chuẩn của USP 30

Chất lượng thành phẩm:

Hình thức bên ngoài: Kem màu trắng đục, láng mịn, đồng nhất, không có mùi đặc biệt, vị đắng.

Khối lượng: từ 7,600 – 8,400 g ($8 \text{ g} \pm 5\%$).

Quan sát kem: Quan sát dưới kính hiển vi, giữa 2 lam kính, kem phải có cấu trúc đồng đều, không vón cục, không có cấu tử lạ.

Định tính: Phải có phản ứng dương tính của cloramphenicol và dexamethason acetat.

Định tính và xác định giới hạn nipagin–nipasol: Độ hấp thụ quang phổ của dung dịch chế phẩm phải nhỏ hơn độ hấp thụ của dung dịch chuẩn nipagin.

Định lượng: Chế phẩm phải chứa từ 45 mg đến 55 mg dexamethason acetat và từ 1,8 – 2,2 g cloramphenicol trong 100 g kem.

Định tính và ước lượng nitrat phenylmercuric: Độ hấp thụ quang phổ của chế phẩm phải nhỏ hơn độ hấp thụ của dung dịch chuẩn nitrat phenylmercuric.

Thời gian bảo hành: 12 tháng kể từ ngày sản xuất.

2. Phương pháp thử

Hình thức: Bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

Khối lượng:

Quan sát kem: Dưới kính hiển vi, thể chất kem phải đạt các yêu cầu đã nêu.

Định tính:

- Thuốc thử:
- Pyridin (TT).
 - Dung dịch natri hydroxyd 30% (Lessive de soude) (TT).
 - Cồn tuyệt đối (TT).
 - Thuốc thử ISONIAZID 0,05% trong metanol (TT).

Cách thử:

Cloramphenicol: Cân chính xác khoảng 0,500 g chế phẩm, hoà tan trong 5 ml pyridin (TT) vừa mới cất, và thêm vào 2 ml natri hydroxyd 30% (TT), đun cách thủy sôi trong vài phút, sẽ có màu đỏ đậm ở pha pyridin.

Làm song song một ống chứng trong cùng điều kiện thử nghiệm, ống này phải không màu hoặc chỉ có ánh hồng nhạt ở pha pyridin.

Dexamethason acetat: Cân chính xác khoảng 2 g chế phẩm trong 1 becher 50 ml, hoà tan trong 10 ml cồn tuyệt đối (TT), đun sôi. Quấy đều, lọc, lấy 02 ml dịch lọc cho vào 01 ống nghiệm, thêm vào 2 ml thuốc thử isoniazid 0,05% trong metanol (TT). Lắc, và để yên trong khoảng 30 phút, sẽ có màu vàng xuất hiện.

Định tính và giới hạn Nipagin – Nipasol.

Thuốc thử: Cồn 95% (TT) – Acid nitric đậm đặc (TT) – Dung dịch thuốc thử Millon (TT)

Cách thử:

Pha dung dịch chuẩn (parahydroxymetyl – benzoat) (Dung dịch A): cân chính xác khoảng 0,060 g chất chuẩn (parahydroxymetyl – benzoat) trong một bình định mức 100 ml, hoà tan trong 1 ml cồn 95% (TT), lắc mạnh cho tan, và thêm nước tới vạch 100. Lấy 1 ml dung dịch trên, pha loãng 1/10 với nước có chứa 1% cồn 95% (v/v).

Pha dung dịch chế phẩm (B): cân chính xác khoảng 2 g chế phẩm trong một becher, hoà tan trong khoảng 30 ml nước có chứa 1% cồn 95% (v/v). Quấy đều, cho vào bình định mức 50 ml. Tráng becher 3 lần với nước chứa 1% cồn 95% tới vạch. Lọc qua 2 lần giấy lọc.

Tiến hành thử:

Dung dịch chất chuẩn parahydroxymetyl – benzoat:

– Lấy 4 ml dung dịch chất chuẩn (A) cho vào ống nghiệm, thêm vào 6 ml nước 1% cồn 95% (ống 1).

– Trong một ống nghiệm khác, cho vào 10 ml nước có chứa 1% cồn 95% (mẫu trắng) (ống 2).

Dung dịch chất thử:

Lấy 4 ml dung dịch chế phẩm (B) cho vào ống nghiệm, thêm vào 6 ml nước có 1% cồn 95% (ống 3).

Trong tất cả 3 ống nghiệm trên, lần lượt cho vào:

– 0,1 ml acid nitric đậm đặc (TT)

– 1 ml thuốc thử Millon (TT)

Đun cách thủy ở 70 °C trong 10 phút. Để nguội, lọc kỹ và đo độ hấp thụ ở 520 nm.

Độ hấp thu của dung dịch chế phẩm phải nhỏ hơn độ hấp thu của dung dịch chuẩn.

Định lượng:

Cloramphenicol: Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm (Pg), lắc với 20 ml etylacetat (TT) trong vòng 15 phút. Lọc, và lấy 2 ml dịch lọc làm bốc hơi đến cạn khô. Hoà tan cần khô trong 50 ml nước nóng. Lọc vào một bình định mức 200 ml. Rửa lọc bằng nước nóng, và thêm nước tới vạch. Lắc đều, để nguội và đo độ hấp thụ quang phổ của dung dịch thử trong cốc 1 cm ở 278 nm. Dùng nước làm mẫu chứng. Gọi A là độ hấp thu quang phổ đọc được và của cloramphenicol là 298.

Hàm lượng cloramphenicol chứa trong 100 g kem được tính theo công thức:

$$\frac{A.20.200.100}{298.(P).2.100} \text{ hoặc } \frac{A.2000}{298.(P)}$$

Dexamethason acetat:

Cách pha dung dịch chuẩn mẹ A: Cân chính xác khoảng 0,025 g dexamethason acetat chuẩn (hàm lượng 100%) cho vào 1 bình định mức 50 ml cùng với 1 g cloramphenicol chuẩn (100%) và 20 ml cồn tuyệt đối (TT). Lắc mạnh đến khi tan hết. Thêm cồn tuyệt đối đến vạch.

Cách pha dung dịch chuẩn B: cân chính xác khoảng 2 g tá dược (P'g), cho vào 01 becher. Cho vào 2 ml cồn tuyệt đối (TT). Quấy đều. Thêm vào 2 ml dung dịch chuẩn mẹ A. Lắc đều. Đun cách thủy sôi trong 5 phút. Chuyển qua bình định mức 25 ml. Tráng becher 3 lần, mỗi lần với khoảng 2 ml cồn tuyệt đối đun nóng, cho vào bình định mức nói trên. Thêm vào 10 ml dung dịch isoniazid 0,05% trong metanol (TT) và 01 giọt acid hydrocloric đậm đặc (TT). Đun cách thủy ở 60 °C trong 30 phút. Để nguội. Thêm cồn tuyệt đối tới vạch. Lọc bằng giấy lọc băng đỏ.

Cách pha dung dịch thử E: cân chính xác khoảng 2 g kem (P) và cho vào 1 becher, thêm 4 ml cồn tuyệt đối (TT). Quấy đều, đun cách thủy sôi trong 5 phút và tiếp tục làm như mục pha dung dịch chuẩn B.

Cách pha dung dịch trắng D: Cho vào bình định mức 25 ml:

- 10 ml dung dịch isoniazid 0,05% trong metanol (TT).
- 1 giọt acid hydrocloric đậm đặc (TT).
- 10 ml cồn tuyệt đối (TT).

Đun cách thủy ở 60 °C trong 30 phút cùng một lúc với dung dịch chuẩn B và thử E. Để nguội. Thêm cồn tuyệt đối (TT) đến vạch. Đo độ hấp thu quang phổ của 2 dung dịch chuẩn và thử bằng quang phổ kế ở bước sóng 405 nm với mẫu trắng là dung dịch D.

Cách tính: Hàm lượng dexamethason acetat tính bằng g trong 100 g kem, được tính theo công thức sau:

$$\frac{A_E}{A_T} \times \frac{0,004}{P}$$

Trong đó:

- A_T là độ hấp thụ quang phổ của dung dịch chuẩn B.
- A_E là độ hấp thụ quang phổ của dung dịch thử.

Định tính và ước lượng nitrat phenylmercuric:

Thuốc thử:

- Cồn 95% (TT).
- Dung dịch acid sulfuric 1 N (TT).
- Dung dịch dithizon 0,02% trong tetraclorea carbon (TT).
- Tetraclorea carbon (TT).

*** Cách pha dung dịch chuẩn nitrat phenylmercuric:**

Trong 1 bình tam giác cho vào 0,055 g nitrat phenylmercuric đã cân chính xác, thêm vào khoảng 400 ml nước, lắc mạnh và đun sôi cho đến khi tan hoàn toàn. Để nguội, sang qua 1 bình định mức 500 ml. Tráng bình tam giác với nước và cho vào bình định mức. Thêm nước tới vạch 500 và lắc mạnh.

Cách thử:

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 1 g kem, cho vào một ống nghiệm, thêm vào 4 ml cồn (TT) và 1 ml dung dịch acid sulfuric 1N. Lắc đều và gắn ống sinh hàn khí, đun cách thủy ở 80 °C trong 30 phút. Để nguội, thêm vào 2 ml dung dịch 0,02% dithizon trong tetraclorea carbon (TT). Gạn lấy lớp tetraclorea carbon và lọc qua giấy lọc đôi bằng đỏ (ống A).

Dung dịch chuẩn: Tiến hành pha song song dung dịch chuẩn nitrat phenylmercuric có chứa 110 µg/1 ml (+). Lấy 0,2 ml cho vào ống nghiệm. Thêm vào 4 ml cồn (TT) và 1 ml dung dịch acid sulfuric 1 N (TT) và tiến hành như dung dịch thử (ống B).

Kết quả: Đo độ hấp thụ quang phổ của 2 dung dịch A và B bằng quang phổ kế ở bước sóng 500 nm. Độ hấp thụ quang phổ của dung dịch thử phải nhỏ hơn dung dịch chuẩn.

3. Đóng gói – Nhãn – Bảo quản

- Chế phẩm đựng trong chai nhựa trắng, nút đậy kín.
- Nhãn đúng quy chế.
- Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng.

TP. Hồ Chí Minh, ngày... tháng... năm

PHÒNG KIỂM NGHIỆM

Người viết tiêu chuẩn

Từ khoá

Thuốc mỡ; Độ đồng nhất; Gel bôi da; Thuốc kem; Kiểm tra vật lạ; Bột nhão bôi da.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Nêu những chỉ tiêu kiểm nghiệm của các dạng thuốc mỡ dùng bôi trên da.
2. Nêu những chỉ tiêu kiểm nghiệm của thuốc mỡ tra mắt.
3. Chỉ tiêu “Kiểm tra các phần tử kim loại” được áp dụng cho dạng thuốc nào? Hãy viết cụ thể phương pháp kiểm nghiệm.
4. Nêu các chỉ tiêu khác biệt giữa thuốc mỡ bôi da và thuốc mỡ tra mắt.
5. Cho một vài ví dụ về các chế phẩm thuốc mỡ dùng bôi trên da có trong ĐDVN IV.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Dược Điển Việt Nam IV quy định độ đồng đều về khối lượng quy định cho thuốc mỡ dùng bôi trên da:
A. + 5% khối lượng ghi trên nhãn.
B. + 10% khối lượng ghi trên nhãn.
C. 5% khối lượng ghi trên nhãn.
D. Theo từng mức độ khối lượng đóng gói.
2. Yêu cầu chất lượng thuốc mỡ tra mắt gồm các chỉ tiêu:
A. Tính chất, độ đồng nhất, pH, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, độ đồng đều hàm lượng (quy định riêng).
B. Tính chất, pH, độ đồng nhất, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, giới hạn kích thước tiểu phân (mỡ hỗn dịch), độ vô khuẩn.
C. Tính chất, pH, độ đồng nhất, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, giới hạn kích thước tiểu phân (mỡ hỗn dịch), độ vô khuẩn, giới hạn các phần tử kim loại.
D. Tính chất, pH, định tính, định lượng, độ đồng đều thể tích, giới hạn kích thước tiểu phân (mỡ hỗn dịch), độ vô khuẩn, giới hạn các phần tử kim loại.
3. Chỉ tiêu độ đồng nhất thuốc mỡ dùng bôi trên da được thử nghiệm bằng cách lấy(X).....đơn vị đóng gói. Nếu có các tiểu phân nhìn thấy ở trong phần lớn số các vết thì phải làm lại với (Y) đơn vị đóng gói.

- A. (X): 4 (Y): 6
 B. (X): 6 (Y): 12
 C. (X): 4 (Y): 8
 D. (X): 6 (Y): 10
4. Ngoài các chỉ tiêu chung với thuốc kem dùng bôi trên da, thuốc mỡ tra mắt phải:
- A. Thử vô khuẩn, các phần tử thủy tinh, giới hạn kích thước các phân tử.
 B. Thử vô khuẩn, các phần tử không nhìn thấy bằng mắt thường, giới hạn kích thước các phân tử.
 C. Thử vô khuẩn, các phần tử kim loại, giới hạn kích thước các phân tử.
 D. Thử vô khuẩn, các phần tử kim loại, giới hạn vật thể nhìn thấy bằng mắt thường.
5. Các chỉ tiêu kỹ thuật của thuốc mỡ, kem bao gồm:
- A. Tính chất, độ trong, màu sắc, pH, sai số khối lượng, định tính, định lượng, xác định chất gây sốt, độ vô khuẩn.
 B. Tính chất, pH, sai số thể tích, tỷ trọng, định tính, định lượng, độ vô khuẩn, độ đồng nhất về hàm lượng.
 C. Tính chất, độ trong, pH, sai số thể tích, định tính, định lượng, giới hạn kích thước hạt, độ vô khuẩn.
 D. Tính chất, sai số khối lượng, định tính, pH, định lượng, độ đồng nhất, kiểm tra vật lạ, độ vô khuẩn.
6. Để khảo sát độ đồng đều về khối lượng của thuốc kem dùng bôi trên da (Phụ lục 11.3 ĐĐVN IV) xét trên:
- A. 5 đơn vị.
 B. 10 đơn vị.
 C. 20 đơn vị.
 D. 6 đơn vị.
7. Độ đồng nhất thuốc mỡ được thực hiện bằng cách trải chế phẩm lên...(X) tiêu bản đặt trên phiến kính, quan sát bằng...(Y)và kết luận. (Z).
- A. (X) 4, (Y) mắt thường, (Z) 3 trong 4 tiêu bản không được nhận thấy các tiểu phân.
 B. (X) 4, (Y) kính hiển vi, (Z) 3 trong 4 tiêu bản không được thấy tiểu phân.
 C. (X) 8, (Y) mắt thường, (Z) không quá 3 trong 8 tiêu bản này có tiểu phân.
 D. (X) 8, (Y) kính hiển vi, (Z) không quá 3 trong 8 tiêu bản này có tiểu phân.

2. PHÂN LOẠI

– Thuốc đạn (Suppositoria): Thường có hình dạng giống như đầu viên đạn (hình nón cụt) hoặc hình thủy lôi, đường kính từ 8 – 10 mm, chiều dài 30 – 40 mm, khối lượng khoảng 1 – 3 g. Được đặt vào trực tràng khi sử dụng.

– Thuốc đặt âm đạo (Suppositoria vaginalis): Thường có hình cầu (Globula), hình trứng (Ovula), hình lưỡi (Pessaria), khối lượng khoảng 3 – 10 g. Được đặt vào âm đạo khi sử dụng.

– Thuốc đặt niệu đạo (Suppositoria urethralis): có hình trụ, đường kính 1 – 4 mm, chiều dài 6 – 20cm, chiều dài thay đổi tùy theo đối tượng sử dụng, thuốc đặt niệu đạo dành cho nữ thường có chiều dài ngắn hơn thuốc đặt dành cho nam giới, khối lượng khoảng 0,5 – 4,0 g. Được đặt vào niệu đạo khi sử dụng.

3. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG

Thuốc đặt cần phải đạt những chỉ tiêu chất lượng sau:

3.1. Tính chất

Hình dạng kích thước và khối lượng phải phù hợp nơi đặt thuốc, phải có độ bền cơ học nhất định, giữ được hình dạng trong quá trình bảo quản khi sử dụng, có thể dùng tay đặt dễ dàng.

3.2. Độ rã

Chảy lỏng ở thân nhiệt hoặc hoà tan trong niêm dịch để giải phóng hoạt chất.

Đạt yêu cầu phép thử độ rã của thuốc đạn và thuốc trứng (Phụ lục 11.5).

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

3.2.1. Thiết bị

– Ống bao trong suốt bằng thủy tinh hay chất dẻo, cao 60 mm với đường kính bên trong 52 mm, thành dày thích hợp (xem hình 17.1).

– 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 17.1. 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 17.1.

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 17.2.

3.2.2. Cách thử

a) 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 lít nước ấm ($36 - 37^{\circ}\text{C}$) 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 phút một lần, tránh không để nhô lên khỏi mặt nước.

Lập lại toàn bộ thử nghiệm với hai viên khác.

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

– Tan hoàn toàn.

– 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 hoà tan trong nước (các thành phần hoà tan), hoặc có thể phân tán theo một hay vài cách nêu trên.

– 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 đầu thủy tinh.

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

b) Viên 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 phút.

c) 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 phút.

d) Viên nang đặt âm đạo

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

e) Viên nén đặt âm đạo

Đặt thiết bị thử vào bồn có đường kính phù hợp, chứa nước ấm ($36 - 37^{\circ}\text{C}$). Thêm dần nước ấm ($36 - 37^{\circ}\text{C}$) 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. Lập lại toàn bộ thử nghiệm với hai viên khác.

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

- Không còn cặn trên đĩa.
- Nếu cặn vẫn còn, đáy 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 phút.

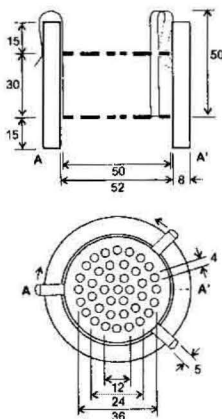
3.3. Độ đồng đều khối lượng (xem bài 12)

Phép thử độ đồng đều khối lượng và đánh giá kết quả của thuốc đặt được thực hiện theo phương pháp 1 của phụ lục 11.3 ĐCVN IV.

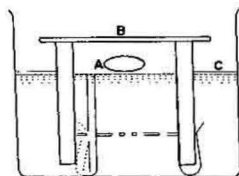
Yêu cầu: $\pm 5\%$ so với khối lượng trung bình.

3.4. Định tính

Chế phẩm phải cho kết quả định tính dương tính của các hoạt chất có trong chế phẩm.



Hình 17.1. Thiết bị thử độ rã của thuốc đạn và thuốc trứng (Kích thước tính bằng mm)



Hình 17.2. Thiết bị thử độ rã của viên nén đặt âm đạo

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

3.5. Định lượng (xem bài 12)

Các hoạt chất chứa trong chế phẩm phải đạt hàm lượng theo quy định của Phụ lục 11.1 ĐDVN IV.

Thuốc cốm, thuốc dạng: giới hạn cho phép của mọi hàm lượng là $\pm 10\%$ so với lượng hoạt chất ghi trên nhãn.

3.6. Độ đồng đều hàm lượng (xem bài 12)

Đạt yêu cầu phép thử độ đồng đều hàm lượng, phương pháp 1 của Phụ lục 11.2 ĐDVN IV.

Thuốc dạng đã thử độ đồng đều về hàm lượng với tất cả các dược chất có trong thành phần thì không phải thử độ đồng đều khối lượng.

3.7. Các yêu cầu kỹ thuật khác

Thử theo quy định trong chuyên luận riêng.

4. ĐÓNG GÓI, BẢO QUẢN

Trong bao bì kín, thích hợp (màng nhôm, polymer), để nơi mát (nhiệt độ dưới 30°C).

5. VÍ DỤ

Viên nén đặt âm đạo Metronidazol.

5.1. Yêu cầu kỹ thuật

5.1.1. Công thức điều chế cho 1 viên

Metronidazol:	500 mg
Neomycin sulfat	65.000 IU
Nystatin	100.000 IU

Tá dược: tinh bột mì, carmallose natri (carboxymethylcellulose natri), talc, cellulose vi tinh thể (microcrystallin cellulose), vừa đủ 1 viên đặt âm đạo.

5.1.2. Nguyên phụ liệu

Metronidazol, neomycin sulfat, nystatin, tinh bột mì, carmallose natri, talc, cellulose vi tinh thể đạt tiêu chuẩn Dược điển châu Âu 5.

5.1.3. Yêu cầu chất lượng

Tính chất: viên nén dẹp, hình chữ nhật thuôn, màu vàng nhạt.

Độ đồng đều khối lượng: $\pm 5\%$ so với khối lượng trung bình.

Định tính: chế phẩm phải cho kết quả định tính dương tính của metronidazol, neomycin sulfat và nystatin.

Độ rã: không quá 30 phút.

Định lượng: Trong mỗi viên phải chứa:

Metronidazol ($C_6H_9N_3O_3$) từ 90 – 110% so với hàm lượng ghi trên nhãn trong một viên.

Neomycin sulfat từ 90 – 125% so với hàm lượng ghi trên nhãn trong một viên.

Nystatin từ 90 – 140% so với hàm lượng ghi trên nhãn trong một viên.

5.2. Phương pháp thử

5.2.1. Tính chất

Kiểm tra bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu nêu trên.

5.2.2. Độ đồng đều khối lượng

Thử theo ĐĐVN IV, Phụ lục 11.3.

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 và không được có đơn vị nào có khối lượng vượt gấp đôi giới hạn đó.

5.2.3. Định tính

Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4 ĐĐVN IV).

- Bản mỏng silicagel RP 18 F254S, code 1.05559 của hãng Merck.
- Dung môi khai triển: MeOH-NH₃ 25%-cloroform: nước (60:30:20:10, v/v/v/v).
- Phát hiện: soi UV-254.

5.2.4. Độ rã

Theo ĐĐVN IV, Phụ lục 11.5.

- Thiết bị thử: Bộ dụng cụ thử độ rã dùng cho viên nén đặt âm đạo theo ĐĐVN IV, Phụ lục 11.5 hay BP 2005.
- Các viên phải rã trong vòng 30 phút.

5.2.5. Định lượng

- Neomycin sulfat: Phương pháp định lượng vi sinh vật.

Sử dụng phương pháp khuếch tán theo Appendix XIV A. Biological Assay of Antibiotics (BP 2005).

- Nystatin: Phương pháp vi sinh vật.

Sử dụng phương pháp khuếch tán theo Appendix XIV A. Biological Assay of Antibiotics (BP 2005).

- Metronidazol (phương pháp định lượng quang phổ tử ngoại).

Do độ hấp thu của mẫu thử và mẫu chuẩn ở bước sóng cực đại 277 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch HCl làm mẫu trắng.

5.3. Đóng gói – Bảo quản – Hạn dùng

- Chế phẩm được ép vỉ 10 viên, hộp 1 vỉ.
- Bảo quản: ở nhiệt độ không quá 30 °C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.
- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Từ khoá

Thuốc đạn; Viên nang đặt trực tràng; Thuốc trứng; Viên nén đặt âm đạo.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu.

Theo ĐBVN IV:

- Các chỉ tiêu kiểm nghiệm của thuốc đạn bao gồm:
 - Tính chất, độ rã, độ đồng đều khối lượng, độ đồng đều hàm lượng, định tính, định lượng.
 - Tính chất, độ ẩm, độ hoà tan, độ đồng đều khối lượng, độ đồng đều hàm lượng, định tính, định lượng.
 - Độ rã, độ đồng đều khối lượng, độ đồng đều hàm lượng, định tính, định lượng.
 - Tính chất, độ mịn, độ hoà tan, độ đồng đều khối lượng, độ đồng đều hàm lượng, định tính, định lượng.
- Thời gian tan rã của thuốc đạn là:
 - không quá 30 phút.
 - không quá 60 phút.
 - không quá 15 phút.
 - không quá 30 phút đối với các thuốc đạn có tá dược thân mỡ và không quá 60 phút đối với thuốc đạn tan trong nước.
- Thời gian tan rã của viên nang đặt trực tràng là:
 - không quá 5 phút.
 - không quá 15 phút.
 - không quá 30 phút.
 - không quá 60 phút.

4. Thời gian tan rã của thuốc trứng là:
- A. không quá 5 phút.
 - B. không quá 15 phút.
 - C. không quá 30 phút.
 - D. không quá 60 phút.
5. Mức chênh lệch về độ đồng đều khối lượng của thuốc đạn là
- A. 5% tính theo khối lượng trung bình của viên.
 - B. 5% tính theo khối lượng trên nhãn.
 - C. 10% tính theo hàm lượng < 250 mg, 5% tính theo hàm lượng > 250 mg.
 - D. % độ lệch tính theo hàm lượng hoạt chất có trong viên.
6. Phép thử độ đồng đều về khối lượng của thuốc đạn, thường tiến hành với:
- A. 6 đơn vị.
 - B. 10 đơn vị.
 - C. 15 đơn vị.
 - D. 20 đơn vị.

KIỂM NGHIỆM THUỐC UỐNG DẠNG LỎNG

SIRÔ, DUNG DỊCH, HỖN DỊCH, NHŨ TƯƠNG (PL 1.3 – 1.6)

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các chỉ tiêu kỹ thuật cho từng loại thuốc uống lỏng.
2. Phân tích được tính thích hợp của từng loại chỉ tiêu đối với các dạng chế phẩm uống lỏng.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Thuốc uống dạng lỏng thường là sirô, dung dịch, nhũ dịch hay hỗn dịch chứa một hay nhiều hoạt chất trong một dung môi thích hợp.

Thuốc uống dạng lỏng phải đồng nhất và có nồng độ xác định.

Thuốc uống dạng lỏng không pha loãng hay được pha loãng dùng để uống.

1.2. Phân loại

Thuốc uống dạng lỏng bao gồm nhiều dạng như thuốc uống giọt, thuốc uống dạng hỗn dịch, thuốc uống dạng nhũ dịch, dạng dung dịch. Dạng này cũng có thể được pha chế trước khi dùng từ những dung dịch đậm đặc, từ dạng bột hay dạng cốm.

Các dạng thuốc này đều tuân theo các yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc uống. Ngoài ra đối với mỗi loại thuốc cần phải đáp ứng các yêu cầu chuyên biệt.

1.3. Thành phần

Thuốc uống dạng lỏng trong chế phẩm có thể chứa các chất bảo quản như chất diệt khuẩn thích hợp, chất chống oxy hoá và các chất phụ gia khác như các tác nhân phân tán, tác nhân treo, nhũ hoá, chất đệm, chất ổn định, chất làm tan, chất thơm, chất làm ngọt, chất tạo màu cho phép.

Dung môi dùng pha chế thuốc dạng này có thể là nước, cồn, glycerin hay dầu.

1.4. Cách đóng gói

Thuốc uống dạng lỏng thường được đóng gói dưới dạng đơn liều và đa liều. Trường hợp đa liều, thường phân chia liều theo thể tích như đóng bằng muỗng (thìa), dùng ống nhỏ giọt hay dùng mililit.

2. YÊU CẦU KỸ THUẬT

Thuốc uống dạng lỏng phải đạt yêu cầu tiêu chuẩn kỹ thuật chung của Dược điển Việt Nam IV, đối với thuốc uống dạng lỏng và yêu cầu riêng của từng chuyên luận.

2.1. Tính chất

Bao gồm thể chất, màu sắc, mùi vị, tùy theo từng chuyên luận.

Cách thử: bằng cảm quan.

2.2. Độ trong

– Thuốc uống dạng dung dịch phải không được có vật lạ, khi lắc thuốc phải không được có cặn.

– Nếu là sirô dạng dung dịch thì phải trong, không có mùi lạ, bọt khí hoặc có sự biến chất khác trong quá trình bảo quản.

– Nếu là hỗn dịch khi để yên thì được chất rắn phân tán có thể tách riêng, nhưng phải trở lại trạng thái phân tán đồng nhất trong chất dẫn khi lắc nhẹ trong 1 – 2 phút và giữ nguyên trạng thái đó trong vài phút.

– Nếu là nhũ tương: khi quan sát bằng mắt thường, nhũ tương lỏng phải đục trắng và đồng nhất giống như sữa. Nhũ tương được coi như đã bị hỏng khi hai tướng đã tách riêng nhau và bằng cách khuấy lắc cũng không thể khôi phục lại trạng thái phân tán đồng nhất nữa.

2.3. Giới hạn cho phép về thể tích (xem bài 12)

Phép thử giới hạn cho phép về thể tích và đánh giá kết quả của thuốc uống dạng lỏng (dung dịch, hỗn dịch, nhũ dịch) được thực hiện theo phụ lục 11.1 ĐVN IV.

2.4. Tỷ trọng

Tỷ trọng của chế phẩm phải nằm trong giới hạn quy định theo từng chuyên luận.

Cách thử: Tiến hành thử với một trong 3 dụng cụ: picnomet, cân thủy tĩnh Mohr – Westphal hay tỷ trọng kế theo phụ lục 6.5 ĐVN IV.

2.5. pH

Tùy theo từng chuyên luận, pH của chế phẩm phải nằm trong giới hạn quy định.

Cách thử: đo trên máy đo pH đã được chuẩn hoá theo quy định trong phụ lục 6.2.

2.6. Định tính

Tiến hành định tính theo các phương pháp được quy định theo chuyên luận riêng.

2.7. Định lượng (xem bài 12)

Tiến hành theo quy định trong các chuyên luận riêng.

Các hoạt chất chứa trong chế phẩm phải đạt hàm lượng theo quy định của Phụ lục 11.1 ĐDVN IV.

Mọi hàm lượng của thuốc uống dạng lỏng có giới hạn cho phép là $\pm 10\%$ so với lượng ghi trên nhãn.

2.8. Độ nhiễm khuẩn

Yêu cầu giới hạn nhiễm khuẩn đối với thuốc uống dạng lỏng:

- Tổng số vi khuẩn hiếu khí sống lại được không quá 104 trong 1 g (ml)
- Tổng số Enterobacteria không quá 500 trong 1 g (ml).
- Nấm và mốc không quá 100 trong 1 g (1 ml).
- Không được có Salmonella trong 1 g (ml).
- Mẫu không có *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* trong 1 g (1 ml).

3. CÁC THUỐC UỐNG DẠNG LỎNG

3.1. Sirô thuốc

Sirô thuốc là dạng bào chế có vị ngọt, sánh dùng để uống. Các chế phẩm dạng này thường được pha chế với nồng độ đường trắng ít nhất là 45% để có một độ sánh nhất định. Với nồng độ đường khoảng 35% (kl/kl), tỷ trọng là 1,32 ở 20 °C, đường saccharose được xem là chất bảo vệ, có tác dụng kháng khuẩn.

Đường saccharose có thể được thay thế bởi chất khác như glucose, levulose. Sirô thuốc cũng có thể được pha chế với các chất làm ngọt như polyol (sorbitol, xylitol), chất có vị ngọt mạnh như aspartam. Chất làm sánh cũng có thể thêm vào để thu được một độ sánh như dung dịch saccharose.

Sirô thuốc chứa một hay nhiều hoạt chất, chất màu, chất làm thơm, chất bảo quản.

Sirô đơn không chứa hoạt chất, được dùng làm chất dẫn trong một số chế phẩm.

Ví dụ:

- Sirô Toplexil (Aventis Pharma). Thành phần cho một muỗng (thìa) cà phê – Oxomemazin 1,65 mg.
- Quaifenesin 33,3 mg.

Tá dược: Glycerol, acid citric, natri citrat, hương caramel tổng hợp, caramel (E 150), dung dịch saccharose, nước vừa đủ.

- Sirô Meko Modium (Mekopha).

• Sirô Astymin (Công ty dược phẩm Hoàng Khang – Ternamid) gồm các acid amin và vitamin.

Bột hoặc cốm để pha sirô: Phải đáp ứng yêu cầu chung của dạng Thuốc bột (Phụ lục 1.7) hoặc Thuốc cốm (Phụ lục 1.8) ĐDVN IV.

Bảo quản: Đựng trong chai lọ khô sạch, đậy nút kín, để nơi mát.

3.2. Thuốc uống hỗn dịch

Thuốc uống hỗn dịch là những chế phẩm lỏng chứa một hay nhiều chất rắn phân tán dưới dạng những tiểu phân (kích thước nhỏ hơn 50 μm) trong môi trường phân tán (tướng ngoại).

Thuốc uống hỗn dịch chứa các chất phụ gia như chất làm sánh, chất đệm, chất màu, chất kháng khuẩn, chất bảo quản, chất làm ngọt và chất tạo hương thơm.

Trong thuốc uống dạng hỗn dịch, người ta sử dụng chất tạo độ nhớt như gồm arabic hoặc các dẫn chất cellulose như carboxymethylcellulose (CMC), hydroxypropylmethylcellulose (HPC).

Tính chất của dạng thuốc này thay đổi do nhiều yếu tố nhất là do bản chất và tỷ lệ của hai tướng cũng như tùy thuộc vào các chất phụ gia và kích thước của các tiểu phân phân tán.

Trong quá trình bảo quản, kích thước các tiểu phân phải ổn định và hỗn dịch phải đồng nhất, trường hợp các tiểu phân có thể trầm lắng nhưng dễ dàng trở lại trạng thái hỗn dịch trước khi dùng bằng cách lắc bằng tay.

Dạng hỗn dịch có thể pha sẵn như hỗn dịch bari sulfat được dùng làm chất cản quang khi chụp X quang ống tiêu hoá hay hỗn dịch kháng acid "Phosphalugel", còn có dạng cốm hay thuốc bột dạng gói pha thành hỗn dịch sử dụng ngay sau khi pha hoặc có hạn dùng tối đa là 8 ngày.

Ví dụ:

– Ercefuryl (Synthelabo Groupe) hỗn dịch uống 4% – Lọ 90 ml (18 thìa lượng khoảng 5 ml/thìa).

– Rocgel (Roques) hỗn dịch uống – 24 gói 10 g – Thuốc kháng acid.

– Erybactrim 365 mg (Công ty vật tư y tế Bình Thuận) bột pha hỗn dịch uống – Gói 5 g.

Bột hoặc cốm để pha hỗn dịch: Phải đáp ứng yêu cầu chung của dạng Thuốc bột (Phụ lục 1.7) hoặc Thuốc cốm (Phụ lục 1.8).

Bảo quản: Đóng hỗn dịch vào chai lọ kín có dung tích lớn hơn thể tích thuốc và trên nhãn có ghi dòng chữ: Lắc trước khi dùng.

3.3. Thuốc uống nhũ dịch

Nhũ dịch là những chế phẩm lỏng được pha chế bằng cách phân tán một chất lỏng khác dưới dạng hình cầu (tướng nội) vào một chất lỏng khác (tướng ngoại) không hỗn hoà với nhau. Nhũ dịch có hai loại: nhũ dịch dầu trong nước và nhũ dịch nước trong dầu.

Ví dụ: vitamin K₁ (Roche) nhũ dịch uống 20 mg/ml – Chai 10 ml.

Bảo quản: ở nơi mát, nhiệt độ ít thay đổi.

Đóng nhũ tương thuốc vào chai lọ có dung tích hơi lớn hơn thể tích thuốc một chút và trên nhãn có ghi dòng chữ: Lắc trước khi dùng.

3.4. Dung dịch uống

Dung dịch uống là dạng bào chế lỏng, trong suốt chứa một hay nhiều hoạt chất trong dung môi thích hợp.

Dung dịch uống có thể có màu hay không có màu nhưng phải luôn luôn trong suốt.

Tùy theo dung môi người ta có dung dịch nước, dung dịch dầu, dung dịch cồn.

Về phương diện pha chế, dung dịch uống có thể hoà tan nguội hay nóng và phải qua giai đoạn lọc.

Ví dụ:

– Hydrosol polyvitaminé (Roche) dung dịch uống – Chai đếm giọt 20 ml (2 ml = 50 giọt).

– Atussol (Eftifar) chai 60 ml.

– Fevramol (Nadiphar). Lọ đếm giọt 25 ml.

Bảo quản: Các dung dịch, đặc biệt là các dung dịch chứa dung môi dễ bay hơi, phải bảo quản trong bao bì kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Từ khoá

Cồn thuốc; Sirô thuốc; Dung dịch uống; Thuốc uống hỗn dịch; Thuốc uống nhũ dịch.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Kể tên các loại thuốc uống dạng lỏng.
2. So sánh điều kiện bảo quản của các dạng thuốc uống dạng lỏng.
3. Giải thích điều kiện đóng gói của thuốc uống hỗn dịch và thuốc uống nhũ dịch.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu .

1. Các chỉ tiêu đặc trưng cho chất lượng thuốc uống dạng lỏng là:
 - A. Tính chất, pH, độ đồng đều thể tích, định tính, định lượng.
 - B. Tính chất, độ trong và màu sắc, độ đồng đều thể tích, độ đồng đều hàm lượng, định tính, định lượng, độ nhiễm khuẩn, pH.
 - C. Tính chất, pH, độ trong và màu sắc, độ đồng đều thể tích, độ đồng đều hàm lượng, độ hoà tan, định tính, định lượng.
 - D. Tính chất, độ ẩm, độ đồng đều thể tích, định tính, định lượng.
2. ĐCVN IV quy định chỉ tiêu pH của thuốc dạng lỏng là:
 - A. Theo chuyên luận riêng.
 - B. $1 < \text{pH} < 7$.
 - C. $6,0 < \text{pH} < 7,5$.
 - D. $7,0 < \text{pH} < 8,5$.
3. Giới hạn cho phép về thể tích là 4% được áp dụng đối với các chế phẩm có thể tích ... (ml) ghi trên nhãn.
 - A. 20.
 - B. 20 – 50.
 - C. 50 – 150.
 - D. Trên 150.
4. Trong thuốc uống dạng lỏng, chỉ tiêu về thể tích đạt khi:
 - A. 5 đơn vị bất kỳ nằm trong giới hạn cho phép.
 - B. Có 1 đơn vị nằm ngoài giới hạn cho phép.
 - C. Có 2 đơn vị không đạt giới hạn cho phép.
 - D. Khi tiến hành thử lần hai có hơn 1 đơn vị không đạt giới hạn cho phép.

KIỂM NGHIỆM THUỐC NHỎ MẮT (PL 1.14)

MỤC TIÊU

1. Phân biệt được các loại thuốc nhỏ mắt.
2. Trình bày được các chỉ tiêu kỹ thuật cho từng loại thuốc nhỏ mắt.
3. Phân tích được tính thích hợp của từng loại chỉ tiêu đối với các dạng thuốc nhỏ mắt.
4. Nêu một vài ví dụ về thuốc nhỏ mắt hiện đang có trên thị trường với chỉ tiêu kỹ thuật của chúng.

1. ĐẠI CƯƠNG THUỐC NHỎ MẮT

Định nghĩa: Thuốc nhỏ mắt là dung dịch nước, dung dịch dầu hoặc hỗn dịch vô khuẩn của một hay nhiều hoạt chất, dùng để nhỏ vào mắt. Chế phẩm cũng có thể được bào chế dưới dạng khô (bột, bột đông khô, viên nén) vô khuẩn, được hoà tan hoặc phân tán vào một chất lỏng vô khuẩn thích hợp khi dùng.

Phân loại thuốc nhỏ mắt có các loại như sau:

- Thuốc nhỏ mắt dạng lỏng (dung dịch – nước; hỗn dịch).
- Thuốc nhỏ mắt dạng sệt (mỡ tra mắt).
- Thuốc rửa mắt.

Thuốc nhỏ mắt được điều chế bằng các nguyên phụ liệu theo phương pháp thích hợp nhất (đã được tiết trùng) để đảm bảo thành phẩm không chứa tạp chất và vi cơ (các chất nhiễm bẩn, vi trùng). Thuốc nhỏ mắt có thể chứa các chất phụ gia như: chất để điều chỉnh độ đẳng trương hay độ nhớt, chất để điều chỉnh và ổn định pH, chất bảo quản (chống oxy hoá, chất sát trùng) để ổn định chế phẩm. Nhưng mọi chất thêm vào phải không ảnh hưởng xấu đối với tác dụng của thuốc nhỏ mắt, không kích ứng hay không gây ra tác dụng phụ ở nồng độ sử dụng, không gây khó khăn cho việc định tính, định lượng hoạt chất trong thành phẩm.

Thuốc nhỏ mắt đóng nhiều liều trong một đơn vị đóng gói phải chứa thêm chất bảo quản kháng khuẩn thích hợp, nếu cần. Chất này không được tương kỵ

với các thành phần khác và phải đảm bảo hiệu lực suốt thời gian bảo quản và sử dụng thành phẩm.

Với dạng chế phẩm khô dùng để pha thuốc nhỏ mắt trước khi dùng, sau khi pha phải đáp ứng yêu cầu chất lượng của thuốc nhỏ mắt.

Thuốc nhỏ mắt không có chất bảo quản kháng khuẩn theo đơn phải đựng trong bao bì đơn liều. Thuốc nhỏ mắt được dùng trong phẫu thuật hay các sơ cứu về mắt phải không được chứa các chất bảo quản kháng khuẩn và được bảo chế dưới dạng đơn liều.

Thuốc rửa mắt, thuốc ngâm mắt hay để thấm băng mắt nhất thiết phải là dung dịch đẳng trương, có chất sát khuẩn ở nồng độ thích hợp và phải đáp ứng yêu cầu chất lượng của thuốc nhỏ mắt.

2. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG

Các chế phẩm thuốc nhỏ mắt phải đáp ứng các yêu cầu chất lượng chung như sau:

2.1. Tính chất

Thể chất lỏng (linh động – nước; sánh – hỗn dịch), màu sắc.

2.2. Độ trong

Thuốc nhỏ mắt dung dịch phải đảm bảo về độ trong, không có các tiểu phân quan sát được bằng mắt thường (thử theo phụ lục 11.8 phần B).

Hỗn dịch nhỏ mắt có thể lắng đọng khi để yên, nhưng phải dễ dàng phân tán đồng nhất khi lắc và phải duy trì được sự phân tán đồng nhất đó trong khi nhỏ thuốc để sử dụng đúng liều.

2.3. Kích thước các tiểu phân

Áp dụng cho thuốc nhỏ mắt dạng hỗn dịch, thử theo phụ lục 11.8. phần A. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với 10 μg của pha rắn cho vào buồng đếm hoặc đưa lên lame và quan sát dưới kính hiển vi có độ phóng đại thích hợp. Trong 1 mẫu đo:

- Không được có quá 20 tiểu phân có kích thước lớn hơn 25 μm .
- Không được có quá 2 tiểu phân có kích thước lớn hơn 50 μm .
- Không có tiểu phân nào có kích thước lớn hơn 90 μm .

2.4. Giới hạn cho phép về thể tích (xem bài 12)

Phép thử giới hạn cho phép về thể tích và đánh giá kết quả của thuốc nhỏ mắt được thực hiện theo Phụ lục 11.1 DĐVN IV.

Giới hạn cho phép của mọi thể tích là +10% so với thể tích ghi trên nhãn (PL 11.1 ĐDVN IV).

Thuốc rửa mắt nhiều liều phải đóng gói không quá 200 ml cho 1 đơn vị đóng gói nhỏ nhất.

2.5. pH

pH của dung dịch đem thử phải nằm trong giới hạn quy định (Phụ lục 6.2 ĐDVN IV).

2.6. Độ vô khuẩn

Chế phẩm phải hoàn toàn vô khuẩn như quy định đối với thuốc tiêm. Tiến hành như mô tả ở phần “Thử vô khuẩn” (Phụ lục 13.7 ĐDVN IV).

Với chế phẩm có ống nhỏ giọt đi kèm cũng phải kiểm tra độ vô trùng của ống nhỏ giọt. Lấy ống nhỏ giọt ra khỏi đồ bao gói một cách vô trùng rồi chuyển ngay vào ống nghiệm có môi trường nuôi cấy thích hợp. Phải để ống ngập chìm trong môi trường. Để trong tủ nuôi cấy và đánh giá kết quả theo Phụ lục 13.7 ĐDVN IV.

2.7. Định tính

Chế phẩm phải cho các phản ứng hoá học của các thành phần hoạt chất có trong chế phẩm.

2.8. Định lượng

Hàm lượng của các hoạt chất có trong chế phẩm phải nằm trong giới hạn cho phép sau khi được thử bằng phương pháp thích hợp.

2.9. Các yêu cầu kỹ thuật khác

Thử theo quy định trong chuyên luận riêng.

Đối với dạng chế phẩm khô, dùng để pha thuốc nhỏ mắt trước khi dùng, sau khi pha phải đáp ứng các yêu cầu chất lượng của thuốc nhỏ mắt. Đối với chế phẩm đóng liều đơn phải đáp ứng các yêu cầu về phép thử độ đồng đều hàm lượng hoặc độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.2 hoặc 11.3 ĐDVN IV), trừ khi có chỉ dẫn khác.

Đối với các dung dịch dùng để rửa mắt, ngâm mắt hoặc để thấm vào băng mắt, nhất thiết phải là các dung dịch đẳng trương với dịch nước mắt và phải đáp ứng các yêu cầu chất lượng của thuốc nhỏ mắt.

3. ĐỒ DÙNG

Đồ đựng thuốc nhỏ mắt phải làm từ vật liệu không ảnh hưởng đến chế phẩm. Đồ đựng thuốc nhỏ mắt phải có đủ độ trong cần thiết để kiểm tra được bằng mắt

độ trong của dung dịch hay độ đồng nhất của hỗn dịch nhỏ mắt chứa trong đó. Đồ đựng thuốc nhỏ mắt phải vô khuẩn và không có tương tác về mặt vật lý hay hoá học với thuốc. Đồ đựng thuốc nhỏ mắt phải đáp ứng các yêu cầu nêu trong Phụ lục 17.3.3. Các chế phẩm nhiều liều phải được đóng gói trong những đồ đựng cho phép lấy chế phẩm ra nhiều lần liên tiếp. Trừ khi có các chỉ dẫn khác, các đơn vị đóng gói này không chứa quá 10 ml và nhãn cần được ghi thêm.

4. GHI NHÃN

Đối với đơn vị đóng gói nhiều liều, nhãn cần ghi các thông tin sau:

- Thời gian sử dụng tính từ khi thuốc được sử dụng lần đầu, sau thời gian đó không được dùng thuốc nữa. Thời gian này không quá 4 tuần trừ khi có các chỉ dẫn khác.

- Tên và hàm lượng của các chất bảo quản diệt khuẩn. Điều kiện bảo quản chế phẩm.

- Đối với đơn vị đóng gói một liều, nhãn ghi tên hoạt chất và nồng độ của nó trong chế phẩm.

5. MỘT SỐ THUỐC NHỎ MẮT – NHỎ MŨI

- Thuốc nhỏ mắt Ofloxacin 0,3%.

- Thuốc nhỏ mắt Neodexa (Neomycin, dexamethason phosphat).

- Thuốc nhỏ mắt Kẽm sulfat.

- Thuốc nhỏ mắt Natri clorid 0,9%.

6. VÍ DỤ TIÊU CHUẨN KỸ THUẬT THUỐC NHỎ MẮT

Thuốc nhỏ mắt cloramphenicol 0,4% (ĐDVN IV) (Collyrium Chloramphenicol).

Là dung dịch vô khuẩn của cloramphenicol trong nước.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nhỏ mắt” (Phụ lục 1.14 – Độ trong; Thử vô khuẩn) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 90,0 đến 110,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Tính chất: Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính

Lấy một thể tích dung dịch chứa khoảng 50 mg cloramphenicol vào bình lắng gạn, thêm 15 ml nước. Chiết 4 lần mỗi lần 25 ml ether (TT). Gộp các dịch chiết rồi bốc hơi đến khô. Cẩn thu được phải đáp ứng các phép thử sau:

A. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silicagel F254; Hệ dung môi: Cloroform – methanol – nước (90: 10: 1)

Dung dịch thử: Dung dịch 1% cần trong ethanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1% trong ethanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có màu sắc và giá trị R_f tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.

B. Hoà tan 10 mg cần thu được trong 2 ml ethanol 50% (TT), thêm 4,5 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), 50 mg kẽm bột (TT) để yên 10 phút, gạn lớp chất lỏng ở trên hoặc lọc nếu cần thiết. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá, thêm 0,5 ml dung dịch natri nitric 10% (TT), sau 2 phút thêm 1 g urê (TT), 1 ml dung dịch 2-naphтол (TT) và 2 ml dung dịch natri hydroxid 1 M (TT), màu đỏ xuất hiện. Làm lại thí nghiệm này không có bột kẽm, dung dịch sẽ không có màu đỏ.

pH: Từ 7,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp liên quan 2-amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri pentansulfonat 0,21% – acetonitril – acid acetic băng (85: 15: 1).

Dung dịch (1): Pha loãng một thể tích chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có chứa cloramphenicol 0,050%.

Dung dịch (2): Dung dịch 2-amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol chuẩn 0,0040% trong pha động.

Điều kiện sắc ký: Cột thép không gỉ (10 cm x 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 μ m) (Cột Nucleosil C18 là thích hợp). Detector quang phổ hấp thụ ở bước sóng 272 nm. Tốc độ dòng 2,0 ml/phút. Thể tích tiêm 10 μ l.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với các dung dịch trên.

Đánh giá kết quả: trên sắc ký đồ thu được ở dung dịch (1), diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với 2-amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol (cùng R_T và dạng phổ UV) không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (2).

Định lượng

Hoà loãng một thể tích chế phẩm có chứa 20 mg cloramphenicol với nước thành 200 ml. Lấy 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml, thêm

nước vừa đủ đến vạch. Lắc kỹ và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 278 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. Tính hàm lượng của cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, theo A (1%, 1 cm). Lấy 297 là giá trị A (1%, 1 cm) ở cực đại 278 nm.

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng 0,4%, 0,5%.

Từ khoá

Thuốc nhỏ mắt; Độ trong; Giới hạn kích thước hạt; Độ vô trùng; Đồ chứa.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Nêu các chỉ tiêu để kiểm nghiệm thuốc nhỏ mắt.
2. Cho ví dụ cụ thể một vài loại thuốc nhỏ mắt dạng hỗn dịch và đề nghị phương thức kiểm nghiệm.
3. Chỉ tiêu "Giới hạn kích thước hạt" được áp dụng cho loại thuốc nhỏ mắt nào? Chỉ tiêu này có áp dụng cho dạng thuốc mỡ tra mắt hay không? Tại sao?

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Giới hạn các tiểu phân là một trong những chỉ tiêu áp dụng cho chế phẩm nhỏ mắt dạng:
A. Nhũ tương.
B. Dung dịch.
C. Hỗn dịch.
D. Mỡ tra mắt.
2. Các chỉ tiêu kỹ thuật của thuốc nhỏ mắt bao gồm:
A. Tính chất, độ trong, màu sắc, pH, sai số thể tích, định tính, định lượng, xác định chất gây sốt, độ vô khuẩn.
B. Tính chất, pH, sai số thể tích, định tính, định lượng.
C. Tính chất, độ trong, pH, sai số thể tích, định tính, định lượng, giới hạn kích thước hạt, độ vô khuẩn.
D. Tính chất, độ trong, màu sắc, pH, sai số thể tích, định tính, độ vô khuẩn.

3. Sai số thể tích trong thuốc nhỏ mắt được ĐĐVN IV quy định.
- A. Với độ lệch cho phép tùy theo từng loại thể tích.
 - B. Với giới hạn thể tích thừa cho phép tùy theo loại thể tích và độ sánh của dung dịch.
 - C. Với chênh lệch thể tích thừa cho phép ở mọi thể tích là +10%.
 - D. Theo đúng thể tích ghi trên nhãn.
4. ĐĐVN IV quy định việc kiểm tra chỉ tiêu độ vô khuẩn của thuốc nhỏ mắt:
- A. Như quy định đối với thuốc tiêm.
 - B. Như quy định đối với thuốc tiêm và có ống nhỏ giọt đi kèm cũng phải kiểm tra độ vô trùng của ống nhỏ giọt.
 - C. Như quy định đối với thuốc tiêm và có ống nhỏ giọt đi kèm, nhưng không cần kiểm tra độ vô trùng của ống nhỏ giọt.
 - D. Không cần phải kiểm tra chỉ tiêu độ vô khuẩn trong thuốc nhỏ mắt.
8. Đối với thuốc nhỏ mắt, nhỏ mũi có đơn vị đóng gói nhiều liều:
- A. Thời gian sử dụng phải theo đơn của bác sĩ.
 - B. Nhãn không cần ghi thời gian sử dụng và cho phép sử dụng đến khi hết.
 - C. Nhãn phải ghi thời gian sử dụng và chỉ cho phép sử dụng trong 15 ngày sau ngày mở nắp lần đầu.
 - D. Nhãn ghi thời gian sử dụng tính từ khi thuốc được sử dụng lần đầu. Thời gian này không quá 4 tuần trừ khi có các chỉ dẫn khác, sau thời gian đó không được dùng thuốc nữa.

KIỂM NGHIỆM THUỐC TIÊM, THUỐC TIÊM TRUYỀN (PL 1.19)

MỤC TIÊU

1. Phân biệt được các loại thuốc tiêm.
2. Trình bày được các chỉ tiêu kỹ thuật cho từng loại thuốc tiêm.
3. Phân tích được tính thích hợp của từng loại chỉ tiêu đối với các dạng chế phẩm tiêm.
4. Nêu một vài ví dụ về thuốc tiêm hiện đang có trên thị trường với chỉ tiêu kỹ thuật của chúng.

1. ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa: thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền là chế phẩm vô khuẩn dùng cho đường tiêm hoặc truyền tĩnh vào cơ thể.

Có thể phân loại thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền như sau:

- Thuốc tiêm: dung dịch nước hoặc dầu, nhũ dịch hoặc hỗn dịch.
- Thuốc truyền tĩnh mạch: dung dịch nước hoặc nhũ tương dầu trong nước.
- Bột hoặc dung dịch đậm đặc để pha thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền khi sử dụng phải pha loãng trong dung môi thích hợp.

Các yêu cầu về nguyên liệu thuốc tiêm:

- Dược chất phải là loại nguyên liệu dùng để pha thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền.

– Dung môi pha thuốc tiêm phải đảm bảo an toàn và không ảnh hưởng đến hiệu lực điều trị ở thể tích tiêm, thường dùng nhất là nước cất để pha thuốc tiêm. Chuyên luận nước cất pha chế thuốc tiêm (Aqua pro injection; Aqua sterilis pro injection;) có nêu tiêu chuẩn riêng cho dung môi này. Một số dung môi (ethanol, propylen glycol) hoà tan với nước, hay dầu thực vật trung tính hoặc các dung môi thích hợp khác.

Ngoài ra dung môi pha thuốc tiêm có thể là dầu thảo mộc trung tính hoặc các chất hữu cơ được quy định để pha thuốc tiêm. Dầu để pha tiêm phải đáp ứng được những chỉ tiêu: chỉ số xà phòng hoá, acid béo tự do ...

– Các tá dược: tùy theo bản chất của hoạt chất, trong thành phần thuốc tiêm có thể thêm các chất để đẳng trương, điều chỉnh pH, tăng độ tan, độ ổn định của hoạt chất, gây thấm, nhũ hoá, nhưng phải đảm bảo an toàn và không ảnh hưởng đến hiệu lực điều trị của thuốc ở nồng độ sử dụng trong chế phẩm.

Thuốc tiêm với liều trên 15 ml, thuốc để tiêm vào nội sọ, màng cứng, dịch não tủy hoặc các tổ chức ở mắt không được cho chất sát khuẩn vào và phải được trình bày ở dạng lọ đựng liều đơn. Nhưng với thuốc tiêm đóng nhiều liều trong một đơn vị đóng gói và thuốc tiêm không được tiệt khuẩn bằng nhiệt sau khi đóng ống (lọ) phải cho thêm chất sát khuẩn với nồng độ thích hợp, trừ khi bản thân chế phẩm có đủ tính sát khuẩn cần thiết.

Không được cho tá dược màu vào thuốc tiêm với mục đích nhuộm màu chế phẩm.

Ngoài hoạt chất và dung môi, đa số các thuốc tiêm đều có thêm các tá dược để làm đẳng trương dung dịch, điều chỉnh pH, làm tăng độ tan và bảo quản hoạt chất.

Dụng cụ đựng thuốc tiêm (thường là ống, lọ thủy tinh hay chất dẻo) sau khi đóng thuốc phải được hàn kín hay đóng kín bằng nút thích hợp theo tiêu chuẩn quy định. Đồ đựng thuốc tiêm phải không được làm thay đổi tính chất lý hoá của dung dịch tiêm cũng như không được làm thay đổi tác dụng chữa bệnh của thuốc. Các lọ đựng đơn liều của thuốc tiêm phải rút được ra theo đúng liều quy định bằng kỹ thuật thông thường. Đồ đựng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền phải đạt các chỉ tiêu chất lượng quy định trong các phụ lục 17.1; 17.3.2. Nút chai lọ thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền phải đạt các chỉ tiêu quy định trong phụ lục 17.5.

Thuốc tiêm nhũ dịch phải không được thấy dấu hiệu của sự tách lớp. Kích thước các hạt trong pha khuếch tán của nhũ dịch khi tiêm tĩnh mạch phải được kiểm tra đáp ứng đúng yêu cầu sử dụng của chế phẩm. Thuốc tiêm hỗn dịch có thể thấy sự lắng đọng nhưng phải dễ dàng khuếch tán khi lắc. Hỗn dịch tiêm phải đủ bền để cho phép rút ra được liều lượng đồng nhất ra khỏi lọ đựng.

2. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG

Vì thuốc tiêm được phân thành nhiều loại có thể chất khác nhau nên có các yêu cầu chất lượng riêng cho từng loại.

2.1. Yêu cầu chất lượng cho thuốc tiêm

2.1.1. Tính chất

Màu sắc: Không màu hoặc có màu của hoạt chất (theo chuyên luận riêng).

Thuốc tiêm dung dịch khi quan sát trong các điều kiện quy định phải trong và không được có các hạt tiểu phân nhìn thấy.

Trạng thái phân tán: Thuốc tiêm hỗn dịch có thể lắng cặn nhưng phải dễ

dạng phân tán đồng nhất khi lắc và phải giữ được sự đồng nhất trong thời gian đủ để lấy đúng liều thuốc. Kích thước của phần lớn (trên 90%) các tiểu phân hoạt chất phải dưới 15 μm , không quá 10% số tiểu phân kích thước 15 – 20 μm và hầu như không có tiểu phân kích thước 20 – 50 μm .

Thuốc tiêm nhũ tương phải không có bất kỳ biểu hiện nào của sự tách lớp.

2.1.2. Độ trong

Thuốc tiêm dạng dung dịch phải trong suốt và không có các tiểu phân không tan khi kiểm tra bằng mắt thường ở điều kiện quy định (Phụ lục 11.8, mục B ĐĐVN IV).

2.1.3. Màu sắc

Không có màu hoặc có màu do hoạt chất (chuyên luận riêng).

2.1.4. pH (Phụ lục 6.2 ĐĐVN IV)

Đa số thuốc tiêm có pH gần trung tính. Trong một số trường hợp đặc biệt để hoà tan và ổn định hoạt chất theo chuyên luận riêng. Đo bằng máy đo pH.

Riêng đối với thuốc tiêm dầu phải xác định chỉ số acid, chỉ số iod, chỉ số xà phòng hoá, và các chất không xà phòng hoá.

2.1.5. Độ vô khuẩn

Tất cả các chế phẩm tiêm và tiêm truyền phải vô khuẩn. Thử theo Phụ lục 13.7 ĐĐVN IV.

2.1.6. Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 11.3 ĐĐVN IV)

Phép thử nội độc tố vi khuẩn thực hiện trong những trường hợp quy định trong chuyên luận hoặc theo yêu cầu quy định riêng (trừ chỉ dẫn khác).

Khi chuyên luận có quy định thử nội độc tố vi khuẩn thì không phải thử chất gây sốt, trừ những quy định khác.

2.1.7. Chất gây sốt

Không được có (Phụ lục 13.4 ĐĐVN IV).

Phép thử này áp dụng với các trường hợp sau:

- Thuốc tiêm đơn liều có thể tích > 15 ml, thuốc tiêm truyền và không có quy định thử nội độc tố vi khuẩn, trừ khi có những chỉ dẫn khác.
- Thuốc tiêm đơn liều có thể tích < 15 ml mà trên nhãn có ghi “không có chất gây sốt” và không có quy định thử nội độc tố vi khuẩn, trừ khi có những chỉ dẫn khác.

Tất cả các chế phẩm phải thử chỉ tiêu này đều không được có chất gây sốt.

2.1.8. Giới hạn cho phép về thể tích (xem bài 12)

Thuốc rửa mắt nhiều liều phải đóng gói không quá 200 ml cho 1 đơn vị đóng gói nhỏ nhất.

Nếu không có chỉ dẫn khác, thuốc tiêm đơn liều phải đáp ứng phép thử sau:

– Thuốc tiêm có thể tích không lớn hơn 5 ml đáp ứng yêu cầu của phương pháp 1.

– Thuốc tiêm có thể tích lớn hơn 5 ml đáp ứng yêu cầu của phương pháp 2.

Thuốc tiêm đem đo thể tích phải để cân bằng với nhiệt độ phòng và phải được phân tán đồng nhất.

Thể tích của thuốc tiêm đóng nhiều liều phải đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.1 ĐENV IV.

– Đối với thuốc tiêm nhiều liều trong 1 lọ thì thể tích phải lớn hơn so với số liều quy định được lấy ra.

2.1.9. Định tính

Theo quy định của từng chuyên luận riêng.

2.1.10. Định lượng

Theo chuyên luận riêng, hàm lượng hoạt chất phải nằm trong giới hạn cho phép.

2.1.11. Độ đồng đều hàm lượng

Áp dụng đối với thuốc tiêm hỗn dịch đóng liều đơn có hàm lượng hoạt chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2% so với khối lượng thuốc thì phải đáp ứng yêu cầu về độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2), trừ khi có chỉ dẫn riêng. Nếu chế phẩm có nhiều thành phần hoạt chất, yêu cầu này chỉ áp dụng cho thành phần hoạt chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2% so với khối lượng thuốc. Yêu cầu này không áp dụng với thuốc tiêm chứa các vitamin và nguyên tố vi lượng.

2.1.12. Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

Thuốc tiêm hỗn dịch cần xác định giới hạn kích thước các tiểu phân. Lấy một lượng mẫu thử tương đương 10 μg pha rắn và xác định kích thước hạt rắn (tiểu phân) theo phụ lục 11.8 mục A. Chế phẩm đạt yêu cầu chất lượng phải có trên 90% tiểu phân hoạt chất có kích thước < 15 μm , không quá 10% số tiểu phân kích thước 15 – 20 μm và hầu như không có tiểu phân kích thước 20 – 50 μm .

2.1.13. Hạn dùng

Theo chuyên luận riêng.

2.2. Yêu cầu chất lượng cho thuốc truyền tĩnh mạch (Intravenous Infusions)

Thuốc tiêm truyền là dung dịch nước hoặc nhũ tương dầu trong nước vô khuẩn, không có chất gây sốt, không có nội độc tố vi khuẩn, không chứa chất sát khuẩn, thường đẳng trương với máu, dùng để tiêm truyền tĩnh mạch với thể tích lớn và tốc độ chậm.

Dịch truyền ở dạng dung dịch khi quan sát với các điều kiện thích hợp ở vùng khả kiến phải trong và không được có các phần tử nhỏ nhìn thấy được. Dịch truyền ở dạng nhũ dịch phải không được thể hiện sự phân lớp. Kích thước của các hạt trong pha khuếch tán của nhũ dịch dùng để truyền tinh mạch phải được kiểm tra lại theo yêu cầu sử dụng của chế phẩm.

Thuốc truyền tinh mạch phải đạt các yêu cầu của thuốc tiêm và các yêu cầu sau:

2.2.1. Độ trong

Các dung dịch tiêm truyền phải đạt quy định về độ trong của thuốc tiêm khi kiểm tra bằng mắt thường (Phụ lục 11.8, mục B) và phải đáp ứng các yêu cầu về số lượng và giới hạn kích thước các tiểu phân không quan sát được bằng mắt thường (Phụ lục 11.8, mục A).

Các nhũ tương tiêm truyền không được có dấu hiệu của sự tách lớp.

Nhũ tương để tiêm truyền không được có dấu hiệu của sự tách lớp và đường kính của phần lớn (80%) các giọt phân tán phải nhỏ hơn 1 μm và không có giọt có đường kính lớn hơn 5 μm , trừ khi có chỉ dẫn riêng.

2.2.2. Giới hạn cho phép về thể tích (xem bài 12)

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.1.

Lấy 5 đơn vị bất kỳ (ống, lọ...), riêng thuốc tiêm truyền có thể tích trên 100 ml thì lấy 3 đơn vị. Xác định thể tích từng đơn vị bằng bơm tiêm chuẩn hoặc ống đong chuẩn sạch, khô, có độ chính xác phù hợp.

Thể tích mỗi đơn vị phải nằm trong giới hạn cho phép. Nếu có một đơn vị không đạt thì phải kiểm tra lại lần thứ hai giống như lần đầu. Chế phẩm đạt yêu cầu nếu trong lần thử này không có đơn vị nào có thể tích nằm ngoài giới hạn cho phép.

2.2.3. Chất gây sốt (Phụ lục 13.4)

Không được có.

Không phải thử chất gây sốt nếu đã có quy định thử nội độc tố vi khuẩn, trừ những chỉ dẫn khác.

2.2.4. Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

Nếu trong quy định không yêu cầu thử nội độc tố vi khuẩn, phải tiến hành thử chất gây sốt, trừ những chỉ dẫn khác.

2.3. Yêu cầu chất lượng cho thuốc tiêm truyền dạng bột, dạng dung dịch đậm đặc (powders or solutions for injections)

Bột pha tiêm hay bột để pha thuốc tiêm (bao gồm cả các chế phẩm đông

khô) hoặc dung dịch đậm đặc để pha thuốc tiêm hay thuốc tiêm truyền là những chế phẩm vô khuẩn, phải pha với một thể tích quy định của một chất lỏng vô khuẩn thích hợp ngay trước khi dùng. Sau khi pha, chúng phải tuân theo các yêu cầu chất lượng đối với thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền và yêu cầu dưới đây:

2.3.1. Độ đồng đều khối lượng (đối với thuốc tiêm bột)

Trừ chỉ dẫn khác, chênh lệch khối lượng của thuốc tiêm bột phải đáp ứng yêu cầu thử (Phụ lục 11.3 ĐDVN IV). Yêu cầu này không áp dụng với các chế phẩm cần thử độ đồng đều hàm lượng.

Tiến hành: Loại bỏ nhãn, miếng nhôm bao bọc ống (lọ) đựng thuốc:

- Rửa bên ngoài ống (lọ) bằng ethanol 96% và làm khô hoàn toàn. Mở ống (lọ) và cân ngay tất cả các phần của ống (lọ) và thuốc bên trong.

- Lấy hết thuốc ra, rửa ống (lọ) và các phần bằng nước hoặc ethanol 96%, làm khô và cân.

- Hiệu số khối lượng giữa hai lần cân là khối lượng thuốc.

- Làm lại phép thử với 19 ống (lọ) khác nhau, lấy bất kỳ và xác định khối lượng thuốc trung bình. Cho phép không quá 2 đơn vị có khối lượng lệch ra ngoài quy định cho phép, nhưng không lệch trên 20%

2.3.2. Độ đồng đều về hàm lượng (xem bài 12, Phụ lục 11.2)

Thử theo phương pháp 2 PL 11.2 ĐDVN IV nếu không có những chỉ dẫn khác. Áp dụng đối với thuốc bột tiêm tính theo đơn vị bào chế nhỏ nhất có hàm lượng hoạt chất nhỏ hơn 2 mg hay nhỏ hơn 2% (kl/kl) hay thuốc bột để pha tiêm hoặc truyền tĩnh mạch có khối lượng của một đơn vị nhỏ hơn hoặc bằng 40 mg.

2.3.3. Chất gây sốt – Nội độc tố vi khuẩn

Không được có chất gây sốt (Phụ lục 13.4). Nếu trong quy định không yêu cầu thử nội độc tố vi khuẩn, phải tiến hành thử chất gây sốt. Sau khi hoà tan hay làm thành hỗn dịch trong một thể tích chất lỏng thích hợp, chế phẩm phải đạt yêu cầu thử chất gây sốt đối với thuốc tiêm hay tiêm truyền tĩnh mạch.

Với chế phẩm thuốc tiêm truyền phải thử nội độc tố vi khuẩn thì không phải thử chất gây sốt.

3. ĐÓNG GÓI – GHI NHÃN – BẢO QUẢN

Theo yêu cầu của từng loại thuốc tiêm.

4. CÁC LOẠI THUỐC DÙNG TIÊM VÀ DỊCH TRUYỀN KHÁC

Ngoài các dạng trên còn có dạng thuốc để cấy (Implants).

Thuốc để cấy là các chế phẩm rắn đã được tiệt trùng có kích thước và hình

dạng thích hợp để cấy vào trong các mô (tổ chức) của cơ thể. Thuốc để cấy phải được đựng trong các đồ đựng đã được tiệt trùng.

Ghi chú: Phương pháp tiệt trùng được sử dụng để sản xuất thuốc tiêm truyền thường được mô tả trong các chuyên luận riêng của Dược điển.

– Trong trường hợp đã có chỉ dẫn về nước dùng để tiêm trong các chế phẩm tiêm truyền sản xuất bởi các nhà sản xuất thuốc, việc khử trùng không cần phải thực hiện và nước dùng tiêm đã được tiệt trùng ngay lập tức trước khi thành phẩm cuối cùng.

– Trong trường hợp không có chỉ dẫn, nước dùng để tiêm phải đuổi hết không khí và khí carbonic bằng cách đun sôi ít nhất 10 phút và sau đó làm nguội trong điều kiện không cho không khí và khí carbonic hoà tan trở lại. Sau đó được tiệt trùng bằng nhiệt ở trong nồi hấp. Nhân phải ghi:

+ Ghi rõ lượng hoạt chất trong thể tích sử dụng thích hợp. Ví dụ: 2 mg/ml; 1.000 µg/ml...

+ Tên của các chất phụ gia.

+ Hạn dùng.

+ Điều kiện bảo quản.

+ Cách dùng (đường đưa thuốc vào cơ thể: tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp).

5. MỘT VÀI VÍ DỤ VỀ THUỐC TIÊM

– Thuốc tiêm Adrenalin Injection 1000 (1 mg/ml).

– Bột pha tiêm amoxicillin pro Injection lọ 250 mg, 500 mg, 1000 mg tính theo amoxicillin.

– Bột pha tiêm benzylpenicillin lọ 0,125 mg, 312 mg, 625 mg, hay 250000 UI, 500000 UI, 1000000 UI.

– Thuốc tiêm cyanocobalamin (Injectio Cyanocobalamini) 1.000 µg/ml.

– Thuốc tiêm truyền glucose (Infusio Glucosi) 50 g/l, 100 g/l, 250 g/l.

– Thuốc tiêm truyền natri clorid đẳng trương (Infusio Sodiumatrii Chloridi isotonica).

* Thuốc tiêm quinin dihydroclorid

Injectio Quinini dihydrochloridi: là dung dịch vô khuẩn của quinin dihydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền” (Phụ lục 1.19, độ trong, độ đồng đều thể tích, độ vô trùng) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng của quinin dihydroclorid, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ từ 95,0% đến 105,0% so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, gần như không màu tới màu vàng nhạt, nhưng không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị bằng cách pha loãng 10 ml dung dịch kali dicromat 0,80 mg/ml bằng nước cất vừa đủ 20 ml.

Định tính

A. Tiến hành phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4 ĐĐVN IV).

Bản mỏng: silica gel G; Dung môi khai triển: Diethylamin – Aceton – Toluen (10: 20: 80).

Dung dịch thử: Lấy 1 thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,5 g quinin dihydroclorid, chiết với 50 ml hỗn hợp chloroform: ethanol 96% (2:1). Lấy lớp dung môi hữu cơ và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch quinin sulfat chuẩn 1,0% trong hỗn hợp chloroform – ethanol 96% (2:1).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch có chứa 1,0% mỗi một chất chuẩn quinidin sulfat và quinin sulfat trong hỗn hợp chloroform: ethanol 96% (2:1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun dung dịch acid sulfuric 0,05 M trong ethanol (TT), sau đó phun thuốc thử Dragendorff (TT).

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải cho 2 vết chính tách biệt rõ ràng.

B. Lấy 0,5 ml chế phẩm, thêm 0,5 ml dung dịch acid nitric 16% (TT) và 0,5 ml dung dịch bạc nitrat 5% (TT) sẽ có tủa trắng lớn nhón. Tủa này tan trong dung dịch amoniac 6M (TT).

pH: pH của chế phẩm không được dưới 2,5 (Phụ lục 6.2).

Các alcaloid cinchona khác: Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hoà tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) 3,0 g hexylamin (TT) trong 700 ml nước, điều chỉnh đến pH = 2,8 bằng dung dịch acid phosphoric 1 M (TT), thêm 60 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: pha loãng chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,2% quinin dihydroclorid.

Dung dịch đối chiếu (1): hoà tan 20 mg chất chuẩn quinin sulfat (đun nóng nhẹ nếu cần) trong 5 ml pha động và pha loãng thành 10 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): hoà tan 20 mg chất chuẩn quinidin sulfat (đun nóng nhẹ nếu cần) trong 5 ml pha động và pha loãng thành 10 ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu 1 thành 10 ml với pha động. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 50 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): hoà tan 10 mg thioure trong pha động thành 10 ml.

Dung dịch phân giải: hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Điều kiện sắc ký: Cột thép không gỉ (250 x 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (hypersil DOS 5 µm là thích hợp nhất). Tốc độ dòng: 1,5 ml/ phút. Thể tích tiêm 5 µl. Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 250 nm cho sắc đồ của dung dịch đối chiếu (4) và 316 nm cho sắc đồ của các dung dịch đối chiếu khác.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch đối chiếu (2) và (4), nếu cần thiết điều chỉnh nồng độ của acetonitril để sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) có hệ số dung lượng của pic quinidin là 3,5 đến 4,5.

Tiêm dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và dung dịch phân giải. Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) cho 1 pic chính của quinin và 1 pic của dihydroquinin có thời gian lưu tương đối so với quinin là khoảng 1,4. Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 1 pic chính của quinidin và 1 pic của dihydroquinidin có thời gian lưu tương đối so với quinidin là khoảng 1,2. Sắc ký đồ của dung dịch phân giải cho 4 pic: quinin, dihydroquinin, quinidin, dihydroquinidin được định tính bằng so sánh thời gian lưu của chúng với các pic tương ứng trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch phân giải có độ phân giải giữa 2 pic quinin, quinidin ít nhất là 1,5 và độ phân giải giữa 2 pic dihydroquinidin và quinin ít nhất là 1,0 và tỷ số tín hiệu của pic chính và nhiễu đường nền trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) ít nhất là 5.

Tiêm dung dịch thử: tiến hành trong khoảng thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính. Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất liên quan bằng phương pháp chuẩn hoá, bỏ qua bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn diện tích của pic trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2%). Hàm lượng của dihydroquinidin không được quá 10%, hàm lượng của bất kỳ tạp chất liên quan nào rửa giải trước quinin không được quá 5% và hàm lượng của bất kỳ tạp chất liên quan nào không được quá 2,5%.

Định lượng

Tiến hành phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6 ĐDVN IV).

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 0,6 g quinin dihydrochlorid, thêm 20 ml nước và 5 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT),

chiết 3 lần, mỗi lần với 25 ml cloroform (TT). Gộp các dịch chiết cloroform và rửa với 20 ml nước. Làm khan dịch chiết cloroform với natri sulfat khan (TT) và làm bay hơi ở áp suất 2 kPa tới khô. Hoà tan cần với 50 ml acid acetic khan (TT). Thêm 20 ml anhydrid acetic (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 M (CĐ), dùng dung dịch tím tinh thể (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 M (TT) tương đương với 19,87 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$.

Bảo quản: tránh ánh sáng.

Loại thuốc: thuốc chống sốt rét.

Nồng độ thường dùng: 25%, 50%.

Chú ý: Cần pha loãng trước khi tiêm và có thể tiêm tĩnh mạch chậm theo chỉ dẫn của bác sĩ.

Từ khoá

Thuốc tiêm truyền; Thuốc tiêm bột; Dung dịch truyền tĩnh mạch; Thuốc để cấy; Độ trong; Màu sắc; Dung dịch đậm đặc dùng tiêm; Độ vô trùng; Chất gây sốt; Nội độc tố vi khuẩn.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Nêu các chỉ tiêu để kiểm nghiệm dạng thuốc tiêm.
2. Khi kiểm nghiệm thuốc tiêm dung dịch, sai số thể tích cho phép là sai số thừa hay thiếu ? Tại sao ?
3. Nêu cách thực hiện sai số thể tích của thuốc tiêm dung dịch và sai số khối lượng của thuốc tiêm bột.
4. Nêu các chỉ tiêu kiểm nghiệm thuốc tiêm bột.
5. Nêu các chỉ tiêu kiểm nghiệm thuốc tiêm truyền mà không có trong kiểm nghiệm thuốc tiêm.
6. Nêu các chỉ tiêu kiểm nghiệm thuốc tiêm hỗn dịch.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Các chỉ tiêu kiểm nghiệm của thuốc tiêm bao gồm: (ngoài tính chất, định tính, định lượng):

- A. Độ trong, màu sắc, pH, sai số thể tích, xác định chất gây sốt, độ vô trùng.
 - B. pH, sai số thể tích, xác định chất gây sốt, độ vô trùng.
 - C. Sai số khối lượng, xác định chất gây sốt, độ vô trùng.
 - D. Độ trong, màu sắc, pH, sai số thể tích, độ vô trùng.
2. Chỉ tiêu "Giới hạn các tiểu phân" được thực hiện trong:
- A. Thuốc tiêm dạng hỗn dịch, thuốc nhỏ mắt dạng hỗn dịch hay nhũ dịch.
 - B. Tất cả các thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.
 - C. Thuốc bột, cốm.
 - D. Sirô uống, thuốc mỡ.
3. Sai số thể tích trong thuốc tiêm được ĐVN IV quy định:
- A. Độ lệch cho phép tùy theo từng loại thể tích.
 - B. Tính theo thể tích trung bình với độ lệch cho phép tùy theo từng loại.
 - C. Giới hạn thể tích thừa cho phép tùy theo từng loại thể tích ghi trên nhãn.
 - D. Như thuốc uống dạng lỏng.
4. Chỉ tiêu độ trong của dung dịch tiêm khi kiểm tra bằng mắt thường ở điều kiện thích hợp phải trong và hầu như không có
- A. Tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường.
 - B. Các tiểu phân nhìn thấy dưới kính hiển vi.
 - C. Vật thể nhìn thấy dưới kính hiển vi.
 - D. Tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường.
5. Xác định độ đồng đều hàm lượng của thuốc tiêm
- A. Là xác định hàm lượng hoạt chất có trong từng đơn vị của 10 đơn vị đóng gói.
 - B. Là xác định hàm lượng hoạt chất trong mẫu 10 đơn vị.
 - C. Là xác định hàm lượng hoạt chất có trong từng ống với 6 ống tiêm cho một mẫu.
 - D. Là xác định hàm lượng hoạt chất có trong 3 lô liên tiếp.
6. Các thuốc tiêm bột có chứa một hoặc nhiều hoạt chất thì phép thử độ đồng đều hàm lượng được áp dụng khi
- A. Hàm lượng một hoạt chất nhỏ dưới 2 mg hoặc dưới 2% (kl/kl) so với khối lượng trung bình.
 - B. Khối lượng hoạt chất trong đơn vị phân liều nhỏ nhất < 40 mg hay hàm lượng một hoạt chất < 2 mg hoặc < 2% (kl/kl) so với khối lượng trung bình không kể các vitamin và nguyên tố vi lượng.
 - C. Khối lượng hoạt chất trong đơn vị phân liều nhỏ nhất < 40 mg hay hàm lượng một hoạt chất < 2 mg hoặc < 2% (kl/kl) so với khối lượng trung bình.
 - D. Khối lượng đơn vị phân liều nhỏ nhất > 40 mg.

7. Giới hạn hàm lượng cho phép của các thuốc tiêm bột là:
- A. Tuỳ theo khối lượng trung bình của mẫu.
 - B. $\pm 10\%$ cho tất cả khối lượng đóng gói.
 - C. Tuỳ theo khối lượng ghi trên nhãn.
 - D. $\pm 5\%$ cho tất cả khối lượng đóng gói.
8. Các chế phẩm thuốc tiêm đã đạt chỉ tiêu nội độc tố vi khuẩn thủ....
- A. Không chất gây sốt và độ vô khuẩn.
 - B. Không độ vô khuẩn.
 - C. Phải có độ nhiễm khuẩn.
 - D. Không có chất gây sốt.
9. Thủ giới hạn kích thước hạt của tiêm hỗn dịch cần lấy lượng chế phẩm với pha rắn.
- A. Tương ứng 1 mg
 - B. Tương đương 10 mg
 - C. Tương đương 1 μ g
 - D. Tương đương 10 μ g
10. Các chỉ tiêu đặc trưng cho chất lượng thuốc bột pha tiêm là:
- A. Tính chất, pH, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng.
 - B. Tính chất, độ trong và màu sắc, độ đồng đều khối lượng hay độ đồng đều hàm lượng, định tính, định lượng, độ vô trùng, pH.
 - C. Tính chất, pH, độ trong và màu sắc, độ đồng đều khối lượng, độ đồng đều hàm lượng, độ hoà tan, độ vô trùng, định tính, định lượng.
 - D. Tính chất, độ ẩm, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, độ đồng đều hàm lượng, độ hoà tan.

KIỂM NGHIỆM THUỐC DÁN (PL 1.9) – THUỐC KHÍ DUNG (PL 1.18)

MỤC TIÊU

Trình bày được định nghĩa, phân loại và yêu cầu chất lượng của thuốc dán và thuốc khí dung.

1. THUỐC DÁN

1.1. Thuốc dán thấm qua da

1.1.1. Định nghĩa

Thuốc dán thấm qua da là những chế phẩm mềm dẻo với những kích cỡ khác nhau, chứa một hoặc nhiều hoạt chất. Chúng được dán trên những vùng da nguyên vẹn nhằm mục đích đưa hoạt chất thấm qua da vào hệ thống tuần hoàn gây tác dụng phòng hoặc điều trị bệnh.

1.1.2. Cấu tạo chung

Thuốc dán thấm qua da có cấu tạo chung gồm một lớp màng nền bao phủ bên ngoài, lớp chứa hoạt chất có bề mặt bắt dính và lớp bảo vệ bao phủ lên trên bề mặt bắt dính dễ dàng bị gỡ bỏ trước khi dán lên da.

Lớp màng nền bao phủ bên ngoài thông thường không thấm đối với nước và không thấm đối với hoạt chất, có nhiệm vụ hỗ trợ và bảo vệ lớp chứa hoạt chất. Lớp này có thể có cùng kích thước với lớp chứa hoạt chất hoặc lớn hơn. Trong trường hợp lớn hơn, mép viền xung quanh của lớp màng nền được bao phủ bởi những chất dễ dàng bắt dính khi dán lên da để đảm bảo sự kết dính của thuốc dán lên da.

Lớp chứa hoạt chất: chứa một hoặc nhiều hoạt chất cùng với các tá dược như các chất ổn định, các chất hoà tan hoặc các chất có mục đích thay đổi tốc độ giải phóng hoặc tăng sự hấp thu qua da. Lớp chứa hoạt chất có thể là một lớp duy nhất hoặc nhiều lớp khung rắn hoặc khung xốp (matrix) nửa rắn và trong trường hợp này, thành phần và cấu trúc của khung xốp xác định kiểu khuếch tán của hoạt chất qua da. Khung xốp có thể chứa các chất giúp dễ dàng kết dính khi dán lên da. Lớp chứa hoạt chất cũng có thể có cấu tạo kiểu

bể chứa (reservoir) nửa rắn với một lớp màng kiểm soát (thường là màng polymer) có thể kiểm soát sự giải phóng và khuếch tán của hoạt chất từ chế phẩm. Trong trường hợp này các chất giúp dễ dàng kết dính khi dán có thể bao phủ lên một phần hoặc một vài vị trí trên màng kiểm soát hoặc chỉ xung quanh viền của lớp màng nền.

Khi dán lên vùng da khô, sạch và nguyên vẹn, thuốc dán dễ dàng dính lên da bởi một lực nhẹ nhàng của bàn tay hoặc các ngón tay và có thể bóc ra dễ dàng mà không làm tổn thương da hoặc chỉ tách ra được lớp màng nền. Thuốc dán không gây mẫn cảm hoặc kích ứng da, thậm chí trong những lần dùng lặp lại.

Lớp bảo vệ thông thường là một lớp nhựa dẻo hoặc kim loại dát mỏng. Khi bóc ra, lớp bảo vệ không được kéo theo cả lớp chứa hoạt chất hoặc các chất giúp kết dính từ miếng dán.

1.1.3. Yêu cầu chất lượng

Thuốc dán qua da phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng và các yêu cầu sau đây:

*** Tính chất**

Thuốc dán qua da phải đồng nhất, có độ bất dính thích hợp (dễ dính và dễ bóc), không gây kích ứng trên da.

– Độ đồng đều hàm lượng

Bắt buộc áp dụng cho thuốc dán hấp thu qua da, dùng phương pháp 3 của PL 11.2 ĐĐVN IV (xem bài 12). Nếu nhu không có chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng, tiến hành trên 10 đơn vị riêng rẽ được lấy bất kỳ, kết quả được đánh giá theo phương pháp sau:

Chế phẩm đem kiểm tra đạt yêu cầu phép thử, nếu hàm lượng trung bình của 10 đơn vị không nằm ngoài giới hạn từ 90% đến 110% so với hàm lượng ghi trên nhãn và không có đơn vị nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 75% đến 125% so với hàm lượng trung bình.

– Độ đồng đều khối lượng lớp chứa hoạt chất

Nếu phép thử độ đồng đều hàm lượng đã được tiến hành với tất cả các hoạt chất có trong thuốc dán qua da thì không cần phải thử độ đồng đều khối lượng.

Tiến hành trên 20 đơn vị bất kỳ, xác định khối lượng lớp chứa hoạt chất của từng đơn vị và tính khối lượng trung bình của lớp chứa hoạt chất. Cho phép không quá 2 đơn vị có khối lượng lệch ra ngoài 5% so với khối lượng trung bình và không có đơn vị nào có khối lượng lệch ra ngoài 10% so với khối lượng trung bình.

Tiến hành: Cân từng đơn vị đã được loại bỏ lớp bảo vệ, được khối lượng m_1 , dùng hỗn hợp dung môi hữu cơ phù hợp để rửa hết lớp keo chứa hoạt chất, làm

khô, rồi cân lại khối lượng của lớp nền được khối lượng m_2 . Khối lượng lớp chứa hoạt chất là hiệu số của m_1 và m_2 .

– Độ đồng đều diện tích

Tiến hành trên 20 đơn vị bất kỳ. Đo diện tích của từng đơn vị (tùy hình dạng của thuốc dán là hình tròn hay hình vuông mà có phương pháp đo và tính toán phù hợp), tính diện tích trung bình. Cho phép không quá 2 đơn vị có diện tích lệch ra ngoài 5% so với diện tích trung bình và không có đơn vị nào có diện tích lệch ra ngoài 10% so với diện tích trung bình.

Tiến hành: Bóc lớp màng bảo vệ của từng đơn vị, đo và tính diện tích của lớp chứa hoạt chất.

** Định tính, định lượng*

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

** Độ hoà tan*

Phương pháp thử nghiệm thích hợp được yêu cầu theo từng chuyên luận riêng để chứng minh sự giải phóng của hoạt chất là phù hợp. Thiết bị kiểu giỏ quay, kiểu cánh khuấy hoặc kiểu dòng chảy có thể được sử dụng tùy theo thành phần, kích thước và hình dạng của miếng thuốc dán.

Sự giải phóng hoạt chất qua màng cũng được sử dụng. Màng có thể là màng cellulose hoặc màng silicon và phải không ảnh hưởng đến động học của giải phóng hoạt chất từ miếng thuốc dán. Màng có thể được xử lý một cách phù hợp trước khi thử nghiệm, được lưu giữ trong môi trường thích hợp để sử dụng cho thử nghiệm trong 24 giờ. Đặt bề mặt phóng thích hoạt chất của miếng thuốc dán lên màng, tránh sự hình thành bọt khí.

Điều kiện thử nghiệm và các yêu cầu tiến hành theo chuyên luận riêng.

1.1.4. Bảo quản – Nhãn

Nếu không có quy định khác, chế phẩm được đựng trong bao bì kín, bảo quản nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

Nhãn ghi rõ nơi dán thuốc, tổng hàm lượng hoạt chất có trong một đơn vị, liều phóng thích cho mỗi đơn vị thời gian, diện tích bề mặt phóng thích và theo đúng quy định về Hướng dẫn ghi nhãn thuốc của Bộ Y tế.

1.2. Thuốc dán tác dụng tại chỗ

1.2.1. Định nghĩa

Thuốc dán tác dụng tại chỗ là những chế phẩm có chứa một hoặc nhiều dược chất trải đều hoặc dính trên một lớp vải hoặc một lớp phim dẻo và có tính bất dính trên da, được chỉ định dán trên da, được chất và các thành phần khác của thuốc hầu như không thấm qua da để đi vào hệ tuần hoàn chung, mà chỉ nhằm phát huy tác dụng tại chỗ.

1.2.2. Cấu tạo chung

Cấu tạo tương tự cấu tạo chung của thuốc dán thẩm qua da.

1.2.3. Yêu cầu chất lượng

Thuốc dán tác dụng tại chỗ phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng và các yêu cầu chung sau đây:

*** Tính chất**

Phải đồng nhất, có độ bất dính thích hợp (dễ dính và dễ bóc), không gây kích ứng trên da.

*** Độ đồng đều hàm lượng**

Nếu như không có chỉ dẫn khác trong chuyên luận riêng, tiến hành trên 10 đơn vị riêng rẽ được lấy bất kỳ, kết quả được đánh giá theo phương pháp sau:

Chế phẩm đem kiểm tra đạt yêu cầu phép thử nếu hàm lượng trung bình của 10 đơn vị không nằm ngoài giới hạn từ 90% đến 110% so với hàm lượng ghi trên nhãn và không có đơn vị nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 75% đến 125% so với hàm lượng trung bình.

*** Định tính, định lượng**

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

*** Độ hoà tan**

Phương pháp thử nghiệm thích hợp được yêu cầu theo từng chuyên luận riêng để chứng minh sự giải phóng của hoạt chất là phù hợp. Thiết bị kiểu giỏ quay, kiểu cánh khuấy hoặc kiểu dòng chảy có thể được sử dụng tùy theo thành phần, kích thước và hình dạng của miếng thuốc dán.

Sự giải phóng hoạt chất qua màng cũng được sử dụng. Màng có thể là màng cellulose hoặc màng silicon và phải không ảnh hưởng đến động học của giải phóng hoạt chất từ miếng thuốc dán. Màng có thể được xử lý một cách phù hợp trước khi thử nghiệm, được lưu giữ trong môi trường thích hợp để sử dụng cho thử nghiệm trong 24 giờ. Đặt bề mặt phóng thích hoạt chất của miếng thuốc dán lên màng, tránh sự hình thành bọt khí.

Điều kiện thử nghiệm và các yêu cầu tiến hành theo chuyên luận riêng.

*** Thử tính kích ứng**

Tiến hành theo quy định hiện hành về “Phương pháp thử tính kích ứng trên da áp dụng cho các sản phẩm dùng trong y tế và mỹ phẩm” [1].

1.2.4. Bảo quản – Nhãn

Nếu không có quy định khác, chế phẩm được đựng trong bao bì kín, bảo quản nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

Nhãn thuốc phải theo đúng quy định hiện hành.

1.3. Một vài ví dụ về thuốc dán

1.3.1. Cao dán acid salicylic

Cao dán acid salicylic là một hỗn hợp đồng nhất của acid salicylic, được trải trên lớp màng nền bằng giấy, vải bông hoặc một vật liệu thích hợp khác. Hàm lượng acid salicylic trong lớp chứa hoạt chất không được nằm ngoài giới hạn từ 90,0% đến 110,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Định lượng: Cân chính xác khoảng một miếng cao dán (đã được loại bỏ lớp bảo vệ) tương ứng với 500 mg acid salicylic (khối lượng m_1), cắt thành từng miếng nhỏ, cho vào bình cầu nhỏ, thêm 50 ml cloroform, lắc cho đến khi các miếng cao dán rã hoàn toàn. Gạn dịch chiết cloroform vào cốc có mỏ 250 ml và rửa lớp nền 2 lần, mỗi lần với 25 ml cloroform, cho các dịch rửa vào cốc có mỏ. Sau đó rửa tiếp với 50 ml alcol có chứa 1 ml amoni hydroxyd 6 N. Tiếp tục rửa với 40 ml alcol, cho các dịch rửa vào cốc có mỏ. Làm khô lớp nền, cân (khối lượng m_2). Khối lượng lớp chứa hoạt chất là hiệu số của m_1 và m_2 . Khuấy dịch cloroform cho đến khi dịch chiết trong, lọc qua miếng vải bông sạch, hứng dịch lọc vào bình chiết. Rửa cặn còn lại với 10 ml alcol. Lọc dịch rửa qua miếng vải bông, sau đó dùng dũa thuỷ tinh ép miếng vải bông để lấy hết dịch lọc. Dịch lọc được lắc với dung dịch NaOH 1 N ba lần, mỗi lần 10 ml. Cho dịch chiết thu được vào bình định mức 500 ml. Rửa tiếp dịch lọc với nước hai lần, mỗi lần 25 ml. Cho các dịch rửa vào trong bình định mức. Thêm nước tới vạch, lắc đều. Dùng pipet chính xác hút 25 ml dung dịch thu được cho vào bình nón có nút mài 500 ml. Thêm 30 ml dung dịch brom 0,1 N; 5 ml HCl, đậy nắp ngay. Lắc 30 phút, để yên 15 phút, sau đó thêm nhanh 5 ml dung dịch KI và đậy nắp ngay (lưu ý sự bay hơi của brom). Lắc đều, mở nắp và rửa cổ bình nón với một ít nước. Thêm 1 ml cloroform, lắc hỗn hợp và chuẩn độ iod giải phóng bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N; sử dụng 3 ml hồ tinh bột làm chỉ thị. Thực hiện tương tự đối với một mẫu trắng.

1 ml dung dịch brom 0,1 N tương đương với 2,302 mg acid salicylic.

Đóng gói và bảo quản: Cao dán acid salicylic được đóng gói trong bao bì kín, bảo quản ở nhiệt độ phòng.

1.3.2. Thuốc dán thẩm qua da Estradiol

Thuốc dán thẩm qua da estradiol chứa estradiol hemihydrat trong lớp chứa hoạt chất có cấu tạo kiểu khung xốp (matrix) hoặc bể chứa (reservoir) thích hợp. Tuỳ thuộc vào cấu tạo của lớp hoạt chất, chỉ tiêu độ giải phóng hoạt chất estradiol sẽ được thực hiện theo phương pháp thử nghiệm thích hợp.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận thuốc dán thẩm qua da và các yêu cầu sau đây:

Định tính

Sắc ký lớp mỏng:

Bản mỏng silicagel F254 (10 x 10 cm).

Pha động aceton – dicloromethan (2:8, tt/tt).

Chuẩn bị mẫu:

Dung dịch (1): Loại bỏ lớp bảo vệ, rạch thành khía bề mặt bất định và sau đó che lại bằng những miếng len thủy tinh nhỏ. Cho miếng thuốc dán vào ống ly tâm và thêm methanol vừa đủ để thu được dung dịch có chứa một lượng tương đương 2 mg estradiol trong 5 ml methanol, siêu âm và lắc trong 15 phút, lọc qua giấy lọc bằng sợi thủy tinh (loại Whatman GF/C), lọc tiếp qua màng lọc 0,45 μ m.

Dung dịch (2): dung dịch đối chiếu estradiol hemihydrat 0,04% pha trong ethanol tuyệt đối.

Tiến hành: chấm mỗi dung dịch khoảng 10 μ l, khai triển sắc ký một đoạn khoảng 7 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô tự nhiên khoảng 5 phút, phun dung dịch H_2SO_4 50% và sấy 110 $^{\circ}C$ trong 10 phút. Để nguội và soi bản mỏng dưới đèn UV 366 nm.

Yêu cầu: dung dịch (1) có vết chính tương ứng về màu sắc, vị trí và kích thước với vết chính của dung dịch (2).

Trong phép thử độ đồng đều hàm lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng: sắc ký đồ của dung dịch (1) có 1 pic có cùng thời gian lưu với pic của dung dịch (2).

Tạp chất liên quan: áp dụng phương pháp sắc ký lỏng.

Chuẩn bị mẫu:

Dung dịch (1): Loại bỏ lớp bảo vệ khỏi 10 miếng thuốc dán, rạch thành khía bề mặt bất định và sau đó che lại bằng những miếng len thủy tinh nhỏ. Cho các miếng thuốc dán vào trong 1 bình cầu, thêm pha động vừa đủ để thu được dung dịch có nồng độ estradiol 0,01% (kl/tt), siêu âm 10 phút, lắc tiếp 1 giờ, lọc qua giấy lọc bằng sợi thủy tinh (loại Whatman GF/C). Nếu dịch lọc không trong, lọc tiếp qua màng lọc 0,45 μ m.

Dung dịch (2): pha loãng 100 lần từ dung dịch (1) với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột pha đảo C18 (250 x 4,6 mm; 10 μ m) (cột Nucleosil C18 thích hợp nhất).

Pha động: acetonitril – nước (35:65, tt/tt).

Tốc độ dòng: 2 ml/phút.

Bước sóng phát hiện: 280 nm.

Thể tích tiêm mẫu: 50 μ l.

Tiến hành: Tiêm lần lượt dung dịch (1) và (2), mỗi dung dịch tiêm 2 lần. Phép thử chỉ có giá trị khi tỷ số chiều cao của pic estradiol trong dung dịch (2) so với nhiều đường nền lớn hơn 10.

Yêu cầu: Trong sắc ký đồ của dung dịch (1), diện tích pic của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic của estradiol trong dung dịch (2) (1%) và tổng diện tích pic của các pic phụ trong sắc ký đồ của dung dịch (1) không được lớn hơn hai lần diện tích pic của estradiol trong sắc ký đồ của dung dịch (2) (2%). Loại bỏ pic của diethyltoluamid.

Độ đồng đều hàm lượng: áp dụng phương pháp sắc ký lỏng.

Chuẩn bị mẫu:

Dung dịch (1): Loại bỏ lớp bảo vệ khỏi 1 miếng thuốc dán, rạch thành khía bề mặt bất định và sau đó che lại bằng những miếng len thuỷ tinh nhỏ. Cho miếng thuốc dán vào trong 1 bình cầu, thêm pha động vừa đủ để thu được dung dịch có nồng độ estradiol 0,01% (kl/tt), siêu âm 10 phút, lắc tiếp 1 giờ, lọc qua giấy lọc bằng sợi thuỷ tinh (loại Whatman GF/C), lọc tiếp qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch (2): sử dụng pha động, pha loãng 10 lần dung dịch estradiol hemihydrat 0,1% (kl/tt) trong acetonitril.

Điều kiện sắc ký: giống phép thử chỉ tiêu tạp chất liên quan nhưng giảm thể tích tiêm mẫu còn 20 µl.

Tiến hành: tiêm lần lượt dung dịch (1) và dung dịch (2). Tính diện tích pic của estradiol trong sắc ký đồ của mỗi dung dịch. Hàm lượng estradiol trong một miếng thuốc dán được tính dựa vào hàm lượng tinh khiết của estradiol hemihydrat trong dung dịch (2).

Yêu cầu: Chế phẩm đem kiểm tra đạt yêu cầu phép thử, nếu hàm lượng trung bình của 10 đơn vị không nằm ngoài giới hạn từ 90% đến 110% so với hàm lượng ghi trên nhãn và không có đơn vị nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 75% đến 125% so với hàm lượng trung bình.

Định lượng: sử dụng kết quả trung bình từ 10 kết quả đạt được khi tiến hành thử độ đồng đều hàm lượng.

Yêu cầu: Hàm lượng estradiol trong một miếng thuốc dán qua da không được nằm ngoài giới hạn từ 90,0% – 110,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

2. THUỐC KHÍ DUNG

Thuốc khí dung là dạng bào chế mà trong quá trình sử dụng, hoạt chất được phân tán thành những hạt nhỏ trong không khí, do thuốc được nén qua đầu phun bởi một luồng khí đẩy ở áp suất cao để tới vị trí tác dụng.

Thuốc khí dung có thể dùng ngoài da, tóc, mũi – họng, răng miệng hoặc tai và hay dùng để hít theo đường hô hấp có tác dụng tại chỗ hoặc tác dụng toàn thân.

2.1. Các dạng thuốc khí dung

2.1.1. Thuốc khí dung hoàn chỉnh

Dạng thuốc này là một hệ thống gồm: Thuốc, chai, lọ kín chứa thuốc có gắn đầu phun cùng với van và khí đẩy được nén ở áp suất thích hợp. Khi nhấn đầu phun, thuốc sẽ tự động đẩy ra khỏi đầu van. Van có thể là loại không phân liều, nhưng nếu cần thiết thuốc phải gắn van phân liều chính xác.

Thuốc khí dung khi đóng trong đồ đựng thường ở thể lỏng như: dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương. Đồ đựng thuốc có thể là chai, lọ hoặc bình được chế tạo đặc biệt để có thể gắn kết với các bộ phận gồm ống dẫn thuốc, van, đầu phun và nắp đẩy. Đồ đựng thuốc được chế bằng vật liệu thích hợp như thủy tinh, nhựa, kim loại hoặc phối hợp. Khí đẩy có chức năng nén thuốc qua đầu phun và lượng khí nén đóng trong thuốc khí dung phải đảm bảo đủ để đẩy hết liều lượng thuốc theo chỉ định. Khí đẩy thường dùng là hỗn hợp các loại khí như khí trơ carbonic, nitơ hoặc khí hydrocarbon và dẫn chất halogen của hydrocarbon. Hai nhóm sau thường dùng ở dạng khí nén hoá lỏng.

Thuốc khí dung hoàn chỉnh được sản xuất công nghiệp, tuy nhiên, kiểu đóng thuốc dưới áp lực cao của khí đẩy còn gặp ở một số chế phẩm không phải là thuốc khí dung như thuốc bột, thuốc lỏng để xoa da hoặc sirô thuốc và mỹ phẩm.

2.1.2. Thuốc khí dung kiểu piston

Thuốc này không nén sẵn khí đẩy như thuốc khí dung hoàn chỉnh, mà gắn van kiểu piston để người dùng tự bơm nén không khí để đẩy thuốc. Khi nhấn, piston hoạt động như van một chiều chỉ cho khí đi vào, sau vài lần ấn áp suất đạt tới mức nhất định, van mở cho thuốc phun ra. Tiếp tục nhấn piston, chu kỳ phát thuốc được lặp lại. Đây là một dạng thuốc khí dung chưa hoàn chỉnh.

2.1.3. Thuốc khí dung dùng quả bóp

Thuốc đựng trong đồ đựng riêng, khi dùng thuốc được cho vào một đầu phun có gắn quả bóp (bằng nhựa hoặc cao su). Khi bóp, không khí sẽ nén với áp lực đủ để đẩy thuốc ra khỏi đầu phun. Đầu phun có hình dạng khác nhau, tùy trường hợp cho thuốc qua miệng hoặc mũi.

Đầu phun này là dụng cụ tạo khí dung cho cá nhân hay được dùng trong bệnh viện bằng cách nối chung với máy nén khí trị liệu khí dung.

Ngoài các dạng bào chế trên, còn có thể dùng dụng cụ, thiết bị khác như máy rung động siêu âm, máy dùng điện thế tạo ra thuốc khí dung để xông hít.

2.2. Yêu cầu chất lượng của thuốc thành phẩm

Đạt yêu cầu chất lượng theo các chuyên luận riêng.

Tiêu chuẩn áp dụng cho thuốc khí dung hoàn chỉnh gồm: áp suất khí nén, cỡ hạt và phân bố cỡ hạt khi phun thuốc, khả năng phân liều của van, tốc độ phun.

Đặc tính an toàn: Điểm bắt lửa của thuốc khi phun, khả năng chịu áp lực của bình, độ kín của bao bì.

Nếu dung môi dùng trong khí dung có chứa ethanol thì phải xây dựng tiêu chuẩn và phương pháp định lượng hàm lượng ethanol trong thuốc.

Thuốc thành phẩm phải đáp ứng các tiêu chuẩn chung về: Nồng độ, hàm lượng hoạt chất.

Ghi nhãn theo quy định và có tên các chất khí đẩy, các chất phụ.

Thuốc khí dung phải được sản xuất trong điều kiện đảm bảo chất lượng chung và phù hợp với đường sử dụng thuốc; phải kiểm tra giới hạn vi sinh vật. Thuốc sử dụng cho vết thương phải vô khuẩn (ĐĐVN IV, phụ lục 13.6 “Thử giới hạn nhiễm khuẩn”, trang PL – 258 và Phụ lục 13.7 “Thử vô khuẩn”, trang PL – 266). Chất liệu của đồ đựng thuốc phải lựa chọn đúng quy định.

2.2.1. Van và ống dẫn thuốc

Van giữ cho bình kín dưới áp suất cao và phun thuốc với lượng quy định. Có hai loại van: Không phân liều và phân liều.

Van không phân liều: Van cho thuốc phun liên tục khi nhấn lên van. Thuốc sẽ phun những lượng phụ thuộc vào thời gian nhấn van, thường vài giây, song có thể kéo dài hơn nếu cần.

Van phân liều: Van chỉ phun những liều thuốc chính xác, không phun liên tục, mà theo từng liều. Liều thuốc thường tính theo thể tích thuốc lỏng tương đương với lượng hoạt chất đáp ứng yêu cầu trị liệu. Các van có thể được chế tạo để phun thuốc theo thể thẳng đứng hoặc dốc ngược bao bì để hít thuốc qua mũi hay miệng.

Ống nhúng: Là một ống nhỏ nhúng trong thuốc và nối với van. Ống nhúng có chiều dài phù hợp với chiều cao của bao bì và trạng thái tập hợp của thuốc. Đường kính trong của ống nhúng phải phù hợp với kích thước hạt và độ nhớt của thuốc. Ống nhúng và thân van thường xuyên tiếp xúc với thuốc nên ngoài đặc tính bền hoá lý, không độc, còn phải có bề mặt trong nhẵn, trơn, không bị đọng thuốc, nghẹt thuốc trong sử dụng. Nhựa polyetylen PE, polypropylen PP và nilon hay được dùng để sản xuất ống nhúng.

2.2.2. Đầu phun, nút bấm và nắp bảo vệ

Đầu phun là một ống dẫn thuốc có lỗ nhỏ với cấu tạo đặc biệt, gắn liền với van để đưa thuốc ra khỏi van. Đầu phun thuốc có thể theo thể thẳng đứng hay nằm ngang và có hình dạng, kích cỡ phù hợp với cơ quan đưa thuốc tới như miệng, mũi, tai, để hít hoặc dùng ngoài da. Nút bấm là bộ phận gắn liền trong hệ thống van – đầu phun, khi ấn hay di chuyển vị trí sẽ đẩy van về vị trí mở cho thuốc phát ra khỏi đầu phun. Đầu phun và nút bấm thường được chế tạo liền một khối để dễ sử dụng, nhưng đầu phun cũng có thể tháo rời, khi dùng mới lắp. Nắp bảo vệ có chức năng bảo vệ giữ đầu phun khỏi biến dạng và luôn sạch trong sử dụng.

2.2.3. Độ bền và độ an toàn sinh học của đồ đựng

Đồ đựng thuốc cần có độ bền vững không ảnh hưởng tới hoạt chất, đặc biệt không giải phóng những thành phần độc hại khi thuốc tiếp xúc với da, niêm mạc đường hô hấp. Các bộ phận của đồ đựng tiếp xúc trực tiếp với thuốc như: Chai, lọ hoặc ống dẫn thuốc, van bằng nhựa, vòng đệm bằng cao su hoặc bao bì có lớp tráng bảo vệ bên trong cần phải chọn lựa kỹ và có thử nghiệm đánh giá độ bền và độ an toàn sinh học. Các chất nhả ra từ cao su lưu hoá hoặc nhựa như các chất đa nhân thơm, nitrosamin, chất chống oxy hoá, các monome dẫn chất từ nhựa dẻo.

Vật liệu chế tạo đồ đựng có bộ phận tiếp xúc trực tiếp với thuốc cần đạt giới hạn các chất trên thông qua những thử nghiệm hoá học thích hợp.

Van và ống dẫn thuốc bằng nhựa phải có đánh giá về an toàn sinh học, tương tự bao bì nhựa đựng thuốc tiêm (Dược điển Việt Nam IV, Phụ lục 17.3.2 "Đồ đựng và nút bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm", trang PL – 360).

2.2.4. Khí đẩy

Chức năng: Khí đẩy là thành phần đặc trưng trong thuốc khí dung, chúng có chức năng ép đẩy thuốc và tạo hệ phân tán mịn của thuốc qua đầu phun. Nhưng nhiều trường hợp khí đẩy còn tham gia với vai trò như là dung môi hoà tan hoạt chất, tham gia vào hệ phân tán trong bào chế để hình thành hệ nhũ tương trong khí dung bột, như nhóm khí hoá lỏng. Khí đẩy có thể đóng sẵn nhưng cũng có thể nén vào khi dùng thuốc. Trong loại khí dung đóng sẵn khí đẩy, lượng khí đẩy được nén vào đồ đựng thuốc tương ứng với trạng thái áp suất dư, sao cho đảm bảo đẩy hết lượng thuốc đóng gói. Đa số thuốc khí dung đóng sẵn khí đẩy có áp suất ở khoảng 2 kg/cm² đến 7 kg/cm².

Các loại khí đẩy: Khí đẩy có thể ở trạng thái khí hoặc trạng thái lỏng (khí hoá lỏng). Khí đẩy dùng đơn giản nhất là không khí như trong trường hợp khí dung kiểu piston hoặc loại tương ứng, khi dùng khí mới được bơm vào theo chỉ dẫn. Với trường hợp khí đẩy đóng sẵn thường dùng hỗn hợp các loại khí như khí trơ, hydrocarbon và dẫn chất. Nhóm khí trơ: Khí carbonic (CO₂), nitơ (N₂), nitơ oxyd (N₂O). Nhóm khí hoá lỏng: Hydrocarbon và dẫn chất halogenohydrocarbon thường là dẫn chất của butan, pentan. Khí được chọn phải an toàn, phù hợp với thành phần của thuốc và phối hợp ở tỷ lệ thích hợp để đạt được đặc tính về áp suất hơi nén.

2.3. Một số chỉ tiêu kiểm nghiệm thành phần thuốc khí dung [20], [28], [49]

Thuốc khí dung là chế phẩm đặc biệt đóng trong bình có áp suất cao, nên có nhiều phép thử cần thiết để đảm bảo an toàn cho quá trình bảo quản và sử dụng. Một số chỉ tiêu kiểm nghiệm về vật lý, hoá học và sinh học như sau:

2.3.1. Điểm bắt lửa (hay nhiệt độ bốc cháy)

Được xác định bằng dụng cụ chuẩn. Thuốc khí dung đặt ở -25°C , sau đó đặt vào dụng cụ thử, chất lỏng trong dụng cụ được tăng từ từ nhiệt độ đến khi hơi phun ra bốc cháy, nhiệt độ lúc này là điểm bắt lửa. Chỉ tiêu này thực chất là điểm cháy của hầu hết các khí đẩy.

2.3.2. Áp suất khí nén (áp suất hơi). Dùng áp kế có dầu phù hợp với van để xác định áp suất dư trong bình.

2.3.3. Tỷ trọng. Được xác định bằng phương pháp dùng picnomet (ĐEVN IV, phụ lục 6.5, trang PL – 148).

2.3.4. Độ ẩm. Được xác định bằng phương pháp Karl Fischer (ĐEVN IV, phụ lục 10.3, trang PL – 185) hoặc bằng các phương pháp khác được quy định trong ĐEVN IV, phụ lục 9.6, trang PL – 182.

2.3.5. Định tính và định lượng tỷ lệ các khí đẩy. Bằng phương pháp sắc ký khí.

2.3.6. Diện tích nền phun (diện tích tiếp xúc của dòng khí dung). Được kiểm tra nhằm đánh giá, so sánh sự phun thuốc có đồng nhất giữa các lô nguyên liệu khác nhau hoặc van ở các lô khác nhau. Diện tích tiếp xúc của dòng khí dung có ý nghĩa đặc biệt khi dùng ngoài. Được xác định bằng cách phun thuốc lên băng giấy quay có tấm chất liệu màu để kiểm tra so sánh diện tích và độ đậm của khối lượng các tiểu phân phun ra.

2.3.7. Độ chính xác phân liều. Xác định theo nguyên tắc là một liều thuốc được phun vào dung môi hoặc vật liệu có khả năng hoà tan hay hấp thu được chất, sau đó đem định lượng.

2.3.8. Khối lượng trung bình của liều thuốc

Được xác định theo nguyên tắc cân bình thuốc trước và sau khi phun một số liều, hiệu số khối lượng hai lần cân là khối lượng thuốc tương ứng với liều thuốc, từ đó tính được khối lượng trung bình của liều thuốc.

Cách xác định như trên chỉ cho biết lượng thuốc mỗi lần mở van đẩy ra, lượng thuốc này có thể không được dẫn hoàn toàn vào nơi cần tác dụng. Người ta còn chế tạo các dụng cụ hô hấp nhân tạo để xác định liều thuốc được hấp thu đối với bệnh nhân.

2.3.9. Khối lượng thuốc không kể bì. Được xác định trong quá trình đóng thuốc với các bình chứa đã cân bì sẵn. Đối với thành phẩm có thể kiểm tra bằng cách mở bình thuốc, loại bỏ hết thuốc và khí đẩy. Hiệu số khối lượng cân bình lúc chưa mở và bao bì bình thuốc sau khi mở là khối lượng thuốc không kể bì.

2.3.10. Độ bền của bột xộp. Xác định bằng nhót kế quay hoặc bằng cách đo thời gian nhúng sâu của vật nặng vào khối bột, hoặc thời gian để que thử rơi ra khỏi khối bột.

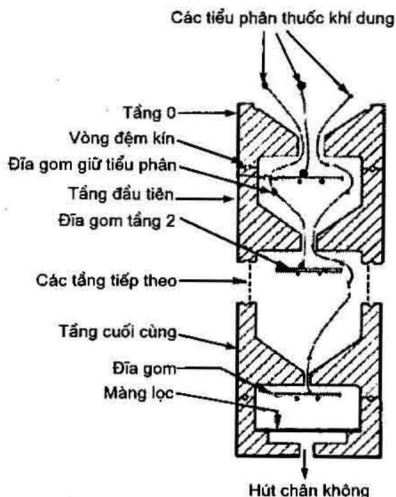
2.3.11. Kích thước tiểu phân

Có một số phương pháp xác định kích thước tiểu phân như dùng kính hiển vi, dùng máy đếm cho các dạng thuốc như thuốc bột, hỗn dịch, ... Tuy nhiên, để áp dụng phân tích kích thước tiểu phân của thuốc khí dung, các phương pháp này có thể không xác định đúng được trạng thái phân tán ban đầu của các tiểu phân thuốc phun ra khỏi bình do có sự tập hợp lại của các tiểu phân khi phân tích ở trạng thái tĩnh. Dụng cụ phân tích kích thước tiểu phân theo tầng và chạm (cascade impactor) thích hợp dùng cho việc đánh giá kích thước khí động học (aerodynamic size) của các tiểu phân thuốc khí dung.

Dụng cụ có cấu tạo mô tả trên hình 21.1 hoạt động theo nguyên tắc như sau: thuốc khí dung được phun hướng vào miệng phễu của dụng cụ và được lôi cuốn qua các tầng phễu nhờ lực hút chân không với tốc độ thích hợp hằng định. Các phễu có đường kính cuống phễu nhỏ dần theo thứ tự từ tầng trên xuống tầng dưới. Giữa các tầng phễu có các đĩa trượt quay với tốc độ cao, để tránh sự văng rơi các tiểu phân khi va chạm, đĩa có thể được phủ một lớp dịch có độ nhớt thích hợp. Các tiểu phân kích thước lớn có tốc độ chuyển động rơi xuống lớn sẽ va chạm vào tầng đĩa đầu tiên và được gom giữ lại ở đây. Các tiểu phân kích thước nhỏ hơn sẽ theo luồng khí đi vòng qua đĩa thứ nhất và được gom lại ở đĩa tiếp theo có tốc độ quay lớn hơn. Cứ tiếp tục như vậy, các tiểu phân được phân tách ra trên các tầng đĩa với kích thước nhỏ dần. Tầng cuối cùng là màng lọc nhằm giữ lại phần còn lại của các tiểu phân có trong thuốc khí dung.

Lượng thuốc trên mỗi đĩa được định lượng bằng phương pháp quang phổ hoặc bằng phương pháp sắc ký thích hợp. Sự phân bố khối lượng thuốc là một hàm số của đường kính khí động học của tiểu phân, có thể được tính từ đường chuẩn cho các đĩa. Đường chuẩn cho từng đĩa được lập từ các thuốc khí dung đơn phân tán trong điều kiện chuẩn để biết cỡ kích thước tiểu phân được gom trên đĩa. Dụng cụ thường phân tích các tiểu phân thuốc khí dung từ 0,1 μm đến 30 μm .

Chuyên luận "Aerosols" trong USP 32 (trang 204) có quy định một loạt các chỉ tiêu kỹ thuật của thuốc khí dung cần đánh giá, dụng cụ và cách tiến hành, các tính toán và giới hạn cho phép. Dụng cụ phân tích kích thước tiểu phân có loại nhiều tầng và hai loại đơn tầng với quy cách cấu tạo riêng. Đối với từng chế phẩm thuốc khí dung có quy định riêng loại dụng cụ và các chỉ tiêu phù hợp với yêu cầu chất lượng của loại thuốc cần sử dụng.



Hình 21.1. Sơ đồ dụng cụ phân tích kích thước tiểu phân theo tầng

2.3.12. Độ kín của đồ đựng hay tốc độ rò rỉ thuốc

Trong điều kiện luôn bị tác động của áp suất cao, khí đẩy có thể thoát ra, làm giảm khối lượng thuốc. Thử nghiệm với mẫu 12 bình, đặt trong điều kiện quy định trong 36 giờ. Xác định sự giảm khối lượng thuốc trong mỗi giờ và suy ra phân xuất giảm trong một năm.

Yêu cầu: mức rò rỉ giới hạn nhỏ hơn hoặc bằng 3,5%/năm, không có bình nào vượt qua 5%/năm.

Để đáp ứng thử nghiệm này, một dụng cụ đo khí rò rỉ (eudiometer) được thiết kế để thay phương pháp trên, giúp tiến hành đơn giản hơn.

2.3.13. Chất lượng của van: Trong quá trình bảo quản, van cũng như đồ đựng bị ảnh hưởng của ăn mòn hoá lý và tác động của môi trường. Tuy nhiên, van vẫn phải đáp ứng yêu cầu về phân tán thuốc, liều lượng. Chất lượng của van được nhận xét qua tổng hợp các kết quả: khả năng phân liều, độ mịn hạt, tốc độ phân thuốc,...

2.3.14. Tốc độ phun thuốc: Lấy 4 bình, phun thuốc trong 5 giây ở $25 \pm 1^\circ\text{C}$, tư thế bình đứng. Cân bình, xác định lượng thuốc phát ra trong mỗi giây.

2.3.15. Các phép thử sinh học: Các phép định lượng sinh học, đánh giá hiệu lực điều trị, xác định độ độc được tiến hành như các chế phẩm thuốc thông thường.

2.4. Bảo quản – Nhân thuốc

Thuốc khí dung thành phẩm phải được dán nhãn có nội dung phù hợp với quy chế chung. Ngoài ra, nhãn cần có những lưu ý, cảnh báo riêng biệt cần thiết cho người sử dụng ở từng loại thuốc khí dung, chẳng hạn:

Thuốc khí dung không được phun trực tiếp vào mắt hoặc niêm mạc.

Thuốc khí dung dùng riêng để hít, khi hít phải thận trọng, phải thực hiện theo những chỉ dẫn cần thiết của đơn thuốc hoặc hướng dẫn của thầy thuốc. Không nên tự dùng thuốc khí dung để hít, nếu không được chỉ định vì có thể ngạt thở hoặc nguy hiểm đến tính mạng.

Thuốc khí dung là chế phẩm đóng gói khí nén ở áp suất cao. Tuyệt đối không để những loại thuốc này gần lửa hoặc để ở nơi nhiệt độ cao từ 50 °C trở lên. Không đốt, không đè nén, không chọc vật nhọn vào thuốc.

Phải để thuốc khí dung xa tầm tay trẻ em.

Việc sản xuất các thuốc khí dung có sử dụng khí đẩy là các hydrocarbon hoặc dẫn chất halogenohydrocarbon, phải tuân thủ các quy định hiện hành.

2.5. Ví dụ về thuốc khí dung

Khí dung để hít dexamethason natri phosphat: Là một hỗn dịch được phân tán trong alcol và khí đẩy thích hợp và được đựng trong đồ chứa chịu được áp lực cao của khí đẩy.

Định tính: sắc ký lớp mỏng.

Chuẩn bị mẫu:

– Dung dịch mẫu thử: hoà tan 3,1 g acid boric, 203 mg magnesi clorid và 860 mg natri hydroxyd trong nước để thu được 1000 ml dung dịch. Hoà tan 50 mg phosphatase kiềm trong 50 ml dung dịch đậm đặc đã pha ở trên (pH = 9). Hút chính xác 5 ml dung dịch thu được, cho vào một ống nghiệm 50 ml (có nắp đậy thủy tinh) có chứa sẵn 5 ml dung dịch thử được chuẩn bị trong phép thử định lượng. Ủ ống nghiệm ở 37 °C trong 45 phút, sau đó chiết với 25 ml methylen clorid bằng cách lắc trong 2 phút. Bay hơi 15 ml dịch chiết methylen clorid bằng cách thủy đến cạn. Hoà tan cân thu được trong 1 ml methylen clorid.

– Dung dịch mẫu đối chiếu: dung dịch chứa 300 µg chất đối chiếu dexamethason trong 1 ml methylen clorid.

Điều kiện sắc ký:

- Bản mỏng silicagel chiều dày 0,25 mm (20 x 20 cm).
- Pha động: cloroform – aceton – nước (50:50:1, tt/tt/tt).

Tiến hành: chấm mỗi dung dịch khoảng 5 μ l, khai triển sắc ký khoảng 3/4 chiều dài bản. Lấy bản mỏng ra, để khô tự nhiên khoảng 5 phút, phun dung dịch H_2SO_4 50% và sấy 105 °C cho đến khi vết màu nâu hoặc đen xuất hiện.

Yêu cầu: dung dịch mẫu thử có vết chính tương ứng về màu sắc, vị trí và kích thước với vết chính của dung dịch mẫu đối chiếu.

Hàm lượng alcol: áp dụng phương pháp sắc ký khí, thử theo chuyên luận chung “Định lượng alcol”, phương pháp IIa, trang 225, USP 32.

Điều kiện sắc ký: máy sắc ký khí được trang bị với đầu dò ion hoá ngọn lửa, cột sắc ký (1,8 m x 4 mm) được nhồi bởi hạt pha tĩnh S3 (polymer của ethylvinylbenzen và divinylbenzen, đường kính trung bình lỗ xốp 0,0075 μ m, diện tích bề mặt thông thường 500 – 600 m²/g), khí mang là nitrogen hoặc heli. Trước khi sử dụng, cột được cân bằng qua đêm ở 235 °C lưu lượng khí mang chậm. Nhiệt độ cột được duy trì 120 °C, nhiệt độ ở cổng tiêm mẫu và đầu dò được duy trì ở 210 °C. Điều chỉnh lưu lượng khí mang và nhiệt độ cột sao cho thời gian lưu của acetonitril được sử dụng như là chất chuẩn nội từ 5 – 10 phút.

Chuẩn bị mẫu:

Dung dịch mẫu thử gốc: pha loãng chế phẩm với nước để thu được dung dịch chứa khoảng 2% alcol (tt/tt).

Dung dịch mẫu thử: hút chính xác 5 ml dung dịch mẫu thử gốc và 5 ml dung dịch acetonitril 2%, cho vào bình định mức 50 ml, thêm nước đến vạch, lắc đều.

Dung dịch mẫu chuẩn: dung dịch pha trong nước chứa 0,2% alcol và acetonitril chuẩn.

Tiến hành: lần lượt tiêm 5 μ l dung dịch mẫu thử và mẫu chuẩn, mỗi dung dịch tiêm 2 lần. Xác định tỷ số diện tích pic của alcol với acetonitril trong sắc ký đồ của mẫu thử và mẫu chuẩn. Hàm lượng phần trăm alcol (tt/tt) trong chế phẩm được tính theo công thức:

$$\% \text{ alcol} = CD(Ru/Rs)$$

Trong đó: C là hàm lượng tinh khiết của alcol.

D là hệ số pha loãng.

Ru và Rs lần lượt là tỷ số diện tích pic của mẫu thử và mẫu chuẩn.

Tính phù hợp của hệ thống: phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải không được nhỏ hơn 2, hệ số kéo đuôi của pic alcol không được lớn hơn 2; RSD của tỷ số diện tích pic sau 6 lần tiêm dung dịch mẫu chuẩn không được lớn hơn 2%.

Yêu cầu: hàm lượng alcol trong chế phẩm không được nằm ngoài giới hạn 1,7% – 2,3% ethanol.

Độ chính xác phân liều (Độ đồng đều hàm lượng của mỗi lần phun thuốc hay khả năng phân liều của van).

Chuẩn bị mẫu:

Dung dịch mẫu chuẩn: cân chính xác khoảng 10,0 mg dexamethason chuẩn, cho vào bình định mức 10 ml, thêm alcol vừa đủ đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 1 ml dung dịch thu được, cho vào bình định mức 100ml, thêm dung dịch H_2SO_4 0,1 N vừa đủ đến vạch, lắc đều. Dung dịch thu được có nồng độ khoảng 10 $\mu g/ml$.

Dung dịch mẫu thử: phun một liều thuốc khuyến cáo thấp nhất vào trong dụng cụ lấy mẫu (xem hình 21.2), sau đó tháo chai thuốc ra khỏi dụng cụ lấy mẫu. Rửa dụng cụ lấy mẫu với dung dịch H_2SO_4 0,1 N hai lần, mỗi lần 5 ml. Cho dịch rửa vào ống ly tâm 50 ml có chứa sẵn 15 ml methylen clorid và đã được làm lạnh vài phút trước đó trong buồng acetone lạnh và khô. Đậy nắp ống ly tâm, lắc đều, thỉnh thoảng cân bằng áp suất bên ngoài. Để yên cho hai pha tách lớp hoàn toàn. Pha thân nước chính là dung dịch mẫu thử.

Tiến hành: Lần lượt thêm 2 ml dung dịch H_2SO_4 0,1 N vào 10 ml dung dịch mẫu chuẩn và mẫu thử, lắc đều. Đo độ hấp thụ hai dung dịch thu được ở bước sóng 239 nm, sử dụng H_2SO_4 0,1 N làm mẫu trắng. Hàm lượng dexamethason phosphat (μg) trong mỗi liều phun thuốc thấp nhất được tính theo công thức:

$$X = 10(472,45/392,47)(CN)(Au/As)$$

Trong đó:

X: hàm lượng dexamethason phosphat (μg).

472,45 và 392,47 lần lượt là phân tử lượng của dexamethason phosphat và dexamethason.

C: nồng độ dung dịch mẫu chuẩn ($\mu g/ml$).

N: số lần phun thuốc để đạt được liều phun thuốc thấp nhất.

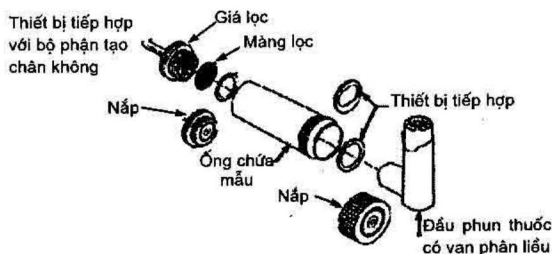
Au và As lần lượt là độ hấp thụ của dung dịch mẫu thử và mẫu chuẩn.

Yêu cầu:

Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử nếu trong 10 liều phun thuốc đem thử của 1 đơn vị thành phẩm có không quá một liều có hàm lượng dexamethason phosphat nằm ngoài giới hạn từ 75% đến 125% và không có liều nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 65% đến 135% của hàm lượng dexamethason phosphat quy định trong mỗi liều phun.

Nếu hai hoặc ba liều có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 75% đến 125%,

nhưng ở trong giới hạn từ 65% đến 135% của hàm lượng dexamethason phosphat quy định trong mỗi liều phun, thử lại trên 2 đơn vị thành phẩm khác và tiếp tục thử nghiệm với 10 liều phun thuốc cho mỗi đơn vị thành phẩm. Chế phẩm đạt yêu cầu phép thử, nếu có không quá 3 liều trong tổng số 30 liều đem thử có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 75% đến 125% và không có liều nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn từ 65% đến 135% của hàm lượng dexamethason phosphat quy định trong mỗi liều phun.



Hình 21.2. Dụng cụ lấy mẫu trong thử nghiệm độ chính xác phân liều

Định lượng

Chuẩn bị mẫu:

– Dung dịch mẫu chuẩn: cân chính xác khoảng 40,0 mg dexamethason chuẩn, cho vào bình định mức 50 ml, thêm alcol vừa đủ đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 5 ml dung dịch thu được, cho vào bình định mức 500 ml, thêm dung dịch H_2SO_4 0,1 N vừa đủ đến vạch, lắc đều. Dung dịch thu được có nồng độ khoảng 8 $\mu g/ml$.

– Dung dịch mẫu thử: Cân chính xác 1 đơn vị thành phẩm (khối lượng W_1 gam), đặt vào buồng acetone lạnh và khô trong 60 phút. Lấy thành phẩm ra khỏi buồng và tháo van phân liều ra bằng kim cắt dây điện, giữ cẩn thận các bộ phận đã tháo ra. Hoà tan thuốc trong đồ đựng bằng 20 ml dung dịch H_2SO_4 0,1 N (được chia làm 4 lần, mỗi lần 5 ml). Cho dịch thu được vào cốc có mỏ đã được làm lạnh trước đó. Sấy khô đồ đựng và tất cả các bộ phận ở 105 °C trong 2 giờ, làm nguội và cân (khối lượng W_2 gam). Cốc có mỏ được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau khi khí đẩy đã được bay hơi, cho dung dịch trong cốc có mỏ vào bình định mức 200 ml, tráng cốc có mỏ bằng dung dịch H_2SO_4 0,1 N, sau đó thêm H_2SO_4 0,1 N vừa đủ tới vạch, lắc đều. Cho 20 ml dung dịch thu được vào một ống ly tâm, thêm 10 ml methylen clorid, lắc kỹ trong 1 phút và ly tâm. Hút chính xác 10 ml dịch ly tâm, cho vào bình định mức 100 ml, thêm H_2SO_4 0,1 N vừa đủ tới vạch, lắc đều.

Tiến hành: Đo độ hấp thu dung dịch mẫu chuẩn và mẫu thử ở bước sóng 239 nm, sử dụng H_2SO_4 0,1 N làm mẫu trắng. Hàm lượng dexamethason phosphat (mg) trong một gam chế phẩm được tính theo công thức:

$$C = 2(472,45/392,47)(Au/As)[C/(W_1 - W_2)]$$

Trong đó:

C: hàm lượng dexamethason phosphat (mg).

472,45 và 392,47 lần lượt là trọng lượng phân tử của dexamethason phosphat và dexamethason.

C: nồng độ dung dịch mẫu chuẩn ($\mu g/ml$).

Au và As lần lượt là độ hấp thu của dung dịch mẫu thử và mẫu chuẩn.

Yêu cầu: Hàm lượng dexamethason natri phosphat trong chế phẩm không được nằm ngoài giới hạn 90% – 110% so với hàm lượng quy về dexamethason phosphat ghi trên nhãn.

Đóng gói và bảo quản: Thuốc được đóng gói trong đồ đựng kín, chịu được áp suất và tránh tiếp xúc với nhiệt độ cao.

Từ khoá

Thuốc dán thấm qua da;

Độ hoà tan;

Thuốc dán tác dụng tại chỗ;

Thử tính kích ứng;

Độ đồng đều hàm lượng;

Thuốc khí dung;

Độ đồng đều khối lượng lớp chứa hoạt chất;

Áp suất khí nén;

Độ đồng đều diện tích;

Độ ẩm;

Điểm bắt lửa;

Diện tích nền phun;

Tỷ trọng;

Độ chính xác phân liều;

Khối lượng trung bình của liều thuốc;

Khối lượng thuốc không kể bì;

Độ bền của bột xốp;

Kích thước tiểu phân;

Độ kín của đồ đựng;

Tốc độ rò rỉ thuốc;

Chất lượng của van;

Tốc độ phun thuốc.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày định nghĩa, cấu tạo chung và yêu cầu chất lượng của thuốc dán thấm qua da và thuốc dán tác dụng tại chỗ.
2. Phân biệt các loại thuốc khí dung.
3. Trình bày yêu cầu chất lượng của thuốc khí dung.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

- Thuốc dán thấm qua da estradiol đạt yêu cầu phép thử độ đồng đều hàm lượng, nếu hàm lượng trung bình của ...A... đơn vị không nằm ngoài giới hạn... B. so với hàm lượng ghi trên nhãn và không có đơn vị nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạnC..... so với hàm lượng trung bình.
A. A: 10 B: 90% – 110% C: 75% – 125%
B. A: 20 B: 90% – 110% C: 85% – 115%
C. A: 30 B: 85% – 115% C: 75% – 125%
D. A: 10 B: 90% – 110% C: 85% – 125%
- Thuốc dán thấm qua da đạt yêu cầu phép thử độ đồng đều khối lượng lớp chứa hoạt chất nếu trong 20 đơn vị đem thử cho phép không quá ...A... đơn vị có khối lượng lệch ra ngoài ...B... so với khối lượng trung bình và không có đơn vị nào có khối lượng lệch ra ngoài ...C... so với khối lượng trung bình
A. A: 1 B: 10% C: 15%
B. A: 1 B: 5% C: 10%
C. A: 2 B: 5% C: 10%
D. A: 2 B: 10% C: 15%
- Thuốc dán thấm qua da đạt yêu cầu phép thử độ đồng đều diện tích nếu trong 20 đơn vị đem thử cho phép không quá ...A... đơn vị có diện tích lệch ra ngoài ...B... so với diện tích trung bình và không có đơn vị nào có diện tích lệch ra ngoài ...C... so với diện tích trung bình.
A. A: 1 B: 5% C: 10%
B. A: 2 B: 2% C: 5%
C. A: 1 B: 2% C: 5%
D. A: 2 B: 5% C: 10%
- Nếu phép thử độ đồng đều hàm lượng đã được tiến hành với tất cả các hoạt chất có trong thuốc dán qua da thì không cần phải thử
A. Độ hoà tan.
B. Độ đồng đều khối lượng lớp chứa hoạt chất.
C. Độ đồng đều diện tích.
D. Độ đồng đều khối lượng miếng thuốc dán.

5. Thuốc khí dung để hít dexamethason natri phosphat đạt yêu cầu phép thử độ chính xác phân liều nếu trong 10 liều phun thuốc đem thử của 1 đơn vị thành phẩm có không quá ...A... có hàm lượng dexamethason phosphat nằm ngoài giới hạn ...B... và không có liều nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn ...C... của hàm lượng dexamethason phosphat quy định trong mỗi liều phun.
- A. A: 1 liều B: 75% – 125% C: 65% – 135%
- B. A: 1 liều B: 85% – 115% C: 75% – 125%
- C. A: 1 liều B: 90% – 110% C: 85% – 115%
- D. A: 1 liều B: 95% – 105% C: 90% – 110%
6. Trong phép thử độ chính xác phân liều của thuốc khí dung để hít dexamethason natri phosphat nếu trong 10 liều phun thuốc đem thử của 1 đơn vị thành phẩm có hai hoặc ba liều có hàm lượng nằm ngoài giới hạn ...A..., nhưng ở trong giới hạn từ ...B... của hàm lượng dexamethason phosphat quy định trong mỗi liều phun, thử lại trên ...C... đơn vị thành phẩm khác và tiếp tục thử nghiệm với ...D... liều phun thuốc cho mỗi đơn vị thành phẩm.
- A. A: 85% – 115% B: 65% – 135% C: 1 D: 10 liều
- B. A: 75% – 125% B: 65% – 135% C: 2 D: 10 liều
- C. A: 75% – 125% B: 65% – 135% C: 2 D: 5 liều
- D. A: 85% – 115% B: 75% – 125% C: 1 D: 10 liều
7. Trong trường hợp thử lại độ chính xác phân liều (tiếp câu số 6), chế phẩm đạt yêu cầu phép thử, nếu có không quá ...A... liều trong tổng số ...B... liều đem thử có hàm lượng nằm ngoài giới hạn ...C... và không có liều nào có hàm lượng nằm ngoài giới hạn ...D... của hàm lượng dexamethason phosphat quy định trong mỗi liều phun.
- A. A: 2 liều B: 30 liều C: 85% – 115% D: 75% – 125%
- B. A: 2 liều B: 20 liều C: 75% – 125% D: 65% – 135%
- C. A: 3 liều B: 30 liều C: 75% – 125% D: 65% – 135%
- D. A: 3 liều B: 20 liều C: 85% – 115% D: 75% – 125%
8. Chỉ tiêu kiểm nghiệm nào sau đây liên quan đến việc kiểm tra chất lượng đồ dựng ?
- A. Độ chính xác đồ dựng.
- B. Tốc độ rỉ thuốc.
- C. Tốc độ phun thuốc.
- D. Độ ẩm.

9. Chỉ tiêu kiểm nghiệm nào sau đây liên quan đến việc kiểm tra chất lượng van và ống dẫn thuốc ?
- A. Độ chính xác phân liều.
 - B. Diện tích nền phun.
 - C. Áp suất khí nén.
 - D. Kích thước tiểu phân.
10. Chỉ tiêu kiểm nghiệm nào sau đây liên quan đến việc kiểm tra chất lượng khí đẩy ?
- A. Áp suất khí nén.
 - B. Tốc độ phun thuốc.
 - C. Điểm bắt lửa.
 - D. Diện tích nền phun.

KIỂM NGHIỆM THUỐC CÓ NGUỒN GỐC DƯỢC LIỆU

MỤC TIÊU

Trình bày được định nghĩa, phân loại và nêu các yêu cầu chất lượng của thuốc có nguồn gốc từ dược liệu.

1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM

Thuốc có nguồn gốc từ dược liệu là:

- Có nguồn gốc tự nhiên thuần túy khác với tân dược có nguồn gốc từ sự tổng hợp hoá học.
- Được bào chế theo phương pháp cổ truyền.
- Thành phần của thuốc rất phức tạp: có hoạt chất chính, hoạt chất phụ, và có thể gồm rất nhiều vị thuốc trong một đơn thuốc hay một dạng thuốc.

Thuật ngữ Đông dược cũng được dùng thay thế để phân biệt với Tân dược để có một ranh giới rõ ràng không có sự nhầm lẫn và ngộ tạo.

2. PHÂN LOẠI

Thông thường được phân loại như sau:

2.1. Theo phương thuốc

– Đông dược cổ phương là thuốc được sử dụng đúng như sách vở cổ đã ghi về: số vị thuốc, lượng từng vị, cách chế biến, liều dùng, cách dùng và chỉ định của thuốc.

– Đông dược cổ phương gia giảm là thuốc có cấu trúc khác với Cổ phương về số vị thuốc, lượng từng vị, cách chế, cách dùng và liều dùng theo biện chứng của thầy thuốc, trong đó cổ phương vẫn là cơ bản (hạch tâm).

– Đông dược tân phương (thuốc cổ truyền mới) là thuốc khác hoàn toàn với cổ phương về: số vị thuốc, lượng từng vị thuốc, dạng thuốc, cách dùng, chỉ định.

– Đông dược gia truyền là những môn thuốc, bài thuốc trị một chứng bệnh nhất định, có hiệu quả và nổi tiếng trong một vùng, một địa phương và được sản xuất lưu truyền lâu đời trong gia đình.

2.2. Theo nguồn gốc

2.2.1. Nguồn gốc thực vật

– Nhóm những chất đơn: bao gồm các dược liệu có tác dụng làm tăng tác dụng của các vị thuốc hay thêm tính chất bồi dưỡng của các vị thuốc nhưng không có giá trị đặc biệt.

– Nhóm chứa các hoạt chất: có tác dụng chữa bệnh như chất gôm, chất nhầy, pectin, acid hữu cơ, dầu béo, tinh dầu, chất nhựa, glycosid hay heterosid, saponin hay saponosid, anthraglycosid, tanin, flavon, anthocyan, alcaloid...

2.2.2. Nguồn gốc động vật

Bạch cương tàm, Sâu ban miêu, Thuyền thoái, Mật ong, Rết, Ô tặc cốt, Cá ngựa, Nhựa cóc, Tắc kè, Lộc nhung, Sừng hươu nai, Cao ban long, Cao hổ cốt.

2.2.3. Nguồn gốc khoáng vật

Diêm sinh (có lưu huỳnh), duyên đơn hay hồng đơn (chủ yếu là oxit chì Pb_3O_4).

2.3. Theo dạng bào chế

Thuốc thang, thuốc viên (hoàn), thuốc bột, cao thuốc, rượu thuốc, cồn thuốc...

2.4. Theo dạng dùng

Đông dược thông thường được dùng bằng hai cách sau: tự nhiên thuần túy hoặc được bào chế theo phương pháp cổ truyền.

3. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG THUỐC CÓ NGUỒN GỐC TỪ DƯỢC LIỆU

Về nguyên tắc chất lượng thuốc có nguồn gốc từ dược liệu cũng phải đảm bảo đầy đủ các yêu cầu của chất lượng thuốc nói chung:

- Có hiệu lực phòng bệnh và chữa bệnh.
- Không có hoặc có ít tác dụng phụ có hại.
- Chất lượng ổn định trong thời gian quy định.
- Tiện dụng, dễ bảo quản.

Theo Dược điển Việt Nam IV, thuốc có nguồn gốc từ dược liệu được phân loại theo dạng bào chế: cao thuốc, cồn thuốc, rượu thuốc, thuốc hoàn, thuốc thang, chè thuốc với các yêu cầu kỹ thuật như sau:

3.1. Kiểm nghiệm cao thuốc (Phụ lục 1.1)

Cao thuốc là chế phẩm điều chế bằng cách cô hoặc sấy đến thể chất quy định các dịch chiết thu được từ dược liệu thực vật hay động vật với các dung môi thích hợp.

Các dược liệu trước khi chiết xuất, được xử lý sơ bộ (sấy khô và chia nhỏ đến kích thước thích hợp). Với một số dược liệu đặc biệt, có chứa men phân huỷ hoạt chất, cần phải diệt men trước khi sử dụng làm nguyên liệu chiết xuất bằng "hơi cồn sôi", "hơi nước sôi", hoặc phương pháp thích hợp khác để bảo vệ hoạt chất trong dược liệu.

3.1.1. Phân loại

Cao thuốc được chia thành ba loại.

Cao lỏng:

Là chất lỏng hơi sánh, có mùi vị đặc trưng của dược liệu sử dụng, trong đó cồn và nước đóng vai trò dung môi chính (hay chất bảo quản hay cả hai). Nếu không có chỉ dẫn khác, quy ước 1 ml cao lỏng tương ứng với 1 g dược liệu dùng để điều chế cao thuốc.

Cao đặc:

Là khối đặc quánh. Hàm lượng dung môi sử dụng còn lại trong cao không quá 20%.

Cao khô:

Là khối hoặc bột khô, đồng nhất nhưng rất dễ hút ẩm. Cao khô không được có độ ẩm lớn hơn 5%.

3.1.2. Yêu cầu chất lượng

Đạt yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng và các yêu cầu chung sau đây:

Độ tan:

Cao lỏng phải tan hoàn toàn trong dung môi đã dùng để điều chế cao.

Độ trong, mùi vị, độ đồng nhất và màu sắc:

Cao thuốc phải đúng màu sắc đã mô tả trong chuyên luận riêng, có mùi và vị đặc trưng của dược liệu sử dụng. Ngoài ra, cao lỏng phải đồng nhất, không có váng mốc, không có cặn bã dược liệu và vật lạ.

Cách tiến hành: lấy riêng phần phía trên của chai thuốc chỉ để lại khoảng 10 – 15 ml. Chuyển phần còn lại trong chai vào một bát sứ men trắng, nghiêng bát cho thuốc chảy từ từ trên thành bát tạo thành một lớp để quan sát. Quan sát dưới ánh sáng tự nhiên, thuốc phải đạt các yêu cầu quy định. Nếu không đạt phải thử lại lần thứ hai với chai thuốc khác, nếu không đạt coi như lô thuốc không đạt chỉ tiêu này.

Mất khối lượng do làm khô (nếu không có chỉ dẫn khác): Cao đặc không quá 20%. Cao khô không quá 5%.

Độ nhiễm khuẩn:

Đạt yêu cầu quy định về độ nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6).

Hàm lượng cồn:

Đạt 90 – 110% lượng ethanol ghi trên nhãn (áp dụng cho cao lỏng và cao đặc).

Kim loại nặng:

Đáp ứng yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng.

Dung môi tồn dư:

Nếu điều chế với dung môi không phải là cồn, nước hay hỗn hợp cồn – nước, dư lượng dung môi phải đáp ứng yêu cầu quy định trong Phụ lục 10.14 – Xác định dung môi tồn dư.

Dư lượng hoá chất bảo vệ thực vật:

Đáp ứng yêu cầu quy định trong Phụ lục 12.17 – Dư lượng hoá chất bảo vệ thực vật.

3.1.3. Bảo quản

Cao thuốc được đựng trong bao bì kín. Để nơi thoáng mát, khô ráo nhiệt độ ít thay đổi.

3.1.4. Vi dụ

KIỂM NGHIỆM CAO HY THIÊM

Tính chất:

Chất lỏng màu đen, vị ngọt đắng, mùi thơm của Thiên niên kiện.

Định tính:

Định tính Hy thiêm.

Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

Bản mỏng: Silica gel F254, hoạt hoá ở 110 °C trong 1 giờ.

Dung môi khai triển: Cloroform – methanol (9:1).

Dung dịch thử: Lấy 10 ml chế phẩm, pha loãng với 10 ml nước, chuyển vào bình gan, lắc với ethyl acetat (TT) 2 lần, mỗi lần 20 ml. Gộp các dịch chiết ethyl acetat, cô trên cách thuỷ tới cạn. Hoà cồn trong 2 ml ethanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Lấy 5 g Hy thiêm đã cắt nhỏ, đun sôi nhẹ với 100 ml nước trong khoảng 1 giờ (thỉnh thoảng thêm nước), lọc. Cô dịch lọc còn khoảng 30 ml, để nguội, chuyển vào bình gan, lắc với ethyl acetat (TT) 2 lần, mỗi lần 25 ml. Gộp các dịch chiết ethyl acetat, cô trên cách thuỷ tới cạn. Hoà cồn trong 1 ml ethanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 12 – 13 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, phun dung dịch acid sulfuric 10% (TT), sấy bản mỏng ở 110 °C cho tới khi hiện rõ vết.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết có cùng màu và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ trong và độ đồng nhất: sánh, đồng nhất, không có vẩn mốc, bã được liệu và vật lạ.

Hàm lượng ethanol: 18 – 20% (tt/tt).

Tỷ trọng ở 20 °C: 1,05 – 1,10.

3.2. Kiểm nghiệm cồn thuốc (Phụ lục 1.2)

Cồn thuốc là những chế phẩm lỏng, được điều chế bằng cách chiết được liệu thực vật, động vật hoặc hoà tan cao thuốc, được chất theo tỷ lệ quy định với ethanol ở các nồng độ khác nhau.

Cồn thuốc được điều chế từ một nguyên liệu gọi là cồn thuốc đơn.

Cồn thuốc được điều chế từ nhiều nguyên liệu khác nhau gọi là cồn thuốc kép.

Cách biểu thị hoạt tính: các cồn thuốc có nguồn gốc từ thực vật có chứa các thành phần có hoạt tính mạnh, biểu thị hoạt tính theo 10 g được liệu trong mỗi 100 ml cồn thuốc. Phần lớn những cồn thuốc từ được liệu khác biểu thị theo 20 g được liệu trong mỗi 100 ml cồn thuốc.

Các cồn thuốc khác nhau không nhất thiết phải pha loãng để đạt cùng một tỷ lệ giữa được liệu ban đầu và cồn thuốc. Tỷ lệ này sẽ tùy thuộc vào các yêu cầu được mô tả trong các thử nghiệm xác định hàm lượng của hoạt chất hay của nhóm hoạt chất trong các chuyên luận riêng. Trong khi điều chế, cồn thuốc được định lượng theo những thử nghiệm xác định hàm lượng này. Sử dụng các giá trị thu được từ kết quả định lượng, điều chỉnh nồng độ cuối cùng của cồn thuốc bằng cách cho thêm dung môi hoặc làm bay hơi một phần dung môi.

3.2.1. Yêu cầu chất lượng

Trừ trường hợp đặc biệt nêu trong chuyên luận riêng, yêu cầu chung đối với cồn thuốc như sau:

Tỷ trọng, tạp chất, định tính, hàm lượng hoạt chất, hàm lượng ethanol:

Đáp ứng yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng.

Cẩn sau khi bay hơi:

Giới hạn quy định theo chuyên luận riêng.

Cách tiến hành: Lấy chính xác 5,0 ml hoặc 5,000 g cồn thuốc cho vào một cốc có đường kính 5 – 7 cm và cao 2 – 3 cm đã cân bì trước, làm bay hơi đến khô trên cách thủy và sấy khô ở 100 – 105 °C trong 3 giờ, để nguội trong bình hút ẩm có chứa diphosphor pentoxid và cân. Tính % khối lượng hay số gam cần trong 1 lít chế phẩm.

3.2.2. Bảo quản

Cồn thuốc được đựng trong bao bì kín, để nơi thoáng mát và tránh ánh sáng.

Nhân phải nêu tên của bộ phận dùng của cây, tên dung môi hoặc hỗn hợp dung môi được sử dụng, nồng độ các thành phần quan trọng và tỷ lệ giữa được liệu thô ban đầu so với cồn thuốc.

3.3. Kiểm nghiệm rượu thuốc (Phụ lục 1.22)

Rượu thuốc là dạng thuốc lỏng dùng để uống hay đôi khi dùng ngoài, được điều chế bằng cách ngâm được liệu (thảo mộc hoặc động vật) trong rượu trắng hoặc ethanol loãng trong một thời gian nhất định (tùy theo quy định của từng công thức) rồi gạn hoặc lọc lấy dịch trong.

Dược liệu: được chế biến và chuẩn bị theo yêu cầu của từng công thức. Các vị thuốc là thảo mộc được chia nhỏ đến kích thước thích hợp. Dược liệu động vật có thể dùng tươi hay sấy khô, tán bột.

3.3.1. Yêu cầu chất lượng

Giới hạn cho phép về thể tích (xem bài 12).

Phép thử giới hạn cho phép về thể tích và đánh giá kết quả của rượu thuốc được thực hiện theo phụ lục 11.1 ĐDVN IV.

Màu sắc:

Đạt yêu cầu theo quy định trong chuyên luận riêng.

Cách tiến hành: Lấy ở 2 chai rượu trong mỗi lô sản xuất, mỗi chai 5 ml, cho vào hai ống nghiệm (thủy tinh không màu, đồng cỡ). Quan sát màu của hai ống ở ánh sáng tự nhiên bằng cách nhìn ngang, màu sắc của hai ống phải như nhau và đúng như màu sắc quy định trong từng chuyên luận.

Mùi vị:

Đạt yêu cầu theo quy định trong chuyên luận riêng. Rượu thuốc có thể có mùi thơm của dược liệu, có vị ngọt do thêm đường hoặc mật ong.

Độ trong và độ đồng nhất:

Rượu thuốc phải trong, đồng nhất, không có cặn bã dược liệu và vật lạ.

Cách tiến hành: Quan sát toàn chai rượu, không được có váng mốc. Hút 5 ml rượu thuốc ở vị trí cách chai rượu khoảng 2 cm, cho vào ống nghiệm (thủy tinh không màu, dung tích 10 – 20 ml), quan sát ở ánh sáng tự nhiên bằng cách nhìn ngang. Thuốc phải trong và đồng nhất. Nếu không đạt yêu cầu, thử lại lần thứ hai với một chai thuốc khác. Lần này không đạt thì lô thuốc coi như không đạt tiêu chuẩn.

Hàm lượng ethanol:

Đạt yêu cầu theo quy định trong chuyên luận riêng. Xác định hàm lượng ethanol theo phụ lục 10.12.

Tỷ trọng: (xem bài 8)

Đạt yêu cầu quy định trong chuyên luận "Xác định tỷ trọng" (Phụ lục 6.5).

Độ lắng cặn:

Quan sát toàn chai rượu (thể tích 500 ml, nếu không có quy định khác), nếu thấy có cặn thì để yên khoảng 48 giờ, sau đó mở nút và thận trọng dùng ống cao su hay ống nhựa làm xiphông, hút phần rượu ở phía trên, để còn lại 15 – 20 ml (đối với rượu có thể tích cặn không quá 0,5 ml) hoặc 40 – 50 ml (đối với rượu có thể tích cặn trên 0,5 ml). Lắc cặn trong chai cho tan, rót hết sang ống đong 25 ml (chia độ 0,5 ml) hoặc 50 ml (chia độ 1 ml) có nút. Lấy phần rượu trong đã hút xiphông để tráng chai, đổ vào ống đong rồi thêm rượu thuốc vừa đủ 25 ml hoặc 50 ml. Để lắng 48 giờ, đọc kết quả trên vạch chia của ống đong. Mỗi loại rượu phải đạt được yêu cầu của tiêu chuẩn đề ra.

Sau khi đọc kết quả, nghiêng ống đong nhẹ để gạn lớp rượu ở trên, lấy lớp cặn ra bát sứ trắng để quan sát. Trong lớp cặn phải không được có bã dược liệu và vật lạ.

Cẩn sau khi sấy khô:

Theo yêu cầu trong từng chuyên luận. Tiến hành theo một trong hai phương pháp sau:

Phương pháp 1: áp dụng với các rượu thuốc có chứa đường hoặc mật ong.

Lấy chính xác 50 ml chế phẩm vào cốc miệng rộng, bốc hơi đến khô trên cách thủy, chiết bằng ethanol tuyệt đối bằng cách thêm vào cẩn lần lượt 4 lần, mỗi lần 10 ml ethanol tuyệt đối, dùng thìa thủy tinh khuấy kỹ, lọc. Gộp các dịch lọc vào một chén sứ đã được xác định khối lượng, bay hơi trên cách thủy đến khô, sấy cẩn ở 105 °C trong 3 giờ, để nguội trong bình hút ẩm 30 phút, cân. Xác định khối lượng cẩn thu được.

Phương pháp 2: áp dụng với các rượu thuốc không chứa đường hoặc mật ong.

Lấy chính xác 50 ml chế phẩm vào một chén sứ đã được xác định khối lượng, bay hơi trên cách thủy đến khô, sấy cẩn ở 105 °C trong 3 giờ, để nguội trong bình hút ẩm 30 phút, cân. Xác định khối lượng cẩn thu được.

Methanol:

Theo yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng. Xác định theo Phụ lục 10.13.

Định tính, định lượng và các chỉ tiêu khác:

Theo yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng.

3.3.2. Bảo quản

Rượu thuốc được đựng trong bao bì kín, để ở nơi khô mát, tránh ánh sáng.

3.4. Kiểm nghiệm thuốc hoàn (Phụ lục 1.11)

Thuốc hoàn là dạng thuốc rắn, hình cầu, được bào chế từ bột hoặc cao được liệu với các loại tá dược thích hợp, thường dùng để uống.

3.4.1. Phân loại

Trong Y học cổ truyền, tùy theo tá dược dính sử dụng, hoàn được chia ra các loại như sau:

– Thủy hoàn: Là hoàn được điều chế với tá dược dính là nước, rượu, dấm, dịch chiết dược liệu bằng phương pháp bồi viên và thường là hoàn nhỏ (khối lượng viên dưới 0,5 g).

– Hồ hoàn: Là hoàn dùng hồ tinh bột làm tá dược dính, điều chế bằng phương pháp chia viên hay bồi viên, thường là hoàn nhỏ.

– Mật hoàn: Là hoàn bào chế với tá dược dính là mật ong. Mật được luyện thành châu, trộn với bột thuốc khi còn nóng và bào chế hoàn bằng phương pháp chia viên. Hoàn mật thường gọi là "tế", khối lượng có thể đến 12 gam, có thể chất nhuận dẽo.

– Lạp hoàn: Lạp hoàn được điều chế với sáp ong bằng cách đun chảy và vè viên ở nhiệt độ gần nhiệt độ đông rắn của sáp, thường có khối lượng từ 0,3 – 0,5 gam.

3.4.2. Yêu cầu chất lượng

Hình thức:

Hoàn phải tròn, đều, đồng nhất về hình dạng, màu sắc khi bảo quản, có mùi đặc trưng của dược liệu. Hoàn mềm phải nhuận, dẽo.

Độ ẩm:

Hoàn mật ong, hoàn chứa cao đặc: không quá 15%.

Hoàn nước có kết hợp sirô, mật ong: không quá 12%.

Hoàn nước và hoàn hồ: Không quá 9% (hoàn sáp không xác định hàm ẩm).

Tiến hành theo phương pháp Xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6) hoặc Xác định hàm lượng nước bằng phương pháp cất với dung môi (Phụ lục 12.13).

Độ rã:

Chỉ áp dụng cho hoàn cứng: Viên rã trong vòng 1 giờ (riêng hoàn hồ trong vòng 2 giờ, hoàn sáp thử theo viên bao tan trong ruột).

Tiến hành theo Phép thử độ rã của viên nén và viên nang (Phụ lục 11.6).

Độ đồng đều khối lượng:

– Đối với hoàn uống theo số viên:

Cân 10 viên, xác định khối lượng từng viên. Sự chênh lệch khối lượng của

từng viên so với khối lượng trung bình phải nằm trong giới hạn ở bảng sau, trong đó, không được có quá 2 viên vượt giới hạn cho phép và không được có viên nào gấp đôi giới hạn cho phép.

Bảng 22.2. Giới hạn cho phép độ đồng đều khối lượng đối với hoàn uống theo số viên

Khối lượng trung bình 1 viên	Giới hạn cho phép
Từ 0,05 g đến 1,5 g	$\pm 12 \%$
Trên 1,5 g đến 5 g	$\pm 10 \%$
Trên 5,0 g đến 9,0 g	$\pm 7 \%$
Trên 9,0 g	$\pm 5 \%$

– Đối với hoàn uống theo gam:

Cân 10 phần, mỗi phần 10 viên, xác định khối lượng trung bình chung. Sự chênh lệch khối lượng của từng phần so với khối lượng trung bình phải nằm trong giới hạn ở bảng sau, trong đó, không được có quá 2 phần vượt giới hạn cho phép và không được có phần nào gấp đôi giới hạn cho phép.

Bảng 22.3. Giới hạn cho phép độ đồng đều khối lượng đối với hoàn uống theo gam

Khối lượng trung bình 1 viên	Giới hạn cho phép
Từ 0,05 g đến 0,1 g	$\pm 12 \%$
Trên 0,1 g đến 1,0 g	$\pm 10 \%$
Trên 1,0 g	$\pm 7 \%$

– Đối với đơn vị đóng gói đã chia liều:

Lấy 10 gói, cân từng gói. Sự chênh lệch khối lượng của từng gói so với khối lượng trên nhãn phải nằm trong giới hạn ở bảng sau, trong đó, không được có quá 2 gói vượt giới hạn cho phép và không được có gói nào gấp đôi giới hạn đó.

Bảng 22.4. Giới hạn cho phép độ đồng đều khối lượng đối với đơn vị hoàn đóng gói đã chia liều

Khối lượng trên nhãn	Giới hạn cho phép
Từ 0,5 g trở xuống	$\pm 12 \%$
Trên 0,5 g đến 1,0 g	$\pm 11 \%$
Trên 1,0 g đến 2,0 g	$\pm 10 \%$
Trên 2,0 g đến 3,0 g	$\pm 8 \%$
Trên 3,0 g đến 6,0 g	$\pm 6 \%$
Trên 6,0 g đến 9,0 g	$\pm 5 \%$
Trên 9,0 g	$\pm 4 \%$

Độ nhiễm khuẩn:

Các hoàn phải đạt yêu cầu về độ nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6).

Định tính, định lượng:

Đạt yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng.

3.4.3. Ví dụ

KIỂM NGHIỆM HOÀN QUY TỶ

Tính chất

Hoàn cứng: Hình cầu, mùi thơm nhẹ, vị ngọt sau hơi đắng và cay.

Hoàn mềm: Màu nâu, nhuận, mịn, mùi thơm nhẹ, vị ngọt sau hơi đắng và cay. Khối lượng mỗi hoàn 9 g.

Định tính

A. Định tính Hoàng kỳ, Bạch linh: Soi bột chế phẩm dưới kính hiển vi có độ phóng đại thích hợp, so sánh với bột Hoàng kỳ, Bạch linh (mẫu chuẩn) thấy: Sợi thành bó hay rải rác, thành dày với những kẽ nứt dọc trên bề mặt, hai đầu sợi thường bị gãy thành dạng tua như chổi hoặc gãy cụt của Hoàng kỳ. Các khối phân nhánh không đều, không màu, tan trong dung dịch cloral hydrat (TT), các sợi nấm không màu, hoặc nâu nhạt, hơi cong và phân nhánh, đường kính 4 – 6 μm của Bạch linh

B. Định tính Toan táo nhân:

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel F254, hoạt hoá ở 110 °C trong 1 giờ.

Dung môi khai triển: Ether dầu hoả (60 – 80 °C) – ether ethylic – acid acetic (7,5; 7,5; 0,15)

Dung dịch thử: Lấy khoảng 30 g chế phẩm, tán hoặc cắt nhỏ (nếu là hoàn mềm), thêm 50 ml ethanol (TT), lắc siêu âm 30 phút, lọc lấy dịch chiết. Bã được chiết như trên một lần nữa. Gộp các dịch chiết ethanol, cô trên cách thuỷ tới gần khô. Khuấy kỹ cặn với ether dầu hoả (60 – 80 °C) 2 lần, mỗi lần 10 ml. Gộp dịch ether dầu hoả, bốc hơi trên cách thuỷ tới cạn. Hoà cặn trong 1 ml ethanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Lấy 2,5 g bột thô Toan táo nhân đã giã nhỏ, thêm 20 ml ethanol (TT), tiếp tục chiết như dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 12 – 13cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng rồi đặt vào bình đã bão hoà hơi iod cho đến khi hiện rõ vết. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho vết có cùng màu và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Định tính Đường quy

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel F254, hoạt hoá ở 110 °C trong 1 giờ.

Dung môi khai triển: n-Hexan – ethylacetat (9: 1).

Dung dịch thử: Lấy 10 g chế phẩm, tán thành bột thô hoặc cắt nhỏ, thêm 30 ml ethanol (TT), lắc kỹ, ngâm 30 phút, lọc. Cô dịch lọc trên cách thuỷ đến cạn. Hoà cần trong 1 ml ethanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Lấy khoảng 1 g bột Đường quy (mẫu chuẩn), thêm 15 ml ethanol (TT) rồi tiến hành chiết như dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 12 – 13cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, soi dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 366 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các vết có cùng màu và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Định tính Đảng sâm

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel F254, hoạt hoá ở 110 °C trong 1 giờ.

Dung môi khai triển: Cloroform – ethylacetat (9: 1).

Dung dịch thử: Lấy 30 g chế phẩm, tán thành bột thô hoặc cắt nhỏ (nếu hoàn mề), thêm 50 ml methanol (TT), lắc siêu âm 30 phút, lọc. Cô dịch lọc trên cách thuỷ đến cạn. Hoà cần trong 1 ml ethanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Lấy khoảng 1,5 g bột Đảng sâm (mẫu chuẩn), thêm 15 ml methanol (TT) rồi tiến hành chiết như dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 12 – 13cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, phun dung dịch vanilin 1% trong acid sulfuric (TT). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các vết có cùng màu và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

3.5. Kiểm nghiệm chè thuốc (Phụ lục 1.24)

Là dạng thuốc rắn được bào chế từ hoa, lá hoặc bột thô được liệu và các tá dược thích hợp dưới dạng gói hay bánh nhỏ. Khi dùng, đem hãm với nước sôi trong khoảng thời gian thích hợp để uống.

3.5.1. Phân loại

Chè thuốc được chia thành 2 loại:

- Chè gói: được bào chế chủ yếu từ các dược liệu là hoa lá mỏng manh.
- Chè bánh: thường được bào chế từ các dược liệu có cấu tạo rắn chắc như thân, cành, rễ,...

3.5.2. Yêu cầu chất lượng

Phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận riêng và các quy định dưới đây:

Độ ẩm:

Chè gói: độ ẩm không được vượt quá 10% (Phụ lục 9.6), nếu không có chỉ dẫn khác.

Chè bánh: độ ẩm không được vượt quá 7% (Phụ lục 9.6), nếu không có chỉ dẫn khác.

Độ đồng đều khối lượng:

Cân riêng biệt 10 đơn vị đóng gói, xác định khối lượng trung bình. So sánh khối lượng từng đơn vị với khối lượng trung bình. Chênh lệch khối lượng phải nằm trong giới hạn sau:

Bảng 22.5. Chênh lệch khối lượng của chè thuốc

Khối lượng trên nhãn	Giới hạn cho phép
Từ 0,5 g trở xuống	$\pm 12\%$
Trên 0,5 g đến 1,0 g	$\pm 11\%$
Trên 1,0 g đến 2,0 g	$\pm 10\%$
Trên 2,0 g đến 3,0 g	$\pm 8\%$
Trên 3,0 g đến 6,0 g	$\pm 6\%$
Trên 6,0 g đến 9,0 g	$\pm 5\%$
Trên 9,0 g	$\pm 4\%$

Độ nhiễm khuẩn:

Chè thuốc phải đạt yêu cầu về độ nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6 ĐĐVN IV).

3.6. Kiểm nghiệm thuốc thang (Phụ lục 1.23)

Thuốc thang được cấu tạo từ các vị thuốc đã qua chế biến và phối ngũ theo phương pháp của y học cổ truyền, bao gồm 2 dạng: thuốc sắc và ngâm rượu. Với dạng sắc, thường được bào chế bằng cách đun sôi với nước sạch; dạng rượu, thường được ngâm với ethanol 30% – 40% trong thời gian thích hợp.

Là dạng thuốc rất thông dụng, được dùng rộng rãi để phòng và điều trị nhiều chứng bệnh khác nhau, đối với các lứa tuổi, các mùa trong năm. Để gia giảm theo triệu chứng của bệnh, do đó thường cho hiệu quả cao trong điều trị.

3.6.1. Thành phần

Với thuốc thang dùng để uống thường được cấu tạo theo nguyên lý của y học cổ truyền; mỗi thang thuốc phải có đủ các thành phần: Quân, Thần, Tá, Sứ, với các công năng chủ trị, cách dùng cụ thể của nó (cổ phương, tân phương).

Đôi khi, những phương thuốc gia truyền, hoặc các phương thuốc trong dân gian, cũng không hoàn toàn theo nguyên tắc đó. Nhưng phải đảm bảo tính an toàn và hiệu quả cao trong điều trị cho người bệnh.

3.6.2. Yêu cầu chất lượng

Các vị thuốc trước khi làm thang phải đạt yêu cầu chất lượng quy định trong từng chuyên luận riêng.

Độ đồng đều khối lượng:

Phép thử độ đồng đều khối lượng và đánh giá kết quả các vị thuốc trong thang được thực hiện theo bảng 1.11.3 của phụ lục 1.11 ĐĐVN IV dành cho thuốc hoàn.

Độ nhiễm khuẩn:

Thuốc thang phải đạt yêu cầu về độ nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày định nghĩa, các dạng thuốc có nguồn gốc từ dược liệu.
2. Nêu các yêu cầu chất lượng của các dạng thuốc có nguồn gốc từ dược liệu.
3. Phân biệt cồn thuốc và rượu thuốc.

ĐÁP ÁN TỰ LƯỢNG GIÁ

Bài 1. Hệ thống quản lý và kiểm tra chất lượng thuốc của Việt Nam

- | | | | | |
|------|------|------|------|-------|
| 1. B | 2. C | 3. A | 4. A | 5. A |
| 6. A | 7. D | 8. D | 9. D | 10. D |

Bài 3. Công tác kiểm nghiệm thuốc

- | | | | | |
|------|------|------|------|-------|
| 1. D | 2. A | 3. A | 4. B | 5. B |
| 6. A | 7. C | 8. B | 9. D | 10. D |

Bài 4. Công tác tiêu chuẩn

- | | | | | |
|------|------|------|------|-------|
| 1. A | 2. C | 3. D | 4. B | 5. C |
| 6. C | 7. D | 8. C | 9. C | 10. C |

Bài 5. GLP và ISO/IEC 17025

- | | | | | |
|------|------|------|------|-------|
| 1. B | 2. C | 3. A | 4. D | 5. C |
| 6. B | 7. C | 8. D | 9. A | 10. A |

Bài 6. Dược điển Việt Nam và một số Dược điển của các nước tiên tiến

- | | | | | |
|------|------|------|------|-------|
| 1. D | 2. C | 3. B | 4. C | 5. A |
| 6. D | 7. D | 8. C | 9. D | 10. A |

Bài 7. Thẩm định quy trình phân tích

- | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1. A | 2. D | 3. D | 4. A | 5. C |
| 6. B | 7. D | 8. A | 9. C | 10. B |
| 11. B | 12. D | 13. B | 14. D | 15. A |

Bài 9. Các phản ứng định tính thường dùng trong Dược điển Việt Nam

- | | | | | |
|------|------|------|------|------|
| 1. D | 2. C | 3. D | 4. B | 5. C |
|------|------|------|------|------|

Bài 11. Phép thử xác định màu sắc của dung dịch và giới hạn tiểu phân

- | | | | | |
|------|------|------|------|-------|
| 1. D | 2. B | 3. A | 4. D | 5. B |
| 6. C | 7. B | 8. B | 9. D | 10. D |

Bài 12. Giới hạn cho phép về thể tích, nồng độ, hàm lượng, phép thử độ đồng đều hàm lượng, độ đồng đều khối lượng của các dạng bào chế

- | | | | | |
|------|------|------|------|------|
| 1. A | 2. B | 3. D | 4. D | 5. C |
| 6. D | 7. A | | | |

Bài 13. Kiểm nghiệm thuốc bột, thuốc cốm

- | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1. D | 2. C | 3. C | 4. B | 5. C |
| 6. A | 7. D | 8. C | 9. C | 10. D |
| 11. D | 12. B | 13. D | 14. C | 15. A |
| 16. A | 17. D | 18. C | 19. D | |

Bài 14. Kiểm nghiệm viên nang

- | | | | | |
|------|------|------|------|------|
| 1. B | 2. C | 3. B | 4. A | 5. D |
| 6. B | 7. C | 8. A | | |

Bài 15. Kiểm nghiệm thuốc viên nén

- | | | | | |
|------|------|------|------|-------|
| 1. D | 2. B | 3. A | 4. A | 5. B |
| 5. D | 6. A | 7. A | 9. A | 10. C |

Bài 16. Kiểm nghiệm thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc

- | | | | |
|------|------|------|------|
| 1. D | 2. C | 3. C | 4. C |
| 5. D | 6. A | 7. A | |

Bài 17. Kiểm nghiệm các dạng thuốc đặt

- | | | |
|------|------|------|
| 1. A | 2. D | 3. C |
| 4. D | 5. A | 6. D |

Bài 18. Kiểm nghiệm thuốc uống dạng lỏng sirô, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương

- | | | | |
|------|------|------|------|
| 1. C | 2. A | 3. D | 4. A |
|------|------|------|------|

Bài 19. Kiểm nghiệm thuốc nhỏ mắt

- | | | | | |
|------|------|------|------|------|
| 1. C | 2. C | 3. C | 4. B | 5. D |
|------|------|------|------|------|

Bài 20. Kiểm nghiệm thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền

- | | | | | |
|------|------|------|------|-------|
| 1. A | 2. A | 3. C | 4. D | 5. A |
| 6. B | 7. B | 8. A | 9. D | 10. B |

Bài 21. Kiểm nghiệm thuốc dán, thuốc khí dung

- | | | | | |
|------|------|------|------|-------|
| 1. A | 2. C | 3. D | 4. B | 5. A |
| 6. B | 7. C | 8. B | 9. A | 10. C |

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 Bộ Y tế. Phương pháp thử tính kích ứng trên da áp dụng cho các sản phẩm dùng trong y tế và mỹ phẩm. Quyết định số 3113/1999/QĐ-BYT ngày 11/10/1999, 1999.
- 2 Bộ Y tế. Triển khai áp dụng nguyên tắc "Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc". Quyết định số 1570/2000/QĐ-BYT, ngày 22/05/2000, tr. 369-370, 2000.
- 3 Bộ Y tế. Triển khai áp dụng nguyên tắc "Thực hành tốt bảo quản thuốc". Quyết định số 2701/2001/QĐ-BYT, ngày 29/06/2001, 2001.
- 4 Bộ Y tế. Triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới. Quyết định số 3886/2004/QĐ-BYT, ngày 03/11/2004, 2004.
- 5 Bộ Y tế. Triển khai áp dụng các nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc", nguyên tắc "Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc", nguyên tắc "Thực hành tốt bảo quản thuốc" và nguyên tắc "Thực hành tốt phân phối thuốc" đối với các cơ sở sản xuất, kiểm nghiệm, kinh doanh, phân phối, xuất khẩu, nhập khẩu, tồn trữ, bảo quản vac xin và sinh phẩm y tế. Quyết định số 47/2007/QĐ-BYT, ngày 24/12/2007, 2007.
- 6 Bộ Y tế. Bổ sung một số nội dung của nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt nhà thuốc" ban hành kèm theo Quyết định số 11/2007/QĐ-BYT ngày 24/01/2007 của Bộ trưởng Bộ Y tế và nguyên tắc "Thực hành tốt phân phối thuốc ban hành kèm theo Quyết định số 12/2007/QĐ-BYT ngày 24/01/2007 của Bộ trưởng Bộ Y tế. Quyết định số 29/2007/QĐ-BYT, ngày 11/05/2007, 2007.
- 7 Bộ Y tế. Ban hành nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt phân phối thuốc - GDP". Quyết định số 12/2007/QĐ-BYT, ngày 24/01/2007, 2007.
- 8 Bộ Y tế. Ban hành nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt nhà thuốc". Quyết định số 11/2007/QĐ-BYT, ngày 24/01/2007, 2007.
- 9 Bộ Y tế. Quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Cục Quản lý Dược thuộc Bộ Y tế. Quyết định số 53/2008/QĐ-BYT, ngày 30/12/2008, 2008.
- 10 Bộ Y tế. "Dược Điển Việt Nam IV". Nhà xuất bản Y học, 2009.
- 11 Bộ Y tế. Hướng dẫn việc quản lý chất lượng thuốc. Thông tư số 09/2010/TT-BYT ngày 28/4/2010, 2010.

- 12 Bộ Y tế. Hướng dẫn việc lấy mẫu thuốc để xác định chất lượng. Thông tư số 04/2010/TT-BYT ngày 12/02/2010, 2010.
- 13 Chính phủ. Quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Dược, Nghị định số 79/2006/NĐ-CP, ngày 09/08/2006, 2006.
- 14 Chính phủ. Quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế. Nghị định số 188/2007/NĐ-CP ngày 27/12/2007, 2007.
- 15 Chính phủ. Quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Tiêu chuẩn và quy chuẩn kỹ thuật. Nghị định 127/2007/NĐ-CP, ngày 01/08/2007, 2007.
- 16 Chính phủ. Quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Chất lượng sản phẩm, hàng hoá. Nghị định số 132/2008/NĐ-CP ngày 31/12/2008, 2008.
- 17 Chính phủ. Sửa đổi, bổ sung Điều 3 Nghị định số 188/2007/NĐ-CP ngày 27 tháng 12 năm 2007 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế. Nghị định số 22/2010/NĐ-CP, ngày 09/03/2010, 2010.
- 18 Hệ thống hợp tác thanh tra dược phẩm (PIC/S). Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc. Tài liệu hướng dẫn ban hành ngày 01/6/2006, 2006.
- 19 Kreskov, A. P. Cơ sở hoá học phân tích 1. NXB Đại học và Giáo dục chuyên nghiệp Hà Nội, 1989.
- 20 Lê Quan Nghiêm, Huỳnh Văn Hoá "Bào chế và sinh dược học, tập 2", tr. 382-384, 2007.
- 21 Quốc hội nước Cộng hoà Xã hội Chủ nghĩa Việt Nam. Luật Dược. Số 34/2005/QH11 ngày 14/6/2005, 2005.
- 22 Quốc hội nước Cộng hoà Xã hội Chủ nghĩa Việt Nam. Luật Tiêu chuẩn và quy chuẩn kỹ thuật. Số 68/2006/QH11 ngày 29/6/2006, 2006.
- 23 Quốc hội nước Cộng hoà Xã hội Chủ nghĩa Việt Nam. Luật Chất lượng sản phẩm, hàng hoá. Số 05/2007/QH12, ngày 21/11/2007, 2007.
- 24 Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường chất lượng. TCVN ISO 9001: 2000 (ISO 9001: 2000), Hệ thống quản lý chất lượng.
- 25 Thủ tướng Chính phủ. Phê duyệt đề án "Quản lý Nhà nước về dược phẩm, an toàn vệ sinh thực phẩm, mỹ phẩm giai đoạn 2006 – 2015". Quyết định số 154 /2006/QĐ-TTg, ngày 30/06/2006, 2006.
- 26 Trần Tử An (Trường Đại học Dược Hà Nội) "Kiểm nghiệm thuốc". NXB Giáo dục, 2007.
- 27 Vilas. ISO/IEC 17025: 2005. Yêu cầu chung về năng lực của phòng thử nghiệm và hiệu chuẩn. Bản dịch, 2005.
- 28 Võ Xuân Minh, Nguyễn Văn Long. "Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc, tập 2", tr. 39-41, 2006.

- 29 ASEAN. Asean guideline for validation of analytical procedures. (pp. 1-14), May 2008.
- 30 Duffus, J. H., "'Heavy metals' a meaningless term ? (IUPAC Technical Report)". Pure & Applied Chemistry, 75(No. 9), 1357, 2003.
- 31 Emerson, Peter. History of ISO 9000. <http://ezinearticles.com/?History-of-ISO-9000&id=352833>.
- 32 Encyclopædia Britannica Inc. Encyclopædia Britannica Ultimate reference suit DVD, 2008.
- 33 EPA., U.S. EPA's Terms of Environment. In U.S. Environmental Protection Agency (Ed.), Washington, DC, 2000.
- 34 F.D.A., U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for industry, Bioanalytical method validation. (pp. 4-11), May 2001.
- 35 George Urdang, Ph. G., "Pharmacopoeias as witnesses of the world history". Journal of the History of Medicine & Allied Sciences, January 1946, 46-70, 1946.
- 36 George Urdang, Ph. G.; Bull, Sante1, "The development of pharmacopoeias, a Review with special reference to the pharmacopoea Internationalis". Annual Review of Pharmacology, WHO, 7, 1-15, 1967.
- 37 Grant, R.; Grant, C., "Grant and Hackh's Chemical Dictionary". McGraw-Hill, New York, 1987.
- 38 Hampel, C. A. ; Hawley, G. G., "Glossary of Chemical Terms". Van Nostrand Reinhold, New York, 1976.
- 39 Huber, Ludwig, "Validation and qualification in analytical laboratories." (Second ed.), pp. 140, 142-144, 146-148, 2007.
- 40 I.C.H. Harmonised tripartite guideline, Validation of analytical procedures: text and methodology. (pp. 1-13), November 2005.
- 41 Koehler, Christopher S. W., "Pharmacopoeias, For centuries, physicians and pharmacists vied for the right to define and compile drugs". Modern Drug Discovery, American Chemical Society(November 2002), 53-57, 2002.
- 42 Scott, J. S.; Smith, P. G., "Dictionary of Waste and Water Treatment". Butterworths, London, 1981.
- 43 State Pharmacopoeia Commission of the People's Republic of China.. Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2005 (English edition).<https://www.tsoshop.co.uk/bookstore.asp?FO=1159966&ProductID=0119877503&Action=Book>, Chemical Industry Press, 2005.
- 44 Storm, Thomas; Aguilar-Parrilla, Francisco, "Pharmacopoeias and the Quality Control of Pharmaceutical Excipients". Achieving and

- Maintaining Compliance, American pharmaceutical review, Russell Publishing, September/October 2008, 2008.
- 45 The British Pharmacopoeia Commission TSO (The Stationery Office). British Pharmacopoeia. <http://www.pharmacopoeia.co.uk/>, 2010.
 - 46 The Council of Experts. United States Pharmacopoeia 33 – National Formulary 28, <http://www.usp.org/>, 2010.
 - 47 The European Pharmacopoeial Commission. European Pharmacopoeia 7th. <http://www.pheur.org>, <http://online.pheur.org/entry.htm>, 2009.
 - 48 The JP Expert Committees. The Japanese Pharmacopoeia 15th Edition, <http://jpd.b.nihs.go.jp/jp15e/>, 2006.
 - 49 USP. United States Pharmacopoeia 32, 2009.
 - 50 WHO. Management of drugs at health centre level. Training manual, Regional office for Affrica, Brazzaville, 2004.
 - 51 World Health Organization. Index Of Pharmacopoeias, WHO/PSM/ QSM/2006, 2006.
 - 52 World Health Organization. The International Pharmacopoeia, <http://apps.who.int/phint/en/p/about/>, 2008.
 - 53 Commission Nationale de la Pharmacopée Francaise. Pharmacopée Francaise, <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/pharma/indpharm.htm>, 2009.

Chịu trách nhiệm xuất bản:
Chủ tịch Hội đồng Thành viên kiêm Tổng Giám đốc NGỖ TRẦN ÁI
Tổng biên tập kiêm Phó Tổng Giám đốc NGUYỄN QUỲ THAO

Tổ chức bản thảo và chịu trách nhiệm nội dung:
Phó Tổng biên tập NGUYỄN VĂN TƯ
Giám đốc Công ty CP Sách ĐH-ĐN NGỖ THỊ THANH BÌNH

Biên tập nội dung: BS. VŨ THỊ BÌNH – ĐẶNG MAI THANH
Biên tập mỹ thuật: XUÂN DŨNG
Thiết kế sách: KIM DUNG
Trình bày bìa: ĐINH XUÂN DŨNG
Sửa bản in: BS. VŨ THỊ BÌNH – ĐẶNG MAI THANH
Chế bản: TRỊNH THỰC KIM DUNG

© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)

KIỂM NGHIỆM THUỐC
(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

Mã số: 7K905Y1 – DAI
Số đăng kí KHXB : 1207 – 2011/CXB/21 – 1721/GD.
In 1.000 cuốn (QĐ in số : 57), khổ 19 x 27 cm.
In tại Công ty CP In Phúc Yên.
In xong và nộp lưu chiểu tháng 12 năm 2011.