

**ỦY BAN NHÂN DÂN TỈNH BẠC LIÊU
TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ**



GIÁO TRÌNH

MÔN: KIỂM NGHIỆM THUỐC VÀ MỸ PHẨM
NGÀNH: DƯỢC
TRÌNH ĐỘ: CAO ĐẲNG (LIÊN THÔNG)

(Ban hành kèm theo Quyết định số: 63E/QĐ – CDYT ngày 26 tháng 03 năm 2020 của Hiệu trưởng Trường Cao đẳng y tế Bạc Liêu)

BẠC LIÊU - NĂM 2020

TUYÊN BỐ BẢN QUYỀN

Tài liệu này thuộc loại sách giáo trình nên các nguồn thông tin có thể được phép dùng nguyên bản hoặc trích dùng cho các mục đích về đào tạo và tham khảo. Mọi mục đích khác mang tính lệch lạc hoặc sử dụng với mục đích kinh doanh thiếu lành mạnh sẽ bị nghiêm cấm./

LỜI GIỚI THIỆU

Kiểm nghiệm thuốc và mỹ phẩm là một khâu quan trọng trong hệ thống quản lý chất lượng toàn diện của thuốc. Kiểm nghiệm có mặt trong tất cả các công đoạn từ sản xuất đến tồn trữ và sử dụng thuốc. Các kỹ thuật sử dụng trong kiểm nghiệm thuốc rất phong phú và đa dạng dựa trên cơ sở ứng dụng các phương pháp phân tích đã được học trong các môn cơ sở và cơ sở ngành. Môn Kiểm nghiệm thuốc trang bị cho sinh viên các kiến thức về công tác kiểm tra chất lượng thuốc, công tác tiêu chuẩn hóa và kiểm nghiệm thuốc theo tiêu chuẩn. Giúp cho sinh viên Dược nhận thức được trách nhiệm của người dược sĩ với chất lượng thuốc. Môn Kiểm nghiệm thuốc được học trong năm thứ ba. Môn học gồm 2 đơn vị học trình 15 giờ lý thuyết và 30 giờ thực hành, học phần lý thuyết gồm 7 bài học chia thành 2 phần: - Phần 1 từ bài 1 đến bài 2: Nghiệp vụ công tác kiểm nghiệm thuốc giới thiệu về nghiệp vụ công tác kiểm nghiệm thuốc. - Phần 2 từ bài 3 đến bài 7: Kiểm nghiệm các dạng bào chế trình bày quy định về kiểm nghiệm các dạng bào chế cụ thể. Học phần thực hành kiểm nghiệm thuốc bao gồm 6 bài bao gồm các phương pháp định tính, định lượng của một số dạng bào chế như viên nén, viên nang, thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc bột...

Trong quá trình biên soạn, chúng tôi dựa trên các tài liệu tham khảo:

1. Bộ Y Tế (2011), Kiểm nghiệm thuốc, NXB Giáo dục.
2. Bộ Y Tế (2007), Kiểm nghiệm thuốc, NXB Giáo dục.
3. Bộ Y Tế (2018), Dược điển Việt Nam V, NXB Y học.

Tuy nhiên, lần đầu biên soạn không thể tránh khỏi những thiếu sót, rất mong nhận được sự góp ý của đồng nghiệp và bạn đọc để lần tái bản sau giáo trình sẽ đợc hoàn thiện hơn. Xin chân thành cảm ơn./

Bạc Liêu, ngày 26 tháng 3 năm 2020

CHỦ BIÊN

ThS. Nguyễn Lê Tuyết Dung

Tham gia biên soạn

ThS. Nguyễn Lê Tuyết Dung

ThS. Trần Thị Mỹ Thanh

MỤC LỤC

PHẦN A: LÝ THUYẾT

BÀI 1: TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG DÙNG TRONG KIỂM NGHIỆM	6
BÀI 2: DUNG DỊCH CHUẨN, DUNG DỊCH ION MẪU, THUỐC THỬ	31
BÀI 3: KIỂM NGHIỆM THUỐC DẠNG LỎNG	37
BÀI 4: KIỂM NGHIỆM CÁC THUỐC ĐÔNG Y	44
BÀI 5: KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT, THUỐC CỐM	50
BÀI 6. KIỂM NGHIỆM THUỐC VIÊN NÉN, VIÊN NANG	55
BÀI 7: KIỂM NGHIỆM CÁC THUỐC DÙNG NGOÀI	65

PHẦN B: THỰC HÀNH

BÀI 1. PHA DUNG DỊCH CHUẨN ĐỘ HCl 0,5N	69
BÀI 2: KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT SỦI HAPACOL 250 FLU	71
BÀI 3: KIỂM NGHIỆM VIÊN NANG VITAMIN C.....	75
BÀI 4: KIỂM NGHIỆM VIÊN BAO TAN TRONG RUỘT ASPIRIN PH8	78
BÀI 5: KIỂM NGHIỆM THUỐC NHỎ MẮT.....	81
NATRI CLORID 0,9%.....	81
BÀI 6: KIỂM NGHIỆM DẦU MÙ U.....	84

CHƯƠNG TRÌNH CHI TIẾT MÔN HỌC

Tên môn học : KIỂM NGHIỆM

Mã môn học : BL.A.401.16

Thời gian thực hiện môn học: 45 giờ (Lý thuyết: 14 giờ; Thực hành, thí nghiệm, thảo luận, bài tập: 29 giờ; Kiểm tra: 02 giờ)

I. Vị trí, tính chất môn học:

- **Vị trí:** môn học Kiểm nghiệm học kỳ 1 năm 2

- **Tính chất:** môn học Kiểm nghiệm thuộc nhóm kiến thực chuyên ngành, cung cấp cho sinh viên: những kiến thức cơ bản về công tác kiểm nghiệm thuốc tại Việt Nam, tầm quan trọng của công tác này trong việc đảm bảo chất lượng thuốc theo đúng quy định góp phần quản lý chất lượng thuốc. Các quy định trong công tác lấy mẫu, kiểm tra chất lượng, đánh giá kết quả nhằm giúp cho sinh viên vận dụng vào công tác thực tế sau này.

II. Mục tiêu môn học:

1. Kiến thức:

- 1.1. Phân biệt được các tiêu chuẩn chất lượng áp dụng cho công tác kiểm nghiệm thuốc.
- 1.2. Phân tích được ý nghĩa của việc thực hành tốt các nguyên tắc kiểm nghiệm thuốc.
- 1.3. Trình bày được các yếu tố cần được thẩm định đối với một quy trình phân tích.
- 1.4. Trình bày đủ và đúng các phép thử hóa-lý được áp dụng trong kiểm nghiệm thuốc.

2. Kỹ năng:

- 2.1. Lập được kế hoạch lấy mẫu, kiểm tra hoặc giám sát chất lượng thuốc.
- 2.2. Đánh giá đúng các chế phẩm đang lưu hành trên thị trường.
- 2.3. Phân tích được tính thích hợp của từng loại chỉ tiêu đối với từng dạng thuốc.
- 2.4. Giải thích và đánh giá được kết quả kiểm nghiệm đối với một mẫu kiểm nghiệm thành phẩm cụ thể.

3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm:

Có khả năng làm việc độc lập hoặc theo nhóm trong những điều kiện thay đổi. Chịu trách nhiệm cá nhân, trách nhiệm hướng dẫn tối thiểu, giám sát, đánh giá đối với nhóm thực hiện những yêu cầu được giao.

III. Nội dung môn học:

1. Chương trình

TT	Tên bài trong môn học	Thời gian (giờ)				GV
		TS	LT	TH	Kiểm tra	
1	Tiêu chuẩn chất lượng trong kiểm nghiệm thuốc	3	3	0		Ds Dung
2		6	2	4		Ds Thanh
3	Kiểm nghiệm thuốc Bột - thuốc Cốm	6	2	4		Ds Dung
4	Kiểm nghiệm Viên nang - viên nén	10	2	8		Ds Thanh
5	Kiểm nghiệm các thuốc dạng lỏng	8	2	6		Ds Dung
6	Kiểm nghiệm các thuốc dùng ngoài	6	2	4		Ds Thanh
7	Kiểm nghiệm các thuốc đông y	6	1	3	2	Ds Thanh
Cộng		45	14	29	02	

2. Phương pháp đánh giá

2.1. Kiểm tra thường xuyên : 1 điểm

2.2. Kiểm tra định kỳ : 2 điểm kiểm tra (LT: 1; TH: 1)

2.3. Thi kết thúc môn học:

Thi lý thuyết viết/trắc nghiệm (60 phút)

Thi thực hành: thực hiện trên bảng kiểm

2.4. Điểm thi kết thúc môn học (ĐTKTMH): bao gồm cả lý thuyết lẫn thực hành được tính như sau:

$$\text{ĐTKTMH} = (\text{LT} + \text{TH}) / 2$$

2.5. Điểm môn học: Điểm môn học (ĐMH) là tổng điểm của tất cả các điểm đánh giá của môn học nhân với trọng số tương ứng. Điểm môn học theo thang điểm 10 làm tròn đến một chữ số thập phân.

$$\text{ĐMH} = (\text{Trung bình các điểm kiểm tra}) * 0,4 + \text{Thi} * 0,6$$

VI. Hướng dẫn thực hiện môn học:

1. Phạm vi áp dụng chương trình:

Chương trình được sử dụng để giảng dạy cho trình độ cao đẳng dược hệ chính quy.

2. Hướng dẫn một số điểm chính về phương pháp giảng dạy môn học:

Đối với Giảng viên/Giáo viên trước khi giảng dạy cần phải căn cứ vào nội dung của từng bài học chuẩn bị đầy đủ các điều kiện thực hiện bài học để đảm bảo chất lượng giảng dạy.

Đối với người học:

- Có đủ tài liệu học tập phục vụ cho môn học (bài giảng của giảng viên và một số tài liệu tham khảo liên quan).
- Chủ động thực hiện giờ tự học, đọc trước các tài liệu trước khi đến lớp.
- Tham gia đầy đủ 100% giờ báo cáo kết quả sau khi nghiên cứu tài liệu.
- Thực hiện đầy đủ các bài tập/bài tập nhóm và được đánh giá kết quả thực hiện.
- Sinh viên phải đảm bảo số giờ lên lớp theo quy định của nhà trường (tham dự tối thiểu 70% số tiết học lý thuyết, 100% số tiết học thực hành), đến lớp đúng giờ, thực hiện tốt các nội quy của Nhà trường.
- Tham dự đầy đủ kiểm tra giữa kỳ.
- Tham dự thi kết thúc môn học.

3. Những trọng tâm chương trình cần chú ý:

Trọng tâm của môn học này là bài 3, bài 4, bài 5, bài 6, bài 7.

4. Tài liệu dạy/học, tham khảo:

[1] Giáo trình môn học/học phần lý thuyết Kiểm Nghiệm dùng cho sinh viên Cao đẳng Dược hệ liên thông do Trường Cao đẳng Y tế Bạc Liêu biên soạn.

[2] Kiểm nghiệm thuốc - Trần tích, NXB Y học Hà Nội, năm 2007

[3] Giáo trình Kiểm nghiệm, Bộ môn kiểm nghiệm, Trường Đại học Y Dược Tp.HCM, năm 2005

[4] Dược điển Việt Nam IV, Hội đồng Dược điển Việt Nam, NXB Y học Hà Nội, năm 2010

PHẦN A: LÝ THUYẾT

BÀI 1: TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG DÙNG TRONG KIỂM NGHIỆM

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được các cấp tiêu chuẩn trong ngành dược.
- 1.2. Trình bày được các nội dung chính của tiêu chuẩn Dược Điển Việt Nam.
- 1.3. Trình bày được yêu cầu của tiêu chuẩn cơ sở và các bước xây dựng tiêu chuẩn cơ sở.
- 1.4. Trình bày được nội dung của một tiêu chuẩn cơ sở

2. Kỹ năng

- 2.1. Vận dụng kiến thức đã học phân tích được một số tiêu chuẩn áp dụng cho một vài chế phẩm cụ thể.
- 2.2. Vận dụng kiến thức đã học tìm được một số chỉ tiêu kiểm nghiệm đối với một số chế phẩm cụ thể.

3. Thái độ

- 3.1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.
- 3.2. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này.

NỘI DUNG

I. GIỚI THIỆU VỀ CÔNG TÁC KIỂM NGHIỆM THUỐC

1. Một số quy định về công tác kiểm nghiệm thuốc theo Luật Dược

Kiểm nghiệm thuốc, nguyên liệu làm thuốc, bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc là việc lấy mẫu, xem xét tiêu chuẩn kỹ thuật, tiến hành các thử nghiệm tương ứng và cần thiết nhằm xác định thuốc, nguyên liệu làm thuốc, bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc có đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng để quyết định việc chấp nhận hay loại bỏ thuốc, nguyên liệu làm thuốc, bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc.

Nguyên liệu làm thuốc, bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc trước khi đưa vào sản xuất thuốc phải được cơ sở sản xuất thuốc tiến hành kiểm nghiệm và đạt tiêu chuẩn chất lượng.

Thuốc, nguyên liệu làm thuốc, bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc trước khi xuất xưởng để đưa ra lưu hành phải được cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc, bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc kiểm nghiệm và đạt tiêu chuẩn chất lượng.

Các thuốc sau đây ngoài việc được kiểm nghiệm theo quy định còn phải được kiểm nghiệm bởi cơ sở kiểm nghiệm thuốc do cơ quan nhà nước có thẩm quyền chỉ định trước khi lưu hành:

1. Thuốc thuộc một trong các trường hợp sau đây phải được kiểm nghiệm bởi cơ sở kiểm nghiệm do Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) chỉ định trước khi lưu hành:
 - a) Thuốc quy định tại Điểm a và Điểm b Khoản 4 Điều 103 của Luật dược;
 - b) Sinh phẩm là dẫn xuất của máu và huyết tương người;
 - c) Thuốc nhập khẩu theo quy định tại Điều 70 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08 tháng 5 năm 2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật dược (sau đây viết tắt là Nghị định số 54/2017/NĐ-CP);
 - d) Thuốc được sản xuất bởi cơ sở sản xuất thuốc nước ngoài thuộc Danh sách cơ sở sản xuất có thuốc vi phạm chất lượng do Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) công bố.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc, bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc được quy định như sau:

- a) Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc, nguyên liệu làm thuốc, bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc do Bộ Y tế xây dựng, Bộ Khoa học và Công nghệ thẩm định và công bố theo quy định của Luật tiêu chuẩn, quy chuẩn kỹ thuật;

b) Tiêu chuẩn cơ sở do cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc, bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc xây dựng để áp dụng trong phạm vi hoạt động của cơ sở mình nhưng không được thấp hơn quy chuẩn kỹ thuật quốc gia tương ứng được quy định tại Dược điển Việt Nam. Trường hợp Dược điển Việt Nam chưa có quy chuẩn kỹ thuật quốc gia về thuốc, nguyên liệu làm thuốc, bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc tương ứng, cơ sở xây dựng tiêu chuẩn trên cơ sở kết quả nghiên cứu khoa học hoặc theo quy định của Dược điển nước ngoài và được Bộ Y tế phê duyệt.

Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Dược điển Việt Nam trên cơ sở Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc, nguyên liệu làm thuốc, bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc và quy định việc áp dụng Dược điển nước ngoài tại Việt Nam

2. Các giai đoạn chính trong công tác kiểm nghiệm thuốc và mỹ phẩm

Nhằm đánh giá chất lượng một lô thuốc được chính xác để có quyết định phù hợp đối với lô thuốc đó như định nghĩa về công tác kiểm nghiệm thuốc đã nêu trên đòi hỏi phải làm tốt 3 việc sau đây: lấy mẫu kiểm nghiệm, thực hành phân tích, đánh giá kết quả và viết phiếu trả lời (phiếu kiểm nghiệm, phiếu phân tích).

2.1. Lấy mẫu kiểm nghiệm:

2.1.1. Quy định về lấy mẫu:

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.

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.

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.

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.

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

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).

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.

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.

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

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

2.1.2. Điều kiện lấy mẫu thuốc:

Điều kiện người lấy mẫu

Người lấy mẫu phải đáp ứng các yêu cầu sau:

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.

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.

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.

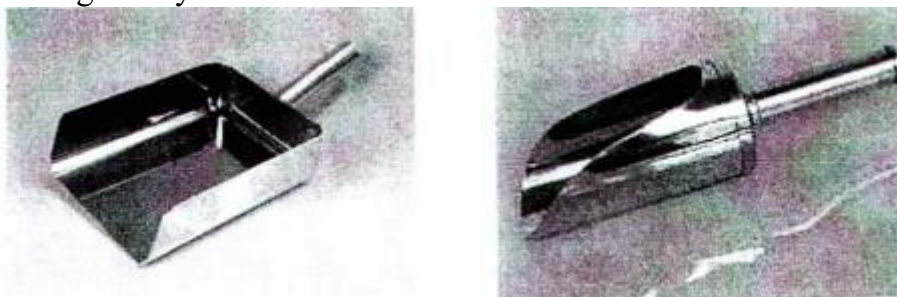
Nơi lấy mẫu thuốc

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.

Dụng cụ lấy mẫu thuốc

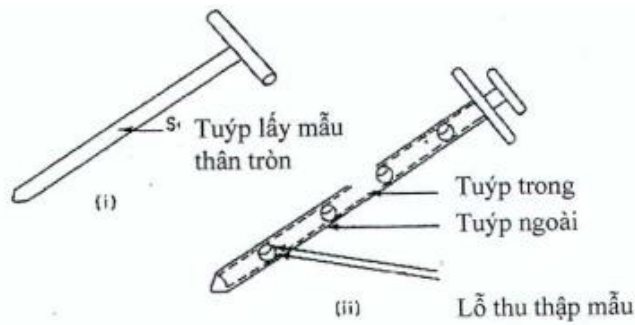
Dụng cụ lấy mẫu, đồ đựng mẫu phải được làm bằng vật liệu trơ, sạch thích hợp với đặc điểm của từng loại mẫu, đảm bảo không làm ảnh hưởng đến chất lượng mẫu, không đưa tạp chất vào mẫu gây ô nhiễm, nhiễm chéo đối với mẫu cũng như phải đảm bảo an toàn cho người lấy mẫu.



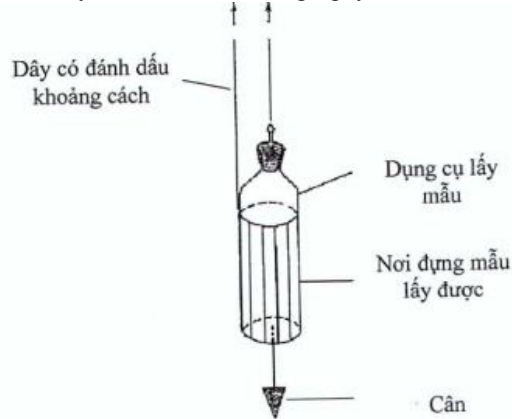
Hình 1. Các loại xẻng lấy mẫu chế phẩm rắn



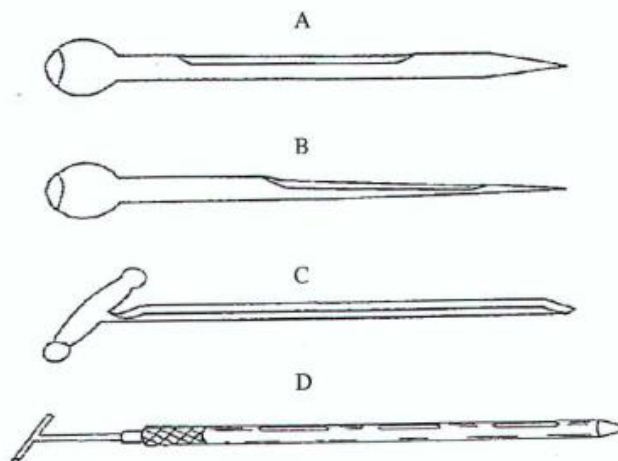
Hình 2. Tuýp lấy mẫu chế phẩm lỏng và chế phẩm bôi ngoài da



Hình 3. Lấy mẫu từ các đồ đựng nguyên liệu rắn sâu lòng



Hình 4. Dụng cụ lấy mẫu có thể cân được (weighted container)



Hình 5. Các loại xiên lấy mẫu đơn giản

- A: Xiên lấy mẫu đóng, được sử dụng lấy mẫu có kích thước hạt lớn như sỏi
- B: Xiên lấy mẫu đóng, được sử dụng lấy mẫu có kích thước hạt nhỏ
- C: Xiên lấy mẫu mở
- D: Xiên lấy mẫu hai tuýp

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 vắc 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 hóa mẫu đảm bảo một số thông tin bí mật trước khi tiến hành bàn giao cho cơ quan kiểm nghiệm.

2.1.3. Trình tự lấy mẫu và các thao tác lấy mẫu:

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.

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.

Thao tác 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 phân 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 phân, 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.

❖ Trình tự 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.

❖ 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 đề phòng sự tráo thuốc.

- ❖ 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 Trường 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 phải 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.

- ❖ Trình tự cụ thể tiến hành các bước lấy mẫu: xem phụ lục 1 của thông tư: 11 /2018/TT-BYT ngày 04 tháng 05 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ y tế.

Lấy mẫu trong một số trường hợp:

- ❖ **Lấy mẫu nguyên liệu làm thuốc**

1. Trường hợp nguyên liệu chỉ có một bao gói:

a) 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.

b) Lấy mẫu nguyên liệu dạng lỏng hoặc bán rắn: Nếu không đồng đều thì phải trộn đều trước khi lấy mẫu. VD: 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.

2. Trường hợp lô nguyên liệu có nhiều bao gói:

Tùy 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 tại mục 2.1.4.

- ❖ **Lấy mẫu bán thành phẩm chưa đóng gói:**

Các sản phẩm loại này là thuốc bột, thuốc nước, xiro 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:

1. 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.

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

- ❖ **Lấy mẫu vật liệu bao gói**

Lấy mẫu vật liệu bao gói thực hiện theo quy định tại mục 2.1.4.

❖ **Lấy mẫu thuốc thành phẩm**

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

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

b) 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 tại mục 2.1.5.

c) Trình tự lấy mẫu được thực hiện trên cơ sở hướng dẫn tại Phụ lục 3 của Thông tư này.

2. Lấy mẫu để kiểm tra cảm quan khi nhập thuốc: Số lượng mẫu lấy để kiểm tra cảm quan theo quy định tại mục 2.1.6.

❖ **Lấy mẫu dược liệu.**

Dược liệu hoặc dược 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 mục 2.1.4, sơ đồ r.

2.1.4. 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 1 dưới đây.

Bảng 1: Các giá trị n, p hoặc r cho N đơn vị bao gói*

Giá trị n, p, r	Giá trị N		
	Sơ đồ n	Sơ đồ p	Sơ đồ r
2	Tới 3	Tới 25	Tới 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, dược liệu hay các nguyên liệu ban đầu là dược 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.

3. 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).

2.1.5. Cơ số mẫu lấy để kiểm tra chất lượng

Số mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc được lấy để kiểm tra chất lượng (chưa bao gồm mẫu để lưu) được quy định như sau:

STT	Dạng bào chế	Chủng loại, quy cách	Số lượng
1	Thuốc viên nén, viên nang, viên bao	1 hoạt chất	80 viên
		≥ 2 hoạt chất	120 viên
2	Thuốc nước	≥ 100 ml	20 chai (lọ)
		10 - 100 ml	30 chai (lọ)
		5ml - 10ml	50 chai (lọ)
		< 5ml	100 chai (lọ)
3	Cốm, bột	Đóng gói theo đơn vị đơn liều hoặc đa liều	~ 100 gam
	Hoàn cứng, hoàn mềm	> 0,5 g/viên	120 viên
		0,1 - 0,5 g/viên	200 viên
4	Rượu thuốc	≤ 650 ml	7 chai
		> 650 ml	5 chai
5	Dịch truyền	≥ 250 ml	20 chai
		100 ml - 250 ml	25 chai
		< 100 ml	50 chai
	Ống tiêm	1ml	150 ống
		≥ 2 ml	120 ống
	Nước cất tiêm	2 ml	250 ống
		5 ml	100 ống
6	Thuốc nhỏ mắt	≤ 2 ml/100mg	100 lọ (túyp)
		> 2ml/100mg	80 lọ (túyp)
7	Thuốc mỡ, kem, gel dùng ngoài	≤ 100 mg	30 lọ (túyp)
		> 100mg	40 lọ (túyp)
8	Thuốc bột tiêm	< 100 mg	150 lọ

STT	Dạng bào chế	Chủng loại, quy cách	Số lượng
		100 - 450 mg	120 lọ
		> 450 mg	100 lọ
9	Dầu xoa	1 - 2 ml	30 lọ
		≥ 5 ml	20 lọ
10	Cao thuốc	Các loại	~100g
11	Dược liệu	Chứa tinh dầu	250 g
		Không chứa tinh dầu	100 g
12	Tinh dầu	Các loại	150 ml
13	Vắc xin, sinh phẩm	Các loại	Theo quy định của nhà sản xuất
14	Nguyên liệu	Nguyên liệu quý	20 g
		Nguyên liệu kháng sinh	50 g
		Nguyên liệu thuốc gây nghiện, hương thân, tiền chất	10 g
		Nguyên liệu thường	100 g
		Nhựa hạt	200 g
15	Dây truyền dịch	Các loại	30 bộ
16	Ống thủy tinh rỗng	2 ml	500 ống
		≥ 5 ml	300 ống
17	Chai đựng dịch truyền	Các loại	10 chai

2.1.6. Cơ sở mẫu lấy để kiểm tra chất lượng

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

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
9 - 15	3
16 - 25	5
26 - 50	8
51 - 90	13
91 - 150	20
151 - 280	32
281 - 500	50
501 - 1200	80
1201 - 3200	125
Cỡ lô Số đơn vị bao gói thương phẩm/lô	Số đơn vị bao gói thương phẩm cần lấy cho một mẫu kiểm tra
3201 - 10 000	200
10 001 - 35 000	315

35 001 - 150 000	500
150 001 - 500 000	600
500 001 trở lên	1250

2.2. Tiến hành kiểm nghiệm:

2.2.1. Nhận mẫu:

Bộ phận nhận mẫu của cơ quan kiểm nghiệm phải kiểm tra xem mẫu có đáp ứng đủ các yêu cầu không (còn niêm phong, có đủ thông tin không...).

2.2.2. Thực hiện kiểm nghiệm:

Công việc này do bộ phận kỹ thuật thực hiện. Thông thường gồm các nội dung sau:

- 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: theo TCVN hoặc TCCS.
- Chuẩn bị dụng cụ, hóa chất, máy móc đáp ứng đủ yêu cầu mà tiêu chuẩn qui định. Bố trí thí nghiệm một cách hợp lý để có đủ mẫu và không làm nhiễm bẩn hoặc biến chất mẫu cần thử.
- Tiến hành thí nghiệm phân tích theo tiêu chuẩn

2.3. Đánh giá kết quả và viết phiếu trả lời:

2.3.1. Đánh giá kết quả:

Kết quả kiểm nghiệm được trả lời bằng phiếu kiểm nghiệm hay phiếu phân tích.

Phiếu kiểm nghiệm là văn bản pháp lý của các tổ chức kiểm tra chất lượng thuốc, xác nhận kết quả kiểm nghiệm theo tài liệu kỹ thuật hợp pháp của một mẫu thuốc.

Phiếu phân tích là văn bản pháp lý xác nhận kết quả phân tích của một hay nhiều tiêu chí trong tiêu chuẩn kỹ thuật của một mẫu thuốc.

Khi tiến hành các phản ứng hóa học: phản ứng màu, kết tủa hay xác định các tính chất lý hóa như phổ UV, IR, TLC,... để định tính hay thử tinh khiết phải cho các kết quả rõ ràng. Nếu không phải tiến hành thử lại.

Khi định lượng để đánh giá hàm lượng phải tiến hành với hai thí nghiệm đồng thời. Nếu hai kết quả thu được biểu thị sự sai lệch không có ý nghĩa thì kết quả cuối cùng sẽ là trung bình cộng. Nếu có sự sai lệch rõ rệt nằm ngoài giới hạn cho phép thì phải tiến hành thử lại và nếu không thì phải đổi tay kiểm nghiệm viên. Nếu kết quả giữa hai kiểm nghiệm viên không giống nhau thì phải tìm nguyên nhân. Khi đã đổi kiểm nghiệm viên mà kết quả của 2 kiểm nghiệm viên vẫn giống nhau và kết quả thu được vẫn không đạt thì kết quả này vẫn được ghi vào phiếu là “Không đạt”.

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.

Kết quả đạt yêu cầu là kết quả nằm trong giới hạn cho phép của chuyên luận được điền hay của tiêu chuẩn đã được duyệt.

2.3.2. Viết phiếu trả lời:

Sau khi hoàn thành các thí nghiệm và xử lý số liệu, đánh giá kết quả, kiểm nghiệm viên phải viết vào phiếu trả lời nội bộ (chưa phải phiếu chính thức), ký tên chịu trách nhiệm và đưa cho cán bộ phụ trách phòng duyệt lại, trước khi đưa phòng chức năng trình lãnh đạo duyệt lần cuối, sau đó trả lời chính thức bằng phiếu của cơ quan kiểm nghiệm (gọi là Phiếu kiểm nghiệm hay Phiếu phân tích)

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

2.4. Lưu mẫu

a) Thuốc, nguyên liệu làm thuốc sau khi được kiểm nghiệm và kết luận xác định chất lượng phải được lưu mẫu. Mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc lưu phải được niêm phong và bảo quản theo điều kiện ghi trên nhãn.

b) Thời gian lưu mẫu:

- Đối với các cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu thuốc, nguyên liệu làm thuốc: mẫu thuốc thành phẩm phải được lưu ít nhất 12 tháng sau khi hết hạn dùng của thuốc; mẫu nguyên liệu là hoạt chất dùng cho sản xuất thuốc phải được lưu ít nhất 12 tháng sau khi hết hạn dùng của thành phẩm sản xuất từ nguyên liệu đó;

- Đối với cơ sở kiểm nghiệm thuốc: thời gian lưu mẫu ít nhất 12 tháng sau khi hết hạn dùng của thuốc; hoặc 24 tháng kể từ ngày lấy mẫu đối với mẫu thuốc được lấy để kiểm tra chất lượng, hoặc kể từ ngày tiếp nhận đối với mẫu gửi trong các trường hợp lấy mẫu bổ sung quy định tại Điểm b Khoản 1 và Điểm b Khoản 2 Điều 14 Thông tư này.

2.5. Lưu hồ sơ tài liệu

a) Hồ sơ, tài liệu liên quan đến công tác kiểm tra chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc đều phải lưu giữ theo quy định tại Luật lưu trữ và các văn bản hướng dẫn liên quan;

b) Hồ sơ, tài liệu liên quan đến thuốc, nguyên liệu làm thuốc chứa gây nghiện, hướng tâm thần, tiền chất dùng làm thuốc và thuốc phóng xạ: thời gian lưu trữ ít nhất là 02 năm kể từ khi hết hạn dùng của thuốc;

c) Hồ sơ, tài liệu khi hết thời gian lưu trữ được xử lý theo quy định hiện hành.

II. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG TRONG KIỂM NGHIỆM

1. Giới thiệu tiêu chuẩn chất lượng về thuốc

Tiêu chuẩn chất lượng về thuốc bao gồm:

- Tiêu chuẩn quốc gia: Dược điển Việt Nam là bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc.
- 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. Biên soạn Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc, ban hành áp dụng 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 tại Thông tư liên tịch số 11/2008/TTLT/BYT-BKHCN ngày 29/12/2008 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.

3. Giới thiệu Dược Điển Việt Nam

3.1. Định nghĩa

Dược Điển Việt Nam là bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc (nguyên liệu hóa dược và thành phẩm hóa dược, Vaccin và sinh phẩm y tế, dược liệu, thuốc từ dược liệu), quy định về tiêu chuẩn chất lượng thuốc và các phương pháp chung về kiểm nghiệm thuốc, là văn bản quy phạm kỹ thuật quan trọng của ngành y tế trong công tác kiểm tra, giám sát, quản lý, đảm bảo và nâng cao chất lượng thuốc phục vụ sự nghiệp chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân.

DĐVN do Hội đồng Dược điển Việt Nam biên soạn, tập hợp tất cả các tiêu chuẩn cho dược phẩm có mặt trên thị trường Việt Nam, và tiêu chuẩn áp dụng sẽ căn cứ vào ấn bản mới nhất.

3.2. Dược Điển Việt Nam qua các lần xuất bản

- Dược điển Việt Nam I: gồm 638 chuyên luận tân dược và 284 chuyên luận đông dược, được xuất bản vào các năm 1972, 1977.

- Dược điển Việt Nam II: gồm 357 chuyên luận tân dược, 64 chuyên luận đông dược, và 32 chuyên luận về vaccin, được xuất bản vào các năm 1983, 1990, 1991, 1994.

- Dược điển Việt Nam III: gồm 342 chuyên luận hoá dược, 276 chuyên luận về dược liệu, 37 chuyên luận về chế phẩm đông dược, 47 chuyên luận chế phẩm sinh học và 500 chuyên luận về hoá chất thuốc thử, được xuất bản vào năm 2002.

- Dược điển Việt Nam IV: DĐVN V bao gồm 1157 chuyên luận bao gồm 356 hóa dược, 260 thành phẩm bào chế, 314 dược liệu và thuốc đông dược, 25 vắc xin và sinh phẩm y tế; còn lại là các chuyên luận về phương pháp kiểm nghiệm và quy định chung.

“Bản bổ sung Dược điển Việt Nam IV” bao gồm 188 Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc (theo quyết định số 2410/QĐ-BYT ngày 17/06/2015), gồm: 188 Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc:

- 115 tiêu chuẩn về nguyên liệu hóa dược và thành phẩm hóa dược;
- 43 tiêu chuẩn về dược liệu;
- 13 tiêu chuẩn về vắc xin;
- 8 tiêu chuẩn về bao bì và nguyên liệu làm bao bì;
- 9 tiêu chuẩn về phương pháp kiểm nghiệm chung cho thuốc và nguyên liệu làm thuốc dùng cho người.

Trong một số trường hợp, nếu một thuốc cần kiểm định nhưng không có trong Dược điển Việt Nam thì có thể dùng các Dược điển tham chiếu mà không cần phải thẩm định lại. Các Dược điển tham chiếu gồm 5 dược điển sau:

- ✓ Dược điển Hoa Kỳ (USP)
- ✓ Dược điển Anh (BP)
- ✓ Dược điển Châu Âu (EP)
- ✓ Dược điển Pháp (PF)
- ✓ Dược điển Nhật Bản (JP)

- Dược điển Việt Nam V bao gồm 1519 Tiêu chuẩn QG về thuốc: 485 tiêu chuẩn về nguyên liệu hóa dược; 385 tiêu chuẩn về thành phẩm hóa dược; 372 tiêu chuẩn về dược liệu và thuốc dược liệu; 41 tiêu chuẩn về vắc xin và sinh phẩm y tế; 8 tiêu chuẩn về bao bì và nguyên liệu làm bao bì; 228 tiêu chuẩn về PPKN chung cho thuốc và nguyên liệu làm thuốc dùng cho người. Ở lần xuất bản này, Dược điển Việt Nam có một bước tiến mới cả về chất lượng và số lượng với 361 chuyên luận mới và 357 tiêu chuẩn ĐVN V được sửa đổi, bổ sung, cập nhật. Các chuyên luận mới và các chuyên luận sửa đổi đã được xây dựng với các chỉ tiêu đánh giá toàn diện hơn về chất lượng thuốc như các chỉ tiêu về giải phóng dược chất, đánh giá tạp chất, độ an toàn... Các phép thử có độ tin cậy cao hơn, các phương pháp phân tích hiện đại, hiệu quả hơn cũng được đưa vào nhiều hơn, nhưng vẫn đảm bảo tính thực thi áp dụng đối với các cơ sở sản xuất, kinh doanh trong nước, đồng thời phù hợp với thông lệ quốc tế và hài hòa với các Dược điển tiên tiến trên thế giới.

3.3. Một số quy định chung khi sử dụng Dược điển Việt Nam (hay dùng trong công tác kiểm nghiệm thuốc)

Có nhiều quy định, dưới đây nêu tóm tắt nội dung chính của 7 quy định:

1) Khái niệm “cân chính xác” là cân tới 0,1 mg, 0,01 mg hoặc 0,001 mg tùy theo độ nhạy của loại cân phân tích dùng để cân sao cho sai số của phép cân không quá %. Khối lượng cân được có độ chính xác phù hợp với độ lặp lại xác định. Độ lặp lại đó tương ứng với +5 hoặc -5 đơn vị sau chữ số có nghĩa cuối cùng đã cho; ví dụ: Lượng cân 0,25 g nghĩa là lượng cân đó nằm trong khoảng 0,245 g đến 0,255 g. Khái niệm “cân” nghĩa là phép cân được thực hiện với sai số dưới 1 %. Khái niệm “cân khoảng” là cân để lấy một lượng không quá 10 % lượng chỉ định trong chuyên luận. Khái niệm “sấy đến khối lượng không đổi” và “nung đến khối lượng không đổi” nghĩa là hai lần cân liên tiếp không khác nhau quá 0,5 mg. Lần cân thứ hai tiến hành sau một thời gian sấy hoặc nung thêm (thường 1 h là thích hợp) tùy theo tính chất và lượng cân. Khái niệm “đã cân trước” (đối với chén nung, bình, vại...) nghĩa là dụng cụ được xử lý đến khối lượng không đổi. Nếu trong chuyên luận có quy định phải cân một căn hay một tua (sấy khô, nung, đun bốc hơi) trong những dụng cụ thì có nghĩa là những dụng cụ này được sấy hoặc nung đến khối lượng không đổi. Khái niệm “cân không đáng kể” hay “cân không thể cân được” là cân không nặng quá 0,5 mg.

2) Khi đo thể tích, nếu chữ số sau dấu thập phân là 0 hoặc tận cùng bằng 0 thì thể tích đó phải đúng, đo chính xác (ví dụ 10,0 ml hoặc 0,50 ml). Khái niệm “đúng, đo chính xác” để lấy một thể tích dung dịch hay chất lỏng là phải đúng đo bằng pipet chính xác, bình định mức hay buret chuẩn. Còn “đúng, đo” được hiểu là dùng ống đong hoặc những phương tiện khác thích hợp để đo thể tích. Những thể tích cỡ micrôlít được đo bằng micropipet hay microsyringe (bơm chất lỏng siêu vi). Để đếm giọt, dùng ống đếm giọt chuẩn, 20 giọt nước tinh khiết của ống này ở 20 °C có khối lượng từ 0,90 g đến 1,10 g.

2) Nồng độ phần trăm không có chỉ dẫn gì, coi là cách biểu diễn theo %KL/TT. Còn các trường hợp khác sẽ ghi cụ thể.

3) Khái niệm "alcol" không có chỉ dẫn gì, có nghĩa là alcol chứa khoảng 96% (TT/TT), ethanol (C₂H₆O). Ethanol không có chỉ dẫn gì khác nghĩa là ethanol tuyệt đối.

4) Tên chính của các chuyên luận là tên Việt Nam, sau tên Việt Nam là tên Latin và những tên Việt Nam thông dụng khác nếu có. Đối với dược liệu: Có thể dùng tên qui ước của dược liệu hoặc dùng tên cây, con kèm theo bộ phận dùng làm thuốc để làm tên chuyên luận, những từ chỉ bộ phận dùng làm thuốc để trong dấu ngoặc đơn, ví dụ: (Lá),

(Quả), (Thân rễ)... Tên qui ước của dược liệu là tên của vị thuốc đã được dùng trong y học cổ truyền, ví dụ: Phù bình, Bạch giới tử... Mỗi chuyên luận của Dược điển Việt Nam V (chuyên luận riêng hay phụ lục) là một tiêu chuẩn về chất lượng thuốc hoặc phương pháp kiểm nghiệm thuốc của Việt Nam.

4). Nguyên tử lượng các nguyên tố trong Dược điển Việt Nam V là các giá trị đã được thừa nhận ghi trong Phụ lục 18. Bảng nguyên tử lượng các nguyên tố.

5). Các đơn vị đo lường dùng trong Dược điển Việt Nam V đều tuân theo Luật Đo lường ban hành ngày 11/11/2011 và Nghị định của Chính phủ số 86/2012/NĐ-CP ngày 19/10/2012 quy định chi tiết và hướng dẫn thi hành một số điều của Luật Đo lường.

6) Các đơn vị đo lường được viết tắt như sau:

Mét: m Giờ: h

Decimet; dm Phút: min

Centimét: cm Giây: s

Milimét: mm KilôPascan: kPa

Micrômét: pm Pascan: Pa

Nanômét: nm Pascan giây: Pa-S

Lít: l hoặc L Ampe: A

Mililít: ml hoặc mL Miliampe: mA

Micrôlít: μ l hoặc μ L Vôn: V

Kilôgam: kg Milivôn: mV

Gam: g Mol: mol

Miligam: mg Mol trên lít: mol/l, Mol/L, M Centigam: cg Becoren: Bq

Micrôgam: μ g Đơn vị quốc tế: IU hoặc đvqt

Nanogam: ng

Độ Celsius: °C

Phần trăm: %

7). Nếu không có chỉ dẫn khác, mọi nhiệt độ được ghi trong Dược điển Việt Nam V đều được biểu thị bằng độ bách phân Celsius, ký hiệu là "°C".

8). Nhiệt độ tiêu chuẩn được qui định là 20 °C, nhiệt độ bình thường của phòng thí nghiệm (nhiệt độ phòng) được qui định là 20 °C đến 30 °C. Nếu không có chỉ dẫn gì khác, tất cả thử nghiệm đối với thuốc phải thực hiện ở nhiệt độ phòng (20 °C đến 30 °C) và những nhận xét kết quả phải thực hiện ngay sau khi thao tác. Tuy nhiên khi đánh giá kết quả một thử nghiệm bị ảnh hưởng bởi nhiệt độ thì phải thực hiện ở điều kiện nhiệt độ tiêu chuẩn (20 °C). Trong thử nghiệm "Mất khối lượng do làm khô", nếu chỉ qui định tiến hành ở một nhiệt độ nào đó, thì giới hạn cho phép về nhiệt độ được hiểu là: Nhiệt độ qui định $\pm 2^\circ\text{C}$ (ví dụ: 100 °C nghĩa là $100^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$).

9). Nhiệt độ nước: Nước cách thủy là nước có nhiệt độ 98 °C đến 100 °C, trừ khi có chỉ dẫn khác; cụm từ "trong cách thủy" có nghĩa là dụng cụ ngâm trong nước đun sôi, "trên cách thủy" có nghĩa là dụng cụ chỉ tiếp xúc với hơi nước đun sôi. Nước nóng: 70 °C đến 80 °C. Nước ấm: 40 °C đến 50 °C. Nước lạnh: °C đến °C. Nước đá: 0 °C. Nhiệt độ nơi bảo quản: Lạnh sâu: Dưới -10°C . Lạnh: 2 °C đến 10 °C. 6) Hàm lượng tiêu chuẩn: Hàm lượng tiêu chuẩn của một chất qui định trong một chuyên luận dược thể hiện tính theo công thức hóa học có thể có giới hạn trên % của chất đó, giới hạn trên này áp dụng với kết quả định lượng tính theo hàm lượng tương đương của công thức hóa học mà chất đó qui định. Ví dụ: Ghi chứa không ít hơn 98,5 % và không lớn hơn 102,0 % của $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$ nghĩa là kết quả định lượng không được ít hơn 98,5 % và không nhiều hơn 102,0 % tính

theo hàm lượng tương đương của $C_{12}H_{12}CaO_{14}.H_2O$. Nếu trong chuyên luận riêng không ghi giới hạn trên thì có nghĩa là giới hạn trên không quá 101,0 %.

10) Khi thử độ tinh khiết, nếu phát hiện thấy tạp chất lạ không ghi trong chuyên luận thì vẫn phải ghi vào kết quả thử.

11). Trong các chuyên luận, ở mục mô tả hoặc tính chất, thuật ngữ "trắng" có nghĩa là trắng hoặc gần như trắng; "không màu" có nghĩa là không có màu hoặc gần như không màu; "không mùi" có nghĩa là không có mùi hoặc thực tế không có mùi. Trừ khi có các chỉ dẫn khác, cách thử màu sắc hoặc mùi được tiến hành như sau: a) Màu: Chất rắn: Lấy 1 g chất thử cho lên trên một tờ giấy trắng hoặc mặt kính đồng hồ không màu đặt lên trên tờ giấy trắng rồi quan sát. Chất lỏng: Cho chất thử vào trong một ống nghiệm không màu, đường kính bên trong 15 mm, đặt trước một nền trắng cách ống 30 mm, nhìn ngang ống dưới ánh sáng ban ngày. b) Mùi:

Chất rắn: Trên một mặt kính đồng hồ, đường kính từ 11 đến 12 cm, lấy từ 0,5 g đến 2,0 g chất thử trải thành lớp mỏng, sau 15 min, xác định mùi bằng cảm quan. Chất lỏng: Lấy 2 ml chất thử cho vào mặt kính đồng hồ như trên rồi xác định mùi bằng cảm quan.

12) Các kết quả định lượng được tính đến một số lẻ thập phân cần thiết nhiều hơn yêu cầu một chữ số rồi làm tròn lên hay xuống như sau: Nếu con số cuối cùng đã tính được là 5 đến 9 thì con số đứng trước nó được tăng thêm 1. Nếu con số cuối cùng đã tính được là dưới 5 thì con số đứng trước nó không thay đổi. Các phép tính khác, thí dụ chuẩn hóa các dung dịch chuẩn độ cũng tiến hành tương tự. Thí dụ: 8,2758 làm tròn số là 8,276. 1,2634 làm tròn số là 1,263.

3.4. Nội dung của DĐVN V:

Ngày 28/11/2017, Bộ trưởng BYT đã ký quyết định ban hành DĐVN V và có hiệu lực từ ngày 01/07/2018.

Nội dung của DĐVN V gồm các tiêu chuẩn quốc gia về thuốc:

1. Tiêu chuẩn về nguyên liệu Hóa dược và thành phẩm hóa dược.
2. Tiêu chuẩn về vắc xin và sinh phẩm y tế
3. Tiêu chuẩn về Dược liệu và thuốc dược liệu
4. Bao bì và nguyên liệu làm bao bì
5. Tiêu chuẩn về phương pháp kiểm nghiệm chung cho thuốc và nguyên liệu làm thuốc dùng cho người.

Nội dung tổng quát:

- Lời giới thiệu.
- Lời nói đầu.
- Lịch sử Dược điển nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam.
- Hội đồng Dược điển Việt Nam V.
- Các cộng tác viên.
- Các cơ quan và đơn vị tham gia xây dựng Dược điển Việt Nam V.
- Danh mục các chuyên luận.
- Danh mục các chuyên luận mới so với DĐVN V.
- Danh mục các chuyên luận của DĐVN V không đưa vào DĐVN V.
- Qui định chung.
- Các chuyên luận:
 - + Nguyên liệu hóa dược và thành phẩm hóa dược.
 - + Huyết thanh, sinh phẩm và vắc xin.
 - + Dược liệu.
 - + Cao dược liệu, dầu, tinh dầu

- + Thuốc cổ truyền
- Phổ hồng ngoại: 154 phổ hồng ngoại dùng để đối chiếu.
- Các phụ lục: 18 phụ lục.
- Mục lục tra cứu theo tên Việt Nam.
- Mục lục tra cứu theo tên Latin.

Một số nội dung chính:

- Danh mục các chuyên luận của DĐVNIV không đưa vào DĐVNV:
- + Thành phẩm hóa dược: Viên nén Artemisinin, nang Artemisinin, Nén Artesunat
- + Vắc xin và sinh phẩm: Biosubtyl, vắc xin viêm gan B điều chế từ huyết tương người
- + Phương pháp kiểm nghiệm thuốc: Phụ lục 15.30 Xác định hiệu lực vắc xin đại theo phương pháp Habel.
- Các phụ lục:
 - + **Phụ lục 1** gồm 24 nội dung: cao thuốc, cồn thuốc, dung dịch thuốc, siro thuốc, hỗn dịch thuốc, nhũ tương thuốc, thuốc bột, thuốc cốm, thuốc dán thấm qua da và thuốc dán tác dụng tại chỗ, thuốc hoàn, thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc, thuốc nang, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi và thuốc xịt mũi dạng lỏng, thuốc nhỏ tai và thuốc xịt vào tai, thuốc hít, thuốc khí dung, thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền, thuốc viên nén, thuốc bột y tế, rượu thuốc, thuốc thang, chè thuốc.
 - + **Phụ lục 2** gồm 05 nội dung: các thuốc thử chung, các dung dịch chuẩn độ, các dung dịch đệm, các dung dịch mẫu, các chất đối chiếu.
 - + **Phụ lục 3** gồm 06 nội dung: cân và xác định khối lượng, nhiệt kế, dụng cụ đo thể tích, phễu lọc thủy tinh xộp, cỡ bột và rây, rửa dụng cụ thủy tinh.
 - + **Phụ lục 4** Phụ lục 4 gồm 08 nội dung: phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến, phương pháp quang phổ hồng ngoại, phương pháp quang phổ huỳnh quang, phương pháp quang phổ nguyên tử phát xạ và hấp thụ, phổ khối, phổ khối-plasma cảm ứng, phổ huỳnh quang tia X, phổ Raman
 - + **Phụ lục 5** gồm nội dung: Kỹ thuật tách sắc ký (phương pháp sắc ký giấy, phương pháp sắc ký khí, phương pháp sắc ký lỏng, phương pháp sắc ký lớp mỏng, phương pháp sắc ký rây phân tử, phương pháp điện di, phương pháp điện di mao quản).
 - + **Phụ lục 6** gồm 13 nội dung: xác định chỉ số khúc xạ, xác định chỉ số pH, xác định độ nhớt của chất lỏng, xác định góc quay cực và góc quay cực riêng, xác định khối lượng riêng và tỷ trọng, xác định nhiệt độ đông đặc, xác định nhiệt độ nóng chảy, khoảng nóng chảy và điểm nhỏ giọt, xác định nhiệt độ sôi và khoảng chưng cất, xác định độ thẩm thấu, xác định điện dẫn xuất, xác định khối lượng riêng của chất rắn, phân tích nhiệt, xác định khối lượng riêng khô và khối lượng riêng gỗ của bột.
 - + **Phụ lục 7** gồm 11 nội dung: xác định chỉ số acetyl, xác định chỉ số acid, xác định chỉ số ester, xác định chỉ số hydroxyl, xác định chỉ số iod, xác định chỉ số peroxyd, xác định chỉ số xà phòng hóa, xác định chất không bị xà phòng hóa, xác định lưu huỳnh dioxyd, xác định chất oxy hóa, xác định carbon hữu cơ toàn phần trong nước dùng cho ngành dược.
 - + **Phụ lục 8** gồm 03 nội dung: các phản ứng định tính, định tính các penicilin, phản ứng màu của các penicilin và các cephalosporin.
 - + **Phụ lục 9** gồm 10 nội dung: ống nghiệm dùng trong phép thử so sánh, xác định độ trong của dung dịch, xác định màu sắc của dung dịch, xác định giới hạn các tạp chất, xác định giới hạn carbon monoxyd trong khí y tế, xác định mất khối lượng do làm khô, xác định tro không tan trong acid, xác định tro toàn phần, tro sulfat, tro tan trong nước.
 - + **Phụ lục 10** gồm 22 nội dung: phương pháp chuẩn độ đo ampe, phương pháp

chuẩn độ đo điện thế, định lượng nước, phương pháp chuẩn độ bằng nitrit, phương pháp chuẩn độ complexon, phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan, ...

+ **Phụ lục 11** gồm 10 nội dung: giới hạn cho phép về thể tích của các dạng thuốc lỏng, phép thử độ đồng đều hàm lượng, phép thử độ đồng đều khối lượng, phép thử độ hòa tan của dạng thuốc rắn phân liều, phép thử độ rã của thuốc đạn và thuốc trứng, phép thử độ rã của viên nén và nang, phép thử độ rã của viên bao tan trong ruột, xác định giới hạn tiêu phân, phép thử độ đồng đều đơn vị liều, phép thử độ giải phóng dược chất của thuốc dán thấm qua da.

+ **Phụ lục 12** gồm 20 nội dung: lấy mẫu dược liệu, những qui định chung về kiểm tra chất lượng dược liệu, phép thử xác định chiết kiệt alcaloid, định lượng aldehyd trong tinh dầu, định lượng cineol trong tinh dầu, định lượng tanioid trong dược liệu, định lượng tinh dầu trong dược liệu, các phép thử của tinh dầu, dầu béo, xác định các chất chiết được trong dược liệu, xác định tạp chất lẫn trong dược liệu, xác định tỷ lệ vụn nát của dược liệu, xác định hàm lượng nước bằng phương pháp cất với dung môi, cắn khô của các chất chiết được trong dược liệu, mất khối lượng do làm khô của các chất chiết được trong dược liệu, dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật, định tính dược liệu và các chế phẩm bằng kính hiển vi, xác định chỉ số trương nở, phương pháp chế biến đông dược.

+ **Phụ lục 13** gồm 10 nội dung: phép thử histamin, phép thử nội độc tố vi khuẩn, phép thử các chất hạ áp, phép thử chất gây sốt, thử độc tính bất thường, thử giới hạn nhiễm khuẩn, thử vô khuẩn, xác định hiệu quả kháng khuẩn của chất bảo quản, xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật, phân tích thống kê kết quả định lượng sinh học.

+ **Phụ lục 14:** hướng dẫn đánh giá sinh khả dụng và tương đương sinh học in vivo các chế phẩm thuốc.

+ **Phụ lục 15** gồm 41 nội dung: xác định độ sống của vắc xin BCG, xác định độ chân không của vắc xin BCG, xác định độ phân tán của vắc xin BCG, xác định tính an toàn của vắc xin DTWP hấp phụ, xác định đậm độ vi khuẩn ho gà, xác định hàm lượng Tween 20 trong vắc xin và sinh phẩm, xác định tính vô khuẩn cho vắc xin và sinh phẩm, môi trường dùng để phát hiện vi khuẩn hiếu khí, kỵ khí và nấm, phát hiện Mycobacteria gây bệnh (an toàn đặc hiệu vắc xin BCG), thử nghiệm nhận dạng huyết thanh miễn dịch, xác định an toàn chung của vắc xin và sinh phẩm, xác định chất gây sốt trong vắc xin và sinh phẩm, phương pháp lấy mẫu và lưu mẫu, xác định hiệu giá huyết thanh kháng độc tố bạch hầu, xác định hiệu giá huyết thanh kháng độc tố uốn ván, xác định hiệu giá của huyết thanh kháng dại, xác định nitrogen toàn phần của vắc xin và sinh phẩm bằng thuốc thử Nessler, thử nghiệm nhận dạng thành phần Bạch hầu-uốn ván-ho gà trong vắc xin DTWP hấp phụ, xác định độc tố thần kinh tồn dư trong vắc xin bại liệt uống, xác định công hiệu của vắc xin bại liệt uống, xác định công hiệu của giải độc tố uốn ván hoặc thành phần uốn ván trong vắc xin phối hợp, hấp phụ, xác định công hiệu thành phần ho gà toàn tế bào trong vắc xin phối hợp, hấp phụ, xác định hàm lượng formaldehyd tồn dư trong vắc xin và sinh phẩm, xác định hàm lượng natri clorid với sự có mặt của protein, xác định hàm lượng nhôm (Al³⁺) trong vắc xin và sinh phẩm, xác định hàm lượng phenol trong vắc xin và sinh phẩm, xác định hàm lượng thimerosal trong vắc xin và sinh phẩm, xác định hiệu lực vắc xin dại theo phương pháp Habel, xác định hiệu lực vắc xin dại theo phương pháp NIH, xác định nitrogen trong vắc xin và sinh phẩm, xác định pH của vắc xin và sinh phẩm, xác định hàm lượng protein toàn phần trong vắc xin và sinh phẩm, xác định độ ẩm tồn dư trong vắc xin đông khô, phát hiện mycoplasma bằng phương pháp nuôi cấy, xác định hàm lượng Vi polysacarid của vắc xin tương hàn Vi

polysacarid, xác định hàm lượng polysacarid trong vắc xin và sinh phẩm, xác định độ tinh khiết kháng nguyên HbsAg, xác định hàm lượng lipid trong vắc xin và sinh phẩm, xác định hàm lượng ceri clorid trong vắc xin và sinh.

+ **Phụ lục 16** gồm 02 nội dung các phương pháp tiệt khuẩn, chỉ thị sinh học dùng cho tiệt khuẩn.

+ **Phụ lục 17** gồm 07 nội dung: đồ đựng bằng thủy tinh dùng cho chế phẩm dược, đồ đựng bằng kim loại cho thuốc mỡ tra mắt, đồ đựng và nút bằng chất dẻo, dụng cụ tiêm truyền đã tiệt khuẩn (Bộ dây truyền dịch), nút cao su dùng cho chai đựng thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền, bơm tiêm vô khuẩn bằng chất dẻo sử dụng một lần, dầu silicon dùng bôi trơn.

+ **Phụ lục 18:** bảng nguyên tử lượng các nguyên tố.

4. Quy định về việc áp dụng Dược điển

4.1. Áp dụng Dược điển Việt Nam, dược điển tham chiếu:

a) Cơ sở kinh doanh dược, cơ sở pha chế thuốc được áp dụng Dược điển Việt Nam hoặc một trong các dược điển tham chiếu sau đây: Dược điển Châu Âu, Anh, Hoa Kỳ, Quốc tế, Nhật Bản;

b) Việc áp dụng tiêu chuẩn trong các dược điển quy định tại Điểm a Khoản này phải bao gồm toàn bộ các quy định về chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm quy định tại chuyên luận thuốc, nguyên liệu làm thuốc tương ứng của dược điển áp dụng; bao gồm cả quy định về chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm chung được quy định tại Phụ lục của dược điển;

c) Trường hợp cơ sở sản xuất công bố áp dụng một trong các dược điển quy định tại Điểm a nhưng sử dụng phương pháp kiểm nghiệm khác với phương pháp kiểm nghiệm được ghi trong chuyên luận riêng của thuốc, nguyên liệu làm thuốc trong dược điển đã chọn thì phải chứng minh sự tương đương giữa phương pháp kiểm nghiệm của nhà sản xuất với phương pháp kiểm nghiệm được ghi trong dược điển. Kết quả kiểm nghiệm sử dụng phương pháp kiểm nghiệm ghi trong dược điển là căn cứ để kết luận chất lượng thuốc;

d) Đối với thuốc dược liệu, cơ sở kinh doanh dược, cơ sở pha chế thuốc được áp dụng dược điển quy định tại Điểm a hoặc dược điển nước xuất xứ của thuốc.

2. Áp dụng dược điển nước ngoài khác với các trường hợp quy định tại mục a (4.1):

Trường hợp cơ sở kinh doanh dược, cơ sở pha chế thuốc áp dụng dược điển nước ngoài khác dược điển tham chiếu quy định tại mục a (4.1), tiêu chuẩn chất lượng áp dụng tối thiểu phải đáp ứng các yêu cầu sau:

a) Đáp ứng 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 một trong các dược điển tham chiếu;

b) Phương pháp kiểm nghiệm chung được áp dụng phải phù hợp với phương pháp kiểm nghiệm chung tương ứng được ghi tại Dược điển Việt Nam hoặc một trong các dược điển tham chiếu quy định tại mục a (4.1).

5. Xây dựng, ban hành tiêu chuẩn cơ sở các thuốc pha chế

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.

Tiêu chuẩn cơ sở phải đảm bảo:

a) Đáp ứng yêu cầu về chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng được quy định tại chuyên luận tương ứng của Dược điển Việt Nam và chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng, phương pháp kiểm nghiệm chung được quy định tại các Phụ lục của Dược điển Việt Nam;

b) Trường hợp Dược điển Việt Nam, dược điển tham chiếu quy định tại Điểm a Khoản 1 Điều 4 Thông tư này chưa có chuyên luận thuốc, nguyên liệu làm thuốc tương ứng, cơ sở xây dựng tiêu chuẩn trên cơ sở kết quả nghiên cứu khoa học (bao gồm cả kết quả nghiên cứu phát triển sản phẩm) hoặc theo quy định của dược điển nước ngoài khác.

c) Tiêu chuẩn cơ sở của thuốc pha chế, bào chế tại cơ sở khám bệnh, chữa bệnh do cơ sở xây dựng, đánh giá sự phù hợp và được người đứng đầu cơ sở ban hành.

Nội dung chính của một Tiêu chuẩn cơ sở: Một TCCS bao gồm các mục sau đây:

- + Bìa.
- + Tiêu đề.
- + Yêu cầu kỹ thuật.
- + Phương pháp thử.
- + Đóng gói.
- + Bảo quản.
- + Hạn dùng.

Bìa: – Ngoài cùng ghi: tên cơ quan quản lý, tên cơ sở, TIÊU CHUẨN CƠ SỞ, tên sản phẩm, số tiêu chuẩn (cấu thành bởi 4 phần: mã tiêu chuẩn, hình thức sở hữu, số thứ tự của tiêu chuẩn, năm ban hành tiêu chuẩn).

Tiêu đề: – Ghi rõ: Tên cơ quan quản lý, tên cơ sở, tên sản phẩm, dạng thuốc, hàm lượng, nồng độ, số tiêu chuẩn, có hiệu lực từ...

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

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

6.1. Yêu cầu kỹ thuật.

6.1.1. Công thức điều chế:

Ghi rõ tên từng nguyên liệu, phụ liệu, số lượng sử dụng trong công thức (viết bằng chữ và bằng số).

6.1.2. Nguyên liệu, phụ liệu:

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

6.1.3. Yêu cầu chất lượng:

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

+ *Những yêu cầu về hình thức cũng như tính chất cảm quan:* hình dạng, thể chất, màu sắc, mùi vị, các đặc điểm đặc biệt.

+ *Những yêu cầu về tính chất bào chế:*

- Độ bền cơ học, độ trong, giới hạn tạp chất.
- Độ hòa tan, độ tan rã, sai số khối lượng, sai số thể tích...

+ *Những yêu cầu về định tính:* xác định sự có mặt của các hoạt chất trong chế phẩm bằng:

- Các phản ứng hóa học.
- Các phương pháp hóa lý như phổ UV-Vis, IR, TLC, GC, HPLC...

- + *Những yêu cầu về định lượng*: bằng các phương pháp và các qui trình thử nghiệm đã được đánh giá, mẫu phải đạt yêu cầu về hàm lượng trong khoảng giới hạn quy định.
- + *Những yêu cầu về thử nghiệm dược lý hoặc vi sinh vật (nếu có)*: bằng các phương pháp và các qui trình thử nghiệm đã được đánh giá, mẫu phải đạt yêu cầu về dược lý (chí nhiệt tố...) hoặc vi sinh (thử độ vô khuẩn hoặc thử giới hạn nhiễm khuẩn...) theo quy định.

6.2. 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.

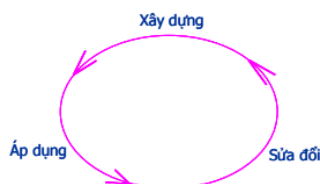
Trong trường hợp là phương pháp thử chung trong Dược điển, phải ghi rõ tên Dược điển, phương pháp được sử dụng.

6.3. Đóng gói - Bảo quản - Hạn dùng.

7. Áp dụng tiêu chuẩn

7.1. 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 hóa được minh họa 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 phẩm ổn định và phát triển từng bước. Áp dụng tiêu chuẩn là một việc làm khó khăn 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.

7.2. Tiến hành áp dụng tiêu chuẩn:

7.2.1. Phổ biến tiêu chuẩn:

- In và phân phát tiêu chuẩn.
- Hợp hướng dẫn, nếu cần.
- Các cơ quan chức năng: Bộ, Sở chịu trách nhiệm cung cấp tiêu chuẩn sau khi duyệt.

– Các cơ quan kỹ thuật: Viện, trung tâm kiểm nghiệm chịu trách nhiệm hướng dẫn, giải thích và thi hành việc áp dụng tiêu chuẩn

7.2.2. 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*: ĐĐVN 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 hóa chất thuốc thử, chất chuẩn, chất đối chiếu*: phải có đầy đủ theo yêu cầu của tiêu chuẩn đề ra.

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

– *Về việc phân cấp quản lý*: có sự phân cấp giữa tuyến trung ương và địa phương về việc thực hiện các chỉ tiêu.

7.2.3. Sản xuất theo tiêu chuẩn:

- Chỉ đạo thí điểm: chọn 1 nơi sản xuất 1 lô điển hình.
- Kiểm tra xử lý nguyên phụ liệu đạt tiêu chuẩn.
- Ôn định và tôn trọng quy trình sản xuất.
- Đảm bảo dụng cụ đo lường giữa nơi sản xuất và nơi kiểm nghiệm đã được chuẩn hóa.
- Kiểm tra việc thực hiện qui trình kỹ thuật.
- Kiểm tra cả bán thành phẩm lẫn thành phẩm.

7.3. 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.

– Quy chế quản lý chất lượng thuốc có ghi: “Tiêu chuẩn các cấp về thuốc được xem xét, bổ sung, sửa đổi trong thời hạn 5 năm 1 lần cho phù hợp với sự tiến bộ của kỹ thuật sản xuất và phân tích kiểm nghiệm thuốc trong nước và trên thới giới”.

– Nội dung cần được xem xét bổ sung là:

+ 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, do sự phát triển của khoa học kỹ thuật và đơn vị được trang bị mới nên có thể áp dụng các phương pháp mới hiện đại, 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 2, 3 ngày, nay với HPLC có thể cùng một lúc xác định cả định tính lẫn định lượng các 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.

8. Kiểm tra áp dụng tiêu chuẩn:

8.1. 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. Công việc này thường được tiến hành ở hệ thống kiểm tra nhà nước: Viện kiểm nghiệm TW, Viện kiểm nghiệm thành phố, trung tâm kiểm nghiệm một cách định kỳ. Còn ở các cơ sở, kiểm tra là việc làm thường xuyên.

8.2. Nội dung:

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

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

8.3. Hình thức kiểm tra:

8.3.1. 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 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 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 qui trình sản xuất của một lô, thí dụ: cứ sau 1 khoảng thời gian nào đó lại kiểm tra đồng đều về khối lượng của viên nén

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

8.3.2. Kiểm tra thu nhận sản phẩm:

– 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 X và độ lệch chuẩn sử dụng SD để quyết định nhận hay không nhận lô hàng

Tóm lại: 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.**

9. Yêu cầu nghiên cứu

Các nhóm bám theo yêu cầu tự học được quy định trong đề cương chi tiết học phần để chuẩn bị một số nội dung sau:

Mỗi nhóm chọn một chế phẩm cụ thể trong Dược Điển Việt Nam IV và liệt kê các yêu cầu về:

1. Chỉ tiêu kiểm nghiệm
2. Mức chất lượng
3. Phương pháp thử

Nhóm 1, 8: dạng viên nén hoặc viên nang

Nhóm 2, 7: dạng siro hoặc thuốc nhỏ mắt

Nhóm 3, 6: dạng thuốc tiêm

Nhóm 4, 5: dạng thuốc bột hoặc thuốc cốm

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Kể tên 2 cấp tiêu chuẩn kỹ thuật trong ngành dược.

2. Nội dung của ĐĐVN V gồm:

- | | |
|---------------------------|----------------------------|
| A. Tiêu chuẩn về hóa dược | B. Tiêu chuẩn về dược liệu |
| C. Tiêu chuẩn về vắc xin | D. Tất cả đúng |

3. Phụ lục 2 trong ĐĐVN V quy định nội dung gì?

- | | |
|-----------------------------|---------------------------|
| A. Các dung dịch thuốc thử | B. Các chế phẩm |
| C. Các phương pháp chuẩn độ | D. Các phương pháp sắc ký |

4. Yêu cầu chất lượng trong một tiêu chuẩn thể hiện:

- | | |
|--|------------------------------|
| A. Chỉ tiêu, yêu cầu với từng chỉ tiêu | B. Chỉ tiêu, phương pháp thử |
| C. Phương pháp thử, kết quả | D. Tất cả đúng |

5. Kể cho đủ 7 nội dung chính của một Tiêu chuẩn cơ sở:

- + Bìa.
- + Tiêu đề.
- +
- +

- + Đóng gói.
- + Bảo quản.
- + Hạn dùng.

Tên đơn vị chủ quản
Tên cơ sở

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

PHIẾU KIỂM NGHIỆM

Số:

Mẫu để kiểm nghiệm:

Cơ sở sản xuất:

Cơ sở nhập khẩu (đối với thuốc nước ngoài):

Số lô: Ngày sản xuất: Hạn dùng:

Số giấy đăng ký đăng ký lưu hành hoặc số giấy phép nhập khẩu:

Nơi lấy mẫu (gửi mẫu):

Người lấy mẫu (gửi mẫu):

Yêu cầu kiểm nghiệm (*ghi rõ nội dung, số, ngày, tháng, năm của biên bản lấy mẫu hoặc giấy tờ kèm theo*)

Ngày tháng năm nhận mẫu:

Số đăng ký kiểm nghiệm:

Người giao mẫu:

Người nhận mẫu:

Tiêu chuẩn áp dụng:

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

Chỉ tiêu chất lượng	Yêu cầu chất lượng	Kết quả và kết luận

KẾT LUẬN: (Ghi rõ tình trạng Lô sản phẩm đáp ứng hay không đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng; trường hợp không đáp ứng phải ghi rõ lý do không đạt).

Ngày.....tháng.....năm.....

Người đứng đầu đơn vị

(Ký tên, đóng dấu)

BÀI 2: DUNG DỊCH CHUẨN, DUNG DỊCH ION MẪU, THUỐC THỬ MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được khái niệm chất đối chiếu và dung dịch chuẩn dùng trong kiểm nghiệm.
- 1.2. Trình bày được các cách pha dung dịch chuẩn độ.
- 1.3. Trình bày được một số thuốc thử, chỉ thị dùng trong kiểm nghiệm.
- 1.4. Trình bày được phạm vi áp dụng của chất đối chiếu

2. Kỹ năng

Vận dụng kiến thức đã học giải được một số bài tập pha chế thuốc thử, chỉ thị, dung dịch chuẩn độ thường dùng.

3. Thái độ

- 3.1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.
- 3.2. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này.

NỘI DUNG

1. Các dung dịch chuẩn độ:

1.1. Quy định chung:

- Dung dịch chuẩn độ là dung dịch có nồng độ chính xác, biết trước dùng trong phân tích định lượng thể tích.
- Nồng độ của dung dịch chuẩn độ thường được biểu thị bằng:
 - + Nồng độ đương lượng gam (N): số đương lượng gam của chất tan trong 1000 ml dung dịch.
 - + Nồng độ mol (M): số mol của chất tan trong 1000 ml dung dịch.
- Tỷ số giữa nồng độ thực và nồng độ lý thuyết là hệ số hiệu chỉnh K, không được nằm ngoài giới hạn $1,00 \pm 0,10$. Nên dùng các dung dịch chuẩn độ với K trong khoảng từ 0,970 đến 1,030. Nồng độ dung dịch chuẩn độ được xác định với số lần chuẩn độ thích hợp và độ lệch chuẩn tương đối của các kết quả thu được không được quá 0,2%.

1.2. Phương pháp chung để pha chế các dung dịch chuẩn độ:

- Đối với mỗi loại dung dịch chuẩn độ, phương pháp pha chế và chuẩn hóa những dung dịch ở các nồng độ hay được sử dụng nhất sẽ được mô tả dưới đây. Các dung dịch đậm đặc hơn được pha chế và chuẩn hóa bằng cách tăng lượng thuốc thử lên tương ứng. Các dung dịch nước có nồng độ loãng hơn được điều chế bằng cách pha loãng chính xác một dung dịch đậm đặc hơn với *nước không có carbon dioxyd*. Hệ số hiệu chỉnh của những dung dịch này chính là hệ số hiệu chỉnh của dung dịch đã dùng để pha loãng. Các dung dịch nước có nồng độ mol nhỏ hơn 0,1 M phải được pha chế với *nước không có carbon dioxyd*.
- Khi pha chế các dung dịch kém bền vững như Kali permanganat, Natri thiosulfat, phải dùng nước mới đun sôi để nguội. Đối với dung dịch chuẩn độ được dùng trong định lượng mà điểm tương đương được xác định bằng phương pháp điện hóa thì kỹ thuật xác định điểm tương đương này cũng phải được dùng trong chuẩn hóa dung dịch đó.
- Tất cả các dung dịch chuẩn độ phải được pha chế, chuẩn hóa và sử dụng ở nhiệt độ 25°C. Nếu nhiệt độ khi định lượng khác với nhiệt độ lúc chuẩn hóa thì thể tích dung dịch chuẩn độ sẽ được hiệu chỉnh lại. Dưới đây là phương pháp pha chế và chuẩn hóa các dung dịch chuẩn độ được dùng trong Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc:

1.2.1. Pha chế từ chất chuẩn độ gốc:

– Cân chính xác một lượng chất chuẩn độ gốc tương ứng với lượng chất lý thuyết tính theo nồng độ và thể tích dung dịch chuẩn độ cần pha, hòa tan trong dung môi chỉ dẫn vừa đủ thể tích.

1.2.2. Pha gần đúng rồi chuẩn hóa bằng chất chuẩn độ gốc hoặc một dung dịch chuẩn độ có hệ số K đã biết:

– *Chất chuẩn độ gốc*: các hóa chất loại tinh khiết phân tích dưới đây, sau khi làm khô trong những điều kiện chỉ dẫn, được dùng làm chất chuẩn độ gốc để xác định K của dung dịch chuẩn độ:

Acid benzoic ($C_7H_6O_2$): Để 24 giờ trong bình hút ẩm chứa silicagel khan.

Acid sulfanilic ($C_6H_7NO_3S$): Sấy ở 100 – 105 °C đến khối lượng không đổi.

Arsen trioxyd (As_2O_3): Để 24 giờ trong bình hút ẩm chứa silicagel khan.

Kali bromat ($KBrO_3$): Sấy ở 180 °C đến khối lượng không đổi.

Kali dicromat ($K_2Cr_2O_7$): Sấy ở 150 °C đến khối lượng không đổi.

Kali hydrophthalat ($C_8H_5O_4K$): Sấy ở 110 °C đến khối lượng không đổi.

Kali iodat (KIO_3): Sấy ở 130 °C đến khối lượng không đổi.

Kẽm hạt (Zn): Sử dụng loại có hàm lượng Zn không ít hơn 99,9%.

Natri carbonat khan (Na_2CO_3): Sấy khô ở 270 – 300 °C đến khối lượng không đổi.

Natri clorid (NaCl): Nung ở 300 °C đến khối lượng không đổi.

* Cách xác định K:

– *Chuẩn hóa bằng chất chuẩn độ gốc*: Cân chính xác một lượng chất chuẩn độ gốc, hòa tan trong dung môi chỉ dẫn, chuẩn độ bằng dung dịch chuẩn độ mới pha, tính K theo công thức:

$$K = \frac{a}{T.V}$$

Trong đó:

a: lượng chất chuẩn độ gốc đã cân (g);

T: độ chuẩn lý thuyết của chất chuẩn độ gốc (g/ml);

V: thể tích dung dịch chuẩn độ đã dùng (ml).

– *Chuẩn hóa bằng dung dịch chuẩn độ có hệ số K₀ đã biết*: Trong trường hợp này, K được tính theo công thức:

$$K = \frac{V_0 K_0 C_0}{V.C}$$

Trong đó:

C₀: nồng độ lý thuyết của dung dịch chuẩn độ dùng để chuẩn hóa;

K₀: hệ số hiệu chỉnh của dung dịch chuẩn độ dùng để chuẩn hóa;

V₀: số ml dung dịch chuẩn độ dùng để chuẩn hóa đã dùng;

C: nồng độ lý thuyết của dung dịch chuẩn độ cần pha;

V: số ml dung dịch chuẩn độ cần xác định hệ số K đã dùng.

* Chú thích: Nếu K nằm ngoài giới hạn quy định, cần pha loãng hay làm đậm đặc dung dịch. Khi cần pha loãng, tích (K – 1) nhân với 1000 là số ml dung môi cần thêm vào 1000 ml dung dịch. Trong trường hợp cần làm đậm đặc, tích (1 – K) nhân với số g hóa chất cần lấy để pha 1000 ml dung dịch là số g hóa chất phải thêm vào 1000 ml dung dịch. Sau khi thêm dung môi hay hóa chất, xác định lại K của dung dịch thu được.

1.2.3. Pha loãng những dung dịch chuẩn độ có nồng độ cao:

– Pha loãng một cách chính xác dung dịch chuẩn độ có nồng độ cao thành dung dịch có nồng độ thấp hơn 2 lần, 5 lần, 10 lần v.v.. bằng dung môi tương ứng. Hệ số hiệu chỉnh của dung dịch chuẩn độ pha được chính là hệ số hiệu chỉnh của dung dịch đã dùng để pha loãng. Những dung dịch chuẩn độ có nồng độ nhỏ hơn 0,1N thì được điều chế theo cách này ngay trước khi dùng

1.2.4. Dùng ống chuẩn pha sẵn:

– Ống chuẩn pha sẵn (fixanal) chứa lượng hóa chất hay dung dịch hóa chất đủ để pha thành một thể tích dung dịch chuẩn độ quy định. Dùng dung môi pha chế theo chỉ dẫn ghi trên nhãn ống, thu được dung dịch chuẩn độ có K đã biết

2. Các chất đối chiếu:

– Chất đối chiếu là chất đồng nhất đã được xác định là đúng để dùng trong các phép thử đã được quy định về hóa học, vật lý và sinh học. Trong các phép thử đó các tính chất của chất đối chiếu được so sánh với các tính chất của chất cần thử. Chất đối chiếu phải có độ tinh khiết phù hợp với mục đích sử dụng

– Chất đối chiếu được dùng trong các phép thử sau:

- + Định tính bằng phương pháp quang phổ hấp thụ hồng ngoại.
- + Định lượng bằng phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến, quang phổ huỳnh quang.
- + Các phép thử định tính tạp chất và định lượng bằng phương pháp sắc ký.
- + Định lượng bằng phương pháp vi sinh vật.
- + Các phép chuẩn độ đo thể tích, phân tích khối lượng.
- + Các phép thử sinh học.
- + Một số phép thử khác có hướng dẫn trong các chuyên luận riêng

* Cách sử dụng chất đối chiếu:

– Để đáp ứng mục đích sử dụng, chất đối chiếu phải được bảo quản, theo dõi và sử dụng đúng. Theo qui định thông thường, chất đối chiếu phải được đựng trong bao bì gốc, kín, có nhãn rõ ràng, được thường xuyên bảo quản ở nhiệt độ thấp, tránh ánh sáng và ẩm; nếu cần có điều kiện bảo quản đặc biệt khác thì có hướng dẫn trên nhãn.

– Trước khi mở bao gói để dùng, chất đối chiếu cần được để một thời gian để đạt tới nhiệt độ phòng thí nghiệm

– Các phép thử được tiến hành đồng thời trên mẫu thử và mẫu đối chiếu đã được chuẩn bị trong cùng điều kiện ghi trong chuyên luận.

– Nếu trên nhãn của chất đối chiếu không có chỉ dẫn phải làm khô và nếu trong phép thử riêng của chuyên luận không chỉ định phải làm khô thì có thể sử dụng ngay chất đối chiếu mà không phải làm khô. Trong trường hợp này cần hiệu chỉnh lại lượng cân của chất đối chiếu do khối lượng bị giảm khi làm khô hoặc do hàm lượng nước. Mất khối lượng do làm khô hoặc hàm lượng nước được xác định theo hướng dẫn ở chuyên luận của chất thuốc tương ứng. Khi chất đối chiếu có nước kết tinh, có thể có hướng dẫn đặc biệt trong một phép thử riêng

– Nếu không thể thực hiện được việc xác định hàm lượng nước của chất đối chiếu bằng phương pháp chuẩn độ (phương pháp Karl Fischer) và nếu chuyên luận thuốc tương ứng không có phép thử mất khối lượng do làm khô, thì nên làm khô chất đối chiếu trên một chất hút ẩm thích hợp để chuyển lượng cân của chất đối chiếu thành chất khan, trừ khi có hướng dẫn khác.

– Khi đọc thấy chữ “chuẩn” xuất hiện sau tên chất được ghi trong các phép thử hay phép định lượng, có nghĩa là phải sử dụng chất đối chiếu

– Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc này cho phép sử dụng các chất đối chiếu quốc gia Việt Nam được thiết lập, bảo quản và phân phối tại Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương (48 Hai Bà Trưng, Quận Hoàn Kiếm, TP. Hà Nội) hoặc Viện Kiểm nghiệm thuốc TP. Hồ Chí Minh (200 Cô Bắc, Quận 1, TP. Hồ Chí Minh) theo sự phân công của Bộ Y tế. Những chất đối chiếu quốc tế, khu vực hay quốc gia khác được sử dụng theo quy định hiện hành

3. Các dung dịch mẫu

Các dung dịch sau đây được sử dụng làm mẫu so sánh trong các phép thử giới hạn tạp chất:

3.1. Dung dịch amoni mẫu 100 phần triệu NH_4

Sấy khô amoni clorid ở nhiệt độ 100 - 105⁰C đến khối lượng không đổi. Cân chính xác 0,297 g amoni clorid cho vào bình định mức 1000ml, hòa tan và pha loãng bằng nước cất vừa đủ đến vạch định mức, lắc đều.

3.2. Dung dịch arsen mẫu 1000 phần triệu As

Hoà tan 0,330 g arsen trioxyd (TT) trong 5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và thêm nước vừa đủ 250 ml.

Dung dịch arsen mẫu 10 phần triệu As

Pha loãng 1 thể tích dung dịch arsen mẫu 1000 phần triệu As (TT) thành 100 thể tích với nước ngay trước khi sử dụng.

3.3. Dung dịch calci mẫu 1000 phần triệu Ca

Hoà tan 0,624 g calci carbonat (TT) đã sấy khô ở 100 – 105 °C đến khối lượng không đổi trong nước có chứa 3 ml dung dịch acid acetic 5 M (TT) và thêm nước vừa đủ 250 ml.

Dung dịch calci mẫu 100 phần triệu Ca trong nước

Pha loãng 1 thể tích dung dịch calci mẫu 1000 phần triệu Ca (TT) thành 10 thể tích với nước ngay trước khi sử dụng.

3.4. Dung dịch chì mẫu 1000 phần triệu Pb

Hoà tan 0,400 g chì (II) nitrat (TT) trong nước vừa đủ 250 ml.

3.5. Dung dịch clorid mẫu 500 phần triệu Cl

Hoà tan 0,0824 g natri clorid (TT) đã sấy khô ở 100 – 105 °C đến khối lượng không đổi trong nước vừa đủ 100 ml.

3.6. Dung dịch kali mẫu 2000 phần triệu K

Hoà tan 0,446 g kali sulfat (TT) trong nước vừa đủ 100 ml.

Dung dịch kali mẫu 100 phần triệu K

Pha loãng 1 thể tích dung dịch kali mẫu 2000 phần triệu K (TT) thành 20 thể tích với nước ngay trước khi sử dụng.

Dung dịch kali mẫu 20 phần triệu K

Pha loãng 1 thể tích dung dịch kali mẫu 100 phần triệu K (TT) thành 5 thể tích với nước ngay trước khi sử dụng.

3.7. Dung dịch phosphat mẫu 500 phần triệu PO_4

Hoà tan 0,0716 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ thành 100 ml.

3.8. Dung dịch sắt mẫu 1000 phần triệu Fe

Hoà tan 0,10 g sắt (TT) trong một lượng tối thiểu dung dịch đồng thể tích của acid hydrocloric (TT) với nước và thêm nước vừa đủ 100 ml.

3.9. Dung dịch sulfat mẫu 1000 phần triệu SO_4

Hoà tan 0,181 g kali sulfat (TT) trong nước vừa đủ 100 ml

4. Hóa chất-thuốc thử-chỉ thị

4.1. Hóa chất

4.1.1. Acid hydrochloric HCl = 36,46.

Dùng loại tinh khiết phân tích.

Chất lỏng trong, không màu, bốc khói.

Tỷ trọng ở 20 °C: Khoảng 1,18 g/ml.

Hàm lượng HCl: 35 - 38% (kl/kl), khoảng 11,5 M

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, trong bao bì bằng polyetylen hoặc vật liệu không phản ứng với acid hydrochloric.

Dung dịch acid hydrochloric xM

Pha loãng 85x ml acid hydrochloric (TT) với nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch acid hydrochloric 25%

Pha loãng 61 ml acid hydrochloric (TT) với nước vừa đủ 100 ml.

Dung dịch acid hydrochloric 1%

Pha loãng 2,4 ml acid hydrochloric (TT) với nước vừa đủ 100 ml.

4.1.2. Acid sulfuric H₂SO₄ = 98,08

Dùng loại tinh khiết phân tích.

Chất lỏng sánh, ăn mòn mạnh.

Khối lượng riêng: Khoảng 1,84 g/ml.

Hàm lượng H₂SO₄: Khoảng 96% (kl/kl).

Dung dịch acid sulfuric xM

Cho cẩn thận 54x ml acid sulfuric (TT) vào đồng thể tích nước, thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch acid sulfuric 50%

Cho từ từ 285 ml acid sulfuric (TT) vào 500 ml nước, lắc liên tục. Làm nguội, thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch acid sulfuric 38%

Cho từ từ 22 ml acid sulfuric (TT) vào 60 ml nước, lắc liên tục. Làm nguội, thêm nước vừa đủ 100 ml.

4.1.3. Acid acetic băng

Acid acetic kết tinh được

CH₃COOH = 60,1

Dùng loại tinh khiết phân tích.

Chất lỏng không màu, mùi hăng cay.

Khối lượng riêng: Khoảng 1,05 g/ml.

Điểm đông đặc: Khoảng 16 °C.

Hàm lượng CH₃COOH: Không được nhỏ hơn 98,0% kl/kl.

Dung dịch acid acetic xM

Pha loãng 57x ml (60x g) acid acetic băng (TT) với nước vừa đủ 1000 ml.

Acid acetic (Dung dịch acid acetic 30% - Dung dịch acid acetic 5 M)

Pha loãng 30 g acid acetic băng (TT) với nước vừa đủ 100 ml.

Hàm lượng CH₃COOH khoảng 29,0 - 31,0%.

Acid acetic loãng (Dung dịch acid acetic 12% - Dung dịch acid acetic 2 M)

Pha loãng 12 g acid acetic băng (TT) với nước vừa đủ 100 ml.

Hàm lượng CH₃COOH khoảng 11,5 - 12,5%.

4.1.4. Kali clorid

KCl = 74,55

Dùng loại tinh khiết phân tích.

Dung dịch kali clorid 10%

Hoà tan 10 g kali clorid (TT) trong nước vừa đủ 100 ml.

4.2. Thuốc thử

4.2.1. Thioacetamid

$\text{CH}_3\text{CSNH}_2 = 75,13$

Dùng loại tinh khiết hoá học.

Bột kết tinh hay tinh thể màu trắng. Tan trong nước và ethanol, tan ít trong ether.

Điểm chảy: Khoảng 113 °C.

- Dung dịch thioacetamid 4%

Hoà tan 4 g thioacetamid (TT) trong nước vừa đủ 100 ml.

- Dung dịch thioacetamid

Thêm 1 ml hỗn hợp gồm 15 ml dung dịch natri hydroxyd 1 N (TT), 5 ml nước và 20 ml glycerin (85%) (TT) vào 0,2 ml dung dịch thioacetamid 4% (TT), đun nóng trong cách thủy 20 giây, làm lạnh và dùng ngay.

4.2.2. Thuốc thử Nessler

Hoà tan 10 g kali iodid (TT) trong 10 ml nước, thêm từ từ dung dịch bão hoà thủy ngân diclorid (TT), khuấy liên tục, cho tới khi xuất hiện tủa đỏ bền vững. Thêm 30g kali hydroxyd (TT), lắc cho tan, thêm 1 ml dung dịch bão hoà thủy ngân diclorid (TT). Pha loãng thành 200 ml với nước. Để yên và gạn lấy phần nước trong.

Cho 3 giọt thuốc thử vào 10 ml dung dịch amoni mẫu 2 phần triệu NH_4 (TT), màu vàng cam phải xuất hiện ngay tức khắc.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Có mấy phương pháp cơ bản để pha dung dịch chuẩn độ?

- A. 1 B. 2 C. 3 D. 4

2. Ưu điểm của phương pháp pha dung dịch chuẩn độ từ ống chuẩn là?

- A. Thao tác nhanh hơn
B. Dung dịch tạo thành có nồng độ chính xác
C. Hệ số hiệu chỉnh K của dung dịch bằng 1
D. Tất cả các ý trên đều đúng.

3. Nhược điểm của phương pháp pha dung dịch chuẩn độ dùng ống chuẩn là:

- A. Dung dịch tạo thành có nồng độ không chính xác
B. Thao tác phức tạp hơn các phương pháp khác
C. Giá thành cao hơn
D. Tất cả các ý trên đều đúng.

4. Hòa tan 0,8g chì (II) nitrat (TT) vào vừa đủ 250ml nước. Nồng độ dung dịch chì mẫu vừa pha được là:

- A. 1000 phần triệu chì B. 2000 phần triệu chì
C. 3000 phần triệu chì D. 4000 phần triệu chì

5. Pha 100 ml dung dịch HCl 3M, thể tích acid HCl đậm đặc cần lấy là:

- A. 25,5 ml B. 17 ml C. 18,9 ml D. 12 ml.

BÀI 3: KIỂM NGHIỆM THUỐC DẠNG LỎNG

MỤC TIÊU

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được các yêu cầu kỹ thuật và phương pháp thử để đánh giá chất lượng thuốc tiêm.

1.2. Trình bày được ví dụ về kiểm nghiệm các dạng bào chế thuốc tiêm.

1.3. Trình bày được các yêu cầu kỹ thuật và phương pháp thử để đánh giá chất lượng thuốc nhỏ mắt, xirô thuốc.

2. Kỹ năng

2.1. Giải thích và đánh giá được kết quả kiểm nghiệm đối với một mẫu kiểm nghiệm thành phẩm cụ thể của dạng bào chế trên.

3. Thái độ

3.1. Có thái độ thận trọng, tỉ mỉ, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề

NỘI DUNG

I. THUỐC TIÊM-TIÊM TRUYỀN

1. Định nghĩa Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền là những chế phẩm thuốc vô khuẩn dùng để tiêm hoặc tiêm truyền vào cơ thể. Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền được phân thành 3 loại:

- Thuốc tiêm (dung dịch, hỗn dịch hay nhũ tương).

- Thuốc tiêm truyền (dung dịch nước hay nhũ tương dầu trong nước).

- Bột pha tiêm hoặc dung dịch đậm đặc để pha thuốc tiêm hay thuốc tiêm truyền.

A. Quy định chung

Yêu cầu về pha chế thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền được pha chế - sản xuất bằng cách hòa tan, phân tán hoặc nhũ hóa dược chất và các tá dược vào một dung môi hoặc hỗn hợp dung môi hay chất dẫn thích hợp, trong điều kiện tuân thủ đầy đủ các yêu cầu về pha chế - sản xuất các chế phẩm thuốc vô khuẩn, để tránh nhiễm tạp và nhiễm vi sinh vật vào thuốc. Các thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền phải được tiệt khuẩn theo phương pháp quy định (Phụ lục 16.1).

Trường hợp vô khuẩn bằng cách lọc thì phải sử dụng dụng cụ, thiết bị, đồ đựng để tiệt khuẩn và pha chế trong điều kiện tuyệt đối vô khuẩn. Quá trình pha chế một mẻ thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền từ khi pha thuốc, đóng thuốc, hàn kín và tiệt khuẩn cần hoàn thành càng nhanh càng tốt, thương trong vòng 12 h. Nếu không, phải bảo quản thuốc trong điều kiện vô khuẩn.

Thành phần Dược chất phải là loại nguyên liệu đáp ứng yêu cầu dùng để pha thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền. Dung môi thường dùng pha thuốc tiêm là nước cất để pha thuốc tiêm, dung môi hòa trộn với nước (ethanol, propylen glyeol,...), dầu thực vật trung tính hoặc các dung môi thích hợp khác. Dung môi dùng trong thuốc tiêm phải đảm bảo an toàn và không ảnh hưởng đến hiệu lực điều trị ở thể tích tiêm.

Các tá dược: Tùy theo bản chất của dược chất, trong thành phần thuốc tiêm có thể thêm các chất để đẳng trương, điều chỉnh pH, tăng độ tan, độ ổn định của dược chất, chất gây thẩm, nhũ hóa,... 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 đóng nhiều liều trong một đơn vị đóng gói, 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 chất sát khuẩn vào thuốc tiêm với liều trên 15 ml, trừ khi có chỉ dẫn khác. Không được cho chất sát khuẩn vào thuốc tiêm để tiêm vào nội sọ, màng cứng, dịch não tủy hoặc các tổ chức ở mắt, trừ khi có chỉ dẫn riêng.

Các chế phẩm này phải được đóng gói dưới dạng đơn liều. Không được cho chất màu vào thuốc tiêm với mục đích nhuộm màu chế phẩm. Khi được chất trong thuốc tiêm dễ bị oxy hóa có thể cho thêm các chất chống oxy hóa thích hợp và/hoặc đóng thuốc dưới dòng khí nitrogen hoặc khí trơ thích hợp.

Đồ đựng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền (chai, lọ, ống, túi...) được làm từ các nguyên liệu, sao cho đồ đựng đủ trong để cho phép kiểm tra được bằng mắt thuốc chứa bên trong, trừ trường hợp đặc biệt. Đồ đựng không được tương tác về vật lý hay hóa học với thuốc chứa trong nó. Đồ đựng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền phải đạt các chỉ tiêu chất lượng quy định trong các Phụ lục 17.1, mục 17.3.2. Nút chai lọ thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền phải đạt các chỉ tiêu quy định trong Phụ lục 17.5. Đồ đựng và nút chai lọ thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền phải được xử lý theo những quy trình thích hợp, đảm bảo sạch và vô khuẩn mới được dùng để đóng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền.

Ghi nhãn Nhãn thuốc tiêm theo quy định hiện hành. Nhãn không che kín đồ đựng để có thể kiểm tra được thuốc ở bên trong. Nhãn thuốc cần có tên chế phẩm, nồng độ dược chất hoặc lượng dược chất trong một thể tích xác định đối với thuốc tiêm lỏng, hoặc lượng dược chất đối với thuốc tiêm bột, tên và nồng độ chất bảo quản (nếu có). Đối với bột pha tiêm và dung dịch đậm đặc để pha thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền thì phải ghi rõ loại dung môi và lượng dung môi dùng để pha thuốc trước khi sử dụng, điều kiện bảo quản và thời gian sử dụng sau khi pha. Nếu có ống dung môi kèm theo thì trên ống phải có nhãn ghi rõ thành phần và thể tích dung môi.

B. Các loại thuốc tiêm, tiêm truyền

1. THUỐC TIÊM

Định nghĩa Thuốc tiêm là các dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương vô khuẩn để tiêm vào cơ thể bằng các đường tiêm khác nhau. Đối với thuốc tiêm hỗn dịch, thông thường kích thước của phần lớn (trên 90 %) các tiểu phân dược chất phải dưới 15 µm, không quá 10 % số tiểu phân kích thước 15 µm đến 20 µm và hầu như không có tiểu phân kích thước 20 µm đến 50 µm.

1.2. Yêu cầu chất lượng

1.2.1. Cảm quan

Màu sắc: Không màu hoặc có màu của hoạt chất (theo chuyên luận riêng).

Trạng thái phân tán: Thuốc tiêm hỗn dịch có thể lắng cặn nhưng phải dễ dàng 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 µm đến 20 µm và hầu như không có tiểu phân kích thước 20 µm đến 50 µm.

Thuốc tiêm nhũ tương phải không có bất kỳ biểu hiện nào của sự tách lớp.

1.2.2. 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) 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).

1.2.3. Thể tích

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.

Phương pháp 1

Lấy 6 ống (1 ống để tráng bơm tiêm, 5 ống để thử).

Kiểm tra bằng cảm quan 5 ống để thử phải có thể tích thuốc gần bằng nhau.

Dùng bơm tiêm khô, sạch, có dung tích không lớn hơn 2,5 lần so với thể tích cần đo, có gắn kim tiêm thích hợp. Lấy thuốc vào bơm tiêm sao cho thuốc trong bơm tiêm không có bọt khí và trong kim tiêm chứa đầy thuốc tiêm. Lần lượt lấy hết thuốc trong từng ống.

Kết quả thể tích của mỗi ống phải từ 100 % đến 115 % của thể tích ghi trên nhãn.

Phương pháp 2

Lấy 4 ống (1 ống để tráng bơm tiêm, 3 ống để thử).

Cách thử theo quy định như phương pháp 1.

Kết quả thể tích của mỗi ống phải từ 100 % đến 110 % của thể tích ghi trên nhãn.

Thể tích của thuốc tiêm đóng nhiều liều phải đáp ứng yêu cầu của [Phụ lục 11.1](#).

1.2.4. Thử vô khuẩn

Phải vô khuẩn ([Phụ lục 13.7](#)).

Nội độc tố vi khuẩn

Phép thử nội độc tố vi khuẩn ([Phụ lục 13.2](#)) thực hiện trong những trường hợp có quy định trong chuyên luận. Khi chuyên luận có quy định thử nội độc tố vi khuẩn thì không phải thử chất gây sốt, nếu không có chỉ dẫn khác.

1.2.5. Chất gây sốt

Không được có ([Phụ lục 13.4](#)).

Phép thử chất gây sốt thực hiện trong những trường hợp sau:

Với các thuốc tiêm đóng liều đơn có thể tích 15 ml hoặc hơn và không có quy định thử nội độc tố, trừ những chỉ dẫn khác.

Với thuốc tiêm đóng liều đơn có thể tích nhỏ hơn 15 ml nếu trên nhãn có ghi "không có chất gây sốt" và không có quy định thử nội độc tố.

1.2.6. 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.

1.2.7. Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

2. THUỐC TIÊM TRUYỀN

2.1. Định nghĩa

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.

2.2. Yêu cầu chất lượng

Thuốc tiêm truyền phải đạt các yêu cầu chất lượng đối với thuốc tiêm và các yêu cầu sau đây:

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. 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. Thể tích

Đáp ứng yêu cầu của [Phụ lục 11.1](#).

2.2.3. Chất gây sốt

Không được có ([Phụ lục 13.4](#)). Chỉ 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.

3. BỘT PHA TIÊM HOẶC DUNG DỊCH ĐẬM ĐẶC ĐỂ PHA THUỐC TIÊM HAY THUỐC TIÊM TRUYỀN

3.1. Định nghĩa

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:

3.2. Yêu cầu chất lượng

3.2.1. Độ đồng đều khối lượng

Bột để pha thuốc tiêm hay thuốc tiêm truyền phải thử độ đồng đều khối lượng ([Phụ lục 11.3](#)). Yêu cầu này không áp dụng với các chế phẩm đã thử độ đồng đều về hàm lượng.

3.2.2. Độ đồng đều hàm lượng

Bột để pha thuốc tiêm hay thuốc tiêm truyền có hàm lượng dược chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2 % so với khối lượng thuốc hoặc có khối lượng thuốc bằng hay nhỏ hơn 40 mg thì phải đáp ứng yêu cầu độ đồng đều về hàm lượng ([Phụ lục 11.2](#)), trừ khi có chỉ dẫn riêng.

3.2.3. Chất gây sốt - nội độc tố vi khuẩn

Sau khi pha, thuốc phải đáp ứng yêu cầu đối với thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền.

3.2.4. Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo quy định trong chuyên luận riêng.

II. KIỂM NGHIỆM THUỐC NHỎ MẮT

1. Khái niệm

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 hòa tan hoặc phân tán vào một chất lỏng vô khuẩn thích hợp khi dùng.

2. Yêu cầu chất lượng và phương pháp thử

2.1. Độ trong (Thử theo Phụ lục 11.8. Phần B)

Dung dịch thuốc nhỏ mắt phải trong suốt, không có các tiểu phân quan sát được bằng mắt thường

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.

2.2. Kích thước tiểu phân (Thử theo Phụ lục 11.8. Phần A)

- Thử nghiệm này chỉ yêu cầu đối với thuốc nhỏ mắt dạng hỗn dịch.
- Cho một thể tích chế phẩm thích hợp vào cốc đo hay vật kính của kính hiển vi. Quan sát bằng kính hiển vi một diện tích tương ứng 10 pg pha rắn.
- Kết quả:
 - + Không được có quá 20 tiểu phân có kích thước lớn hơn 25 pm.
 - + Không được có quá 2 tiểu phân có kích thước lớn hơn 50 pm.
 - + Không được có tiểu phân nào có kích thước lớn hơn 90 pm.

2.3. Thử vô khuẩn

Đạt yêu cầu Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

1.1.1. Giới hạn cho phép về thể tích

+ 10% (Phụ lục 11.1).

Cách thử

Lấy ngẫu nhiên 5 đơn vị chế phẩm. 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.

Bảng 1 Giới hạn cho phép chênh lệch (%) về thể tích của thuốc nhỏ mắt.

Loại thuốc	Thể tích ghi trên nhãn	Giới hạn cho phép (%)
Thuốc nhỏ mắt	Mọi thể tích	+ 10%

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), 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. Thuốc rửa mắt dùng trong phẫu thuật hoặc trong điều trị sơ cứu về mắt, không được chứa chất sát khuẩn, phải pha chế vô khuẩn và đóng gói một liều. Thuốc rửa mắt đóng nhiều liều phải có chất sát khuẩn ở nồng độ thích hợp và không đóng gói quá thể tích 200 ml cho một đơn vị đóng gói nhỏ nhất.

2.4. Ví dụ

THUỐC NHỎ MẮT NATRI CLORID 0,9%

Collyrium Natrii chloridum

Thuốc nhỏ mắt natri clorid là dung dịch vô khuẩn của natri clorid trong nước.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nhỏ mắt” (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng natri clorid, NaCl, từ 90,0 đến 110,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính

Dung dịch chế phẩm cho các phản ứng của ion clorid và ion natri (Phụ lục 8.1) pH

Từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2)

Định lượng

Lấy chính xác 10 ml chế phẩm, cho vào bình nón 100 ml, thêm 3 giọt *dung dịch kali cromat (TT)* làm chỉ thị. Định lượng bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD)* đến khi có tủa hồng.

1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD)* tương đương với 5,844 mg NaCl.

III. KIỂM NGHIỆM XI RÔ THUỐC

1. Định nghĩa

Sirô thuốc là dung dịch uống chứa nồng độ cao đường trắng (sucrose) hay các loại đường khác trong nước tinh khiết, có chứa các dược chất hoặc các dịch chiết từ dược liệu.

Sirô đơn là dung dịch đường trắng gần bão hòa trong nước tinh khiết.

Sirô cũng được dùng để chỉ các chế phẩm lỏng sệt hay hỗn dịch của thuốc trong đó có chứa đường trắng, các loại đường khác hay những tác nhân gây ngọt. Sirô cũng bao gồm những chế phẩm được hòa tan hay tạo thành hỗn dịch ngay trước khi sử dụng tùy theo tính chất của dược chất.

2. Yêu cầu chất lượng và phương pháp thử

Hàm lượng: Sirô đơn điều chế với đường trắng có nồng độ là 64% (kl/kl).

Nồng độ hoạt chất, pH, tỷ trọng, độ nhiễm khuẩn và các chỉ tiêu khác: Đạt theo quy định trong các chuyên luận riêng. 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).

2.1. Tính chất

- Sirô phải trong (nếu dạng dung dịch), không có mùi lạ, bọt khí hoặc có sự biến chất khác trong quá trình bảo quản.

2.2. pH

- pH phải nằm trong giới hạn quy định.
- Tiến hành đo pH bằng máy đo pH.

2.3. Tỷ trọng

- Tỷ trọng phải nằm trong giới hạn quy định.
- Tiến hành đo tỷ trọng bằng tỷ trọng kế, picnomet, cân thủy tĩnh Morh - Westphal.

2.4. Thể tích

Cách thử: Chế phẩm được để thẳng bằng tới nhiệt độ phòng và phải được phân tán đồng đều trước khi thử.

- Lấy 5 lọ bất kỳ. Xác định thể tích từng lọ bằng ống đong có thể tích và độ chính xác phù hợp (Thể tích ống đong không được lớn hơn 2,5 lần thể tích thuốc).

- Thể tích mỗi lọ phải nằm trong giới hạn cho phép theo bảng:

Bảng 2.: Giới hạn cho phép về thể tích của xirô

<i>Thể tích ghi trên nhãn (ml)</i>	<i>Chênh lệch cho phép (%)</i>
Tới 100ml	+ 10
Trên 100ml tới 250ml	+ 8
Trên 250ml	+ 6

- Nếu có 1 lọ không đạt thì kiểm tra lần thứ hai giống như lần 1. Nếu lần hai có quá 1 lọ không đạt thì lô thuốc không đạt yêu cầu về thể tích.

2.5. Định tính

Tiến hành định tính theo các phương pháp được quy định trong tiêu chuẩn, xirô phải cho các phản ứng của các hoạt chất có trong chế phẩm theo từng chuyên luận.

2.6. Định lượng

Lấy thuốc trong 5 lọ thuốc, trộn đồng nhất. Tiến hành định lượng theo các phương pháp được quy định trong tiêu chuẩn, hàm lượng của từng hoạt chất trong chế phẩm phải nằm trong giới hạn cho phép theo bảng:

Bảng 3. Giới hạn cho phép về hàm lượng đối với xirô thuốc

<i>Xirô chứa dược chất</i>	<i>Giới hạn chênh lệch (%)</i>
Thuốc độc A, B	±5
Thuốc thường	± 10

2.2.8. Độ nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)

- Chế phẩm phải đạt độ nhiễm khuẩn theo quy định.

BÀI 4: KIỂM NGHIỆM CÁC THUỐC ĐÔNG Y

MỤC TIÊU

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được các yêu cầu kỹ thuật và phương pháp thử để đánh giá chất lượng thuốc hoàn, rượu thuốc, cao thuốc

1.2. Trình bày được ví dụ về kiểm nghiệm các dạng bào chế thuốc hoàn, rượu thuốc, cao thuốc.

2. Kỹ năng

1.1. Đánh giá được kết quả kiểm nghiệm đối với một mẫu kiểm nghiệm thành phẩm cụ thể của các dạng bào chế trên.

3. Thái độ

3.1. Có thái độ thận trọng, tỉ mỉ, chính xác trong thực hành nghề

II. NỘI DUNG

1. Kiểm nghiệm thuốc hoàn

1.1. Khái niệm

Hoàn là dạng thuốc rắn hình cầu, mềm hoặc cứng, khối lượng có thể thay đổi thường từ 4mg đến 12mg. Thành phần của hoàn gồm các bột mịn của dược liệu, hoặc các dịch chiết dược liệu, các chất dính, hoặc các tá dược thích hợp. Hoàn dùng để uống, nhai hoặc ngậm.

1.2. Yêu cầu kỹ thuật và phương pháp thử

1.2.1. Hình thức

Hoàn phải tròn, đều, đồng nhất về hình dáng và màu sắc. Hoàn mềm mật ong phải mịn, trơn bóng, nhuyễn dẻo với độ cứng thích hợp

Cách thử: Bằng cảm quan.

1.2.2. Độ ẩm

- Hoàn mềm mật ong không được chứa nhiều hơn 15% nước.

- Hoàn cứng: Hoàn mật ong nước không được chứa nhiều hơn 12% nước; hoàn nước, hoàn hồ không được chứa nhiều hơn 9% nước.

Cách thử:

Tuỳ theo từng chế phẩm mà có yêu cầu sử dụng phương pháp xác định độ ẩm khác nhau như:

+ Hoàn cứng: Tiến hành theo phương pháp xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục ĐĐVN V).

+ Hoàn mềm và hoàn cứng trong thành phần có chứa nhiều tinh dầu hoặc đường: Xác định nước bằng phương pháp cất với dung môi (Phụ lục ĐĐVN V).

1.2.3. Độ rã

Chỉ áp dụng cho hoàn cứng.

Nếu không có quy định riêng thì tiến hành thử và đánh giá theo "Phép thử độ rã viên nén và viên nang".

Yêu cầu: Các viên thử phải rã hết không quá 1 giờ cho các loại hoàn, riêng hoàn hồ được phép rã không quá 2 giờ.

1.2.4. Độ đồng đều khối lượng

Phương pháp 1: Áp dụng cho các hoàn được uống theo số lượng viên.

Cân khối lượng của 10 hoàn, xác định khối lượng trung bình của 1 hoàn. Cân riêng rẽ từng hoàn và so sánh với khối lượng trung bình hoàn.

Phương pháp 2: Áp dụng cho hoàn được uống theo khối lượng.

Cứ 10 hoàn được coi là 1 phần. Cân riêng rẽ 10 phần và tính khối lượng trung bình của một phần, sau đó so sánh với khối lượng trung bình, tính độ lệch theo tỷ lệ phần trăm của khối lượng trung bình, từ đó tính ra khoảng giới hạn của giá trị trung bình.

Phương pháp 3: Áp dụng cho đơn vị đóng gói hoàn đã chia liều, hoặc đóng gói theo liều uống một lần hoặc uống hàng ngày.

Lấy 10 đơn vị đóng gói, cân riêng biệt từng đơn vị đóng gói và so sánh với khối lượng trung bình, tính độ lệch theo tỷ lệ phần trăm của khối lượng trung bình, từ đó tính ra khoảng giới hạn của giá trị trung bình.

Đánh giá: Độ chênh lệch về khối lượng của hoàn phải đạt theo quy định ở bảng 21.

Bảng 21. Giới hạn cho phép chênh lệch khối lượng đối với viên hoàn

Phương pháp 1		Phương pháp 2		Phương pháp 3	
KLTB* của 1 hoàn	% chênh lệch	KLTB* của 1 phần	% chênh lệch	KLTB* của 1 đơn vị đóng gói	% chênh lệch
Từ 0,05g đến 1,5g	± 12%	Từ 0,05g đến 0,1g	± 12%	Từ 0,5g trở xuống	± 12%
				Trên 0,5g đến 1g	± 11%
Trên 1,5g đến 5g	± 10%	Trên 0,1g đến 1g	± 10%	Trên 1g đến 2g	± 10%
				Trên 2g đến 3g	± 8%
Trên 5g đến 9g	± 7%	Trên 1g	± 7%	Trên 3g đến 6g	± 6%
				Trên 6g đến 9g	± 5%
Trên 9g	± 5%			Trên 9g	± 4%

KLTB*: Khối lượng trung bình

Khối lượng của từng hoàn (phương pháp 1), từng phần (phương pháp 2), từng đơn vị đóng gói (phương pháp 3) ứng với khối lượng trung bình phải nằm trong giới hạn sai số quy định ở bảng 21.

Không được có quá hai đơn vị vượt quá giới hạn sai số cho phép. Không được có đơn vị nào vượt gấp đôi giới hạn cho phép.

1.2.5. Định tính

Tiến hành định tính theo các phương pháp được quy định trong tiêu chuẩn, thuốc hoàn phải cho các phản ứng của các hoạt chất có trong chế phẩm.

1.2.6. Định lượng

Tiến hành định lượng theo các phương pháp được quy định trong tiêu chuẩn, hàm lượng của từng hoạt chất trong chế phẩm phải nằm trong giới hạn cho phép theo từng chuyên luận riêng.

1.2.7. Độ nhiễm khuẩn

Các hoàn phải đạt yêu cầu về giới hạn độ nhiễm khuẩn.

Cách tiến hành: Nếu không có quy định riêng thì tiến hành thử và đánh giá theo "Thử giới hạn nhiễm khuẩn" – mục 2, bài 13.

1.2.8. Độc tính bất thường

Đạt yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng.

Cách tiến hành: Nếu không có quy định riêng thì tiến hành thử và đánh giá theo quy định của

chuyên luận "Thử độc tính bất thường" (Phụ lục 10.6 □□ĐĐVN III).

1.3. Các loại viên hoàn

Tiêu chuẩn chất lượng của các loại viên hoàn phải tuân theo yêu cầu chung của thuốc viên hoàn và yêu cầu riêng đối với từng loại.

Hoàn mềm mật ong: Không được chứa nhiều hơn 15% nước.

Hoàn mật ong nước (hoàn cứng): Không được chứa nhiều hơn 12% nước.

Hoàn nước, hoàn hồ (hoàn cứng): Không được chứa nhiều hơn 9% nước.

1.4. Ví dụ

Kiểm nghiệm Hoàn lục vị (hoàn cứng, đóng gói 25g) - ĐĐVN III:

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu chung đối với Thuốc hoàn" và các yêu cầu của chuyên luận riêng.

Công thức bào chế của Hoàn lục vị gồm:

Hoài sơn 80g

Thục địa 160g

Đơn bì 60g

Trạch tả 60g

Phục linh 60g

Sơn thù 80g

Mật ong 1000g

a) Yêu cầu kỹ thuật về chất lượng thành phẩm

b) Phương pháp thử

Tính chất:

Chế phẩm là hoàn hình cầu, màu đen nhánh. Mùi thơm dược liệu. Vị ngọt hơi chua.

Định tính:

- Cát kéo bằng hơi nước 10g hoàn và hứng lấy 20ml dịch cát, lấy 2ml dịch cát, thêm 0,5ml acid benzosulfonic đã diazo hoá, 1 - 2 giọt natri carbonat (TT) xuất hiện dần dần màu đỏ da cam.

- Định tính Thục địa:

+ Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 4.4 □□ĐĐVN III).

+ Bản mỏng: Silicagel G đã hoạt hoá ở 110oC trong 1 giờ.

+ Dung môi khai triển: Cloroform - ethylacetat (9: 1).

+ Dung dịch thử: lấy khoảng 10g chế phẩm, tán thành bột thô, chiết bằng cách đun sôi cách thủy 15 phút với methanol 3 lần, mỗi lần 30ml. Gộp dịch chiết methanol, cô trên cách thủy đến cạn. Cẩn được chiết bằng n- butanol 3 lần, mỗi lần 5ml, gộp dịch chiết n – butanol rồi lọc, cô dịch lọc trên cách thủy đến cạn. Hoà cẩn trong 1ml ethanol.

+ Dung dịch đối chiếu: Lấy 1,5g Thục địa thái nhỏ, rồi tiến hành chiết như dung dịch thử, bắt đầu từ chiết bằng cách đun sôi,... hoà cẩn trong 1ml ethanol.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 20□l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai dung môi khoảng 12 – 15cm. Lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng, phun dung dịch acid sulfuric 10% trong ethanol (TT). Sấy bản mỏng ở 110oC đến khi hiện rõ vết. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho vết có cùng màu và giá trị Rf với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2. Kiểm nghiệm cao thuốc

2.1. Định nghĩa

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.

2.2. Yêu cầu kỹ thuật và phương pháp thử

Đạt yêu cầu quy định trong chuyên luận riêng và các yêu cầu chung sau đây:

2.2.1. Cao lỏng

a) Độ hoà tan

Cao lỏng phải tan hoàn toàn trong dung môi đã dùng để điều chế cao.

b) Độ trong, độ đồng nhất và màu sắc

Cao thuốc phải đúng màu sắc đã mô tả trong chuyên luận riêng, 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 – 15ml. 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 dễ 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.

c) Định tính

Tiến hành định tính theo các phương pháp được quy định trong tiêu chuẩn, chế phẩm phải cho các phản ứng của các hoạt chất có trong chế phẩm.

d) Định lượng

Tiến hành định lượng theo các phương pháp được quy định trong tiêu chuẩn, hàm lượng của từng hoạt chất trong chế phẩm phải nằm trong giới hạn cho phép theo từng chuyên luận riêng.

2.2.2. Cao đặc, cao khô

a) Mất khối lượng do làm khô

Nếu không có chỉ dẫn khác thì:

- Cao đặc: không quá 20%.

- Cao khô: không quá 5%.

b) Độ nhiễm khuẩn

Đạt yêu cầu quy định về độ nhiễm khuẩn theo ĐĐVN V.

c) Định tính

Tiến hành định tính theo các phương pháp được quy định trong tiêu chuẩn, chế phẩm phải cho các phản ứng của các hoạt chất có trong chế phẩm.

d) Định lượng

Tiến hành định lượng theo các phương pháp được quy định trong tiêu chuẩn, hàm lượng của từng hoạt chất trong chế phẩm phải nằm trong giới hạn cho phép theo từng chuyên luận riêng.

2.3. Ví dụ

Kiểm nghiệm Cao hy thiêm (Cao lỏng) - ĐĐVN V:

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu chung đối với Cao thuốc " và các yêu cầu của chuyên luận riêng.

Công thức bào chế của Cao hy thiêm gồm:

Hy thiêm 1000g

Thiên niên kiện 50g

Ethanol 90% 235ml

Đường trắng 130g

Nước 1000ml

a) Yêu cầu kỹ thuật về chất lượng thành phẩm

b) Phương pháp thử

Tính chất:

Chất lỏng màu nâu đen, mùi thơm Thiên nhiên kiện, vị ngọt.

Định tính:

Định tính Hy thiêm:

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục DĐVN V).

Bản mỏng: Silicagel G đã hoạt hoá ở 110°C trong 1 giờ.

Dung môi khai triển: Cloroform – methanol (9: 1).

Dung dịch thử: Lấy 25ml chế phẩm, pha loãng với 25ml nước, chiết bằng ethyl acetat 2 lần, mỗi lần 25ml. Gộp các dịch chiết, cô trên cách thủy tới cạn. Hoà tan cạn trong 1ml ethanol.

Dung dịch đối chiếu: Lấy khoảng 25g Hy thiêm, cắt nhỏ, đun sôi với 100ml nước trong khoảng 1 giờ (luôn bù nước bốc hơi), gạn, lọc dịch chiết, cô còn khoảng 50ml rồi tiếp tục chiết bằng ethyl acetat như dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Sau khi triển khai xong, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng rồi phun dung dịch acid sulfuric 10% (TT), sấy bản mỏng ở 110°C tới khi xuất hiện các 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.

Độ trong và độ đồng nhất:

Sánh, đồng nhất, không được có váng mốc, bã dược liệu và vật lạ.

Hàm lượng ethanol: 19% ±1% (Phụ lục DĐVN V).

Tỷ trọng: Ở 20°C: 1,05 – 1,10 (Phụ lục DĐVN V, phương pháp dùng tỷ trọng kế).

3. Kiểm nghiệm rượu thuốc

3.1. Định nghĩa

Rượu thuốc là dạng thuốc lỏng có mùi thơm và vị ngọt, điều chế bằng cách ngâm dược liệu thực vật hoặc động vật (đã chế biến) trong rượu hoặc ethanol loãng trong một thời gian nhất định (tuỳ theo quy định của từng công thức) rồi gạn lấy rượu thuốc. Hàm lượng ethanol trong rượu thuốc không quá 45%.

3.2. Yêu cầu kỹ thuật và phương pháp thử

3.2.1. 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 5ml, cho vào 2 ống nghiệm

(thủy tinh không màu, đồng cỡ). Quan sát màu của hai ống ở ánh sáng thiên nhiên bằng cách nhìn ngang, màu sắc của hai ống phải như nhau và đúng như màu sắc đã quy định trong từng chuyên luận.

3.2.2. Mùi vị

Đạt yêu cầu theo quy định trong chuyên luận riêng.

3.2.3. 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 5ml rượu thuốc ở vị trí cách đáy chai khoảng 2cm, cho vào ống nghiệm (thủy tinh không màu, dung tích 10

– 20ml, quan sát ở ánh sáng thiên nhiên bằng cách nhìn ngang. Rượu thuốc phải trong và đồng nhất. Nếu không đạt yêu cầu, thử lại lần thứ hai với một chai rượu thuốc khác. Lần này không đạt thì lô thuốc coi như không đạt tiêu chuẩn.

3.2.4. Hàm lượng ethanol

Đạt yêu cầu theo quy định trong chuyên luận riêng.

Cách xác định: Hàm lượng ethanol trong chế phẩm được xác định theo chỉ dẫn ở Phụ lục –ĐĐVN V.

3.2.5. Tỷ trọng

Đạt yêu cầu theo quy định trong chuyên luận. Xác định tỷ trọng theo Phụ lục – ĐĐVN V.

3.2.6. Độ lắng cặn

Đạt yêu cầu theo quy định trong từng chuyên luận.

Cách tiến hành: Quan sát toàn chai rượu, 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 –20ml (đối với rượu có thể tích cặn không quá 0,5ml), hoặc 40 – 50ml (đối với rượu có thể tích cặn trên 0,5ml). Lắc cặn trong chai cho tan, rót hết sang ống đong 25ml (chia độ 0,5ml) hoặc 50ml (chia độ 1ml) có nút. Lấy phần rượu trong đã hút xiphông để tráng chai, đổ vào ống đong rồi thêm rượu thuốc vừa đủ 25ml hoặc 50ml. Để lắng 48 giờ, đọc kết quả trên vạch chai.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tiêu chuẩn và kỹ thuật kiểm nghiệm chung của thuốc hoàn.
2. Trình bày tiêu chuẩn và kỹ thuật kiểm nghiệm chung của cao thuốc.
3. Trình bày tiêu chuẩn và kỹ thuật kiểm nghiệm chung của rượu thuốc.

BÀI 5: KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT, THUỐC CỐM

MỤC TIÊU

1. Kiến thức

- 1.1. Phân biệt được 3 loại thuốc bột.
- 1.2. Trình bày được các phương pháp thử và yêu cầu chất lượng để kiểm nghiệm thuốc bột, thuốc cốm.

2. Kỹ năng

Giải thích và đánh giá được kết quả kiểm nghiệm đối với một mẫu kiểm nghiệm thuốc bột, thuốc cốm.

3. Năng lực tự chủ và tự chịu trách nhiệm

- 3.1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và hợp tác tốt khi làm việc nhóm.
- 3.2. Sau bài học hình thành ý thức làm việc khoa học, thận trọng, tỉ mỉ, chính xác trong thực hành nghề.

NỘI DUNG

1. THUỐC BỘT

1.1. Định nghĩa

Thuốc bột là dạng thuốc rắn, gồm các hạt nhỏ, khô toại, 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.

1.2. Các yêu cầu chất lượng chung

1.2.1. Cảm quan

Cách thử: trải một lượng bột vừa đủ, được phân tán đều trên một tờ giấy trắng mịn. Quan sát màu sắc bằng mắt thường, dưới ánh sáng tự nhiên.

Yêu cầu: Bột phải khô toại, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

1.2.2. 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.

Mất khối lượng do làm khô là sự giảm khối lượng của mẫu thử biểu thị bằng phần trăm (kl/kl) khi được làm khô trong điều kiện xác định ở mỗi chuyên luận. Phương pháp này dùng để xác định hàm lượng nước trong mẫu thử.

Cách tiến hành: Dùng dụng cụ sấy thủy tinh rộng miệng đáy bằng có nắp mài làm bình đựng mẫu thử, làm khô bì trong thời gian 30 phút rồi cân xác định khối lượng bì. Cân ngay vào bì này một lượng chính xác mẫu thử. Tiến hành làm khô trong điều kiện quy định của chuyên luận. Sau khi sấy phải làm nguội tới nhiệt độ phòng cân trong bình hút ẩm có silica gel rồi cân ngay.

Yêu cầu: Thuốc bột không được chứa hàm lượng nước quá 9,0%, trừ các chỉ dẫn khác.

1.2.3. 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).

Cách tiến hành: chọn cỡ rây theo chỉ dẫn của chuyên luận riêng (nếu chuyên luận riêng không quy định, cân lượng mẫu thử theo từng cỡ bột đã quy định sẵn. Cho vào rây thích hợp, lắc rây theo chiều ngang quay tròn ít nhất 20 phút (ít nhất 30 phút) tùy thuộc

cỡ bột và rây tới khi xong. Khi rây, tránh kéo dài thời gian vì sẽ làm tăng độ mịn của bột. Cân đúng số lượng còn lại ở trên rây và số thu được trong hộp hứng.

- Các cỡ bột được quy định dựa vào các số của rây.

- 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.

Người ta dùng những ký hiệu sau đây để quy định các cỡ bột:

+ Đối với 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

+ Đối với 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.

+ Đối với 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.

+ Đối với 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.

+ Đối với 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.

Bảng 5.1: Bảng quy định cỡ rây để xác định độ mịn của thuốc bột

Cỡ bột	Dùng 1 rây	Dùng 2 rây
Bột thô	1400	1400/ 355
Bột nửa thô	710	710/ 250
Bột nửa mịn	355	355/ 180
Bột mịn	180	180/ 125
Bột rất mịn	125	125/ 90

Quy định lượng mẫu thử dựa vào cỡ bột:

- 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.

Ví dụ: Kiểm tra độ mịn của thuốc bột uống Acetylcysteine 200mg. Dùng 2 rây 1400/355.

- Cách tiến hành thử:

✓ Đặt rây số 1400 lên trên rây số 355. Cân một lượng 30,576 gam bột thuốc Acetylcysteine 200mg dàn đều lên rây số 1400, tiến hành rây, rây ít nhất 20 phút, cân lượng bột còn lại trên rây 1400 là 0,117 gam bột thuốc, lượng bột qua rây (dưới rây) 355 là 6,477 gam.

✓ Vậy lượng bột thuốc qua rây 1400 là: $(30,576 - 0,117)/30,576 = 99,62\% > 95,0\%$.

✓ Vậy lượng bột thuốc qua rây 355 là: $6,477/30,576 = 21,16\% \leq 40\%$

- Kết quả: Vậy bột thuốc Acetylcysteine 200mg đạt về chỉ tiêu độ mịn.

1.2.4. Độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3).

Những thuốc bột không qui 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 dược 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.

- Với thuốc bột đa liều:

Cách tiến hành: 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.

Bảng 5.2: 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 1,50g và bằng 6,00 g	5
	Lớn hơn 6,00 g	3

Yêu cầu: 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 5.2*.

Nếu có 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 qui định.

- Với thuốc bột đơn liều:

Cân khối lượng của một gói bột. 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 gói là hiệu số giữa khối lượng gói và khối lượng vỏ gói. Tiến hành tương tự với 19 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Tính khối lượng trung bình của thuốc trong gói. Kết quả được đánh giá dựa vào *Bảng 5.3*.

Bảng 5.3: 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
Thuốc bột (đơn liều)	Nhỏ hơn 300 mg	10
	Bằng hoặc lớn hơn 300 mg	7,5
Thuốc bột để pha tiêm (đơn liều)	Lớn hơn 40 mg	10

Không được quá 2 viên có khối lượng chênh lệch quá độ lệch tính theo tỷ lệ phần trăm của khối lượng viên trung bình và không được có viên nào chênh lệch quá 2 lần tỉ lệ đó.

- Với thuốc bột 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 5.3*.

1.2.5. Định tính

Theo chuyên luận riêng

1.2.6. Định lượng

Theo chuyên luận riêng

Bảng 5.4: Giới hạn cho phép nồng độ, hàm lượng thuốc

Loại thuốc	Lượng hoạt chất ghi trên nhãn	Giới hạn cho phép (%)
Thuốc bột	Mọi hàm lượng	$\pm 10\%$

1.2.7. Độ đồng đều hàm lượng (*Phụ lục 11.2*).

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 dược chất đã đạt trong giới hạn qui định.

Thử 10 gói lần 1 nếu không đạt, thử lần 2 số lượng 20 gói

- Với thuốc bột không dùng pha tiêm
- Với thuốc bột pha tiêm

1.2.8. Giới hạn nhiễm khuẩn

Các thuốc bột có nguồn gốc dược liệu, nếu không có chỉ dẫn trong chuyên luận riêng, phải đáp ứng yêu cầu Thử giới hạn nhiễm khuẩn (*Phụ lục 13.6*).

2. THUỐC CỐM

2.1. 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 siro. 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...

2.2. Yêu cầu kỹ thuật

2.2.1. Hình thức

Thuốc cốm phải khô, đồng đều về kích thước hạt, không có hiện tượng hút ẩm, không bị mềm và biến màu.

2.2.2. Độ ẩm

Xác định nước trong các 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 cất với dung môi (*Phụ lục 12.13*). Các thuốc cốm có độ ẩm không quá 5,0%, trừ các chỉ dẫn khác.

2.2.3. Độ đồng đều khối lượng (*Phụ lục 11.3*)

Thuốc cốm không quy định thử độ đồng đều về hàm lượng thì phải thử độ đồng đều khối lượng.

2.2.4. Độ đồng đều hàm lượng (*Phụ lục 11.2*)

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.

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

2.2.5. Định tính

Theo chuyên luận riêng.

2.2.6. Định lượng

Theo chuyên luận riêng.

Bảng 5.5: Giới hạn cho phép nồng độ, hàm lượng thuốc

Loại thuốc	Lượng hoạt chất ghi trên nhãn	Giới hạn cho phép (%)
Thuốc cốm	Mọi hàm lượng	$\pm 10\%$

2.2.7. Độ rã

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.

2.2.7. Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo yêu cầu chung của thuốc cốm và theo chuyên luận riêng.

III. YÊU CẦU NGHIÊN CỨU

NHÓM 1:

1. Nêu các chỉ tiêu kiểm nghiệm thuốc bột và thuốc cốm.
2. So sánh sự giống và khác nhau của các chỉ tiêu chất lượng của hai dạng chế phẩm thuốc bột và thuốc cốm.

NHÓM 2:

Sử dụng ĐĐVN V trình bày cách xác định độ ẩm của thuốc bột, cốm.

NHÓM 3:

Sử dụng ĐĐVN V trình bày cách xác định độ mịn của thuốc bột, độ vụn nát của thuốc cốm.

NHÓM 4:

Sử dụng ĐĐVN V trình bày cách xác định độ đồng đều khối lượng của thuốc bột đơn liều. Dựa vào lý thuyết cho các kết quả ví dụ cụ thể để giải thích.

NHÓM 5:

Sử dụng ĐĐVN V trình bày cách xác định độ đồng đều khối lượng của thuốc bột đa liều. Dựa vào lý thuyết cho các kết quả ví dụ cụ thể để giải thích.

NHÓM 6:

Sử dụng ĐĐVN V trình bày cách xác định độ đồng đều hàm lượng của thuốc bột không pha tiêm. Dựa vào lý thuyết cho các kết quả ví dụ cụ thể để giải thích.

NHÓM 7:

Sử dụng ĐĐVN V trình bày cách xác định độ đồng đều hàm lượng của thuốc bột pha tiêm. Dựa vào lý thuyết cho các kết quả ví dụ cụ thể để giải thích.

NHÓM 8:

Sử dụng ĐĐVN V trình bày cách xác định giới hạn nhiễm khuẩn của thuốc bột.

BÀI 6. KIỂM NGHIỆM THUỐC VIÊN NÉN, VIÊN NANG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Xác định được các chỉ tiêu kiểm nghiệm và phương pháp thử thuốc viên nén, nang.

2. Kỹ năng

2.1. Phân biệt được các dạng thuốc viên nén, nang.

3. Thái độ

3.1. Có thái độ trung thực, thận trọng, tỉ mỉ, chính xác trong thực hành nghề

NỘI DUNG

I. KIỂM NGHIỆM THUỐC VIÊN NÉN

1. Định nghĩa

Viên nén là chế phẩm rắn dùng để uống, nuốt hoặc nhai, có thể hòa với nước trước khi uống hoặc ngâm trong miệng. Mỗi viên chứa một liều của một hay nhiều hoạt chất được điều chế bằng cách nén nhiều khối phân tử đồng đều của các chất.

Các khối hạt nhỏ này ngoài hoạt chất có cho thêm hoặc không cho thêm các tá dược (độn, rã, dính, trơn, bóng...), các chất làm thay đổi tác động của hoạt chất trong bộ máy tiêu hóa, các chất màu, các chất làm thơm đã qui định. Các chất trong thành phần của thuốc được kết hạt thông qua xát hạt (khô, hoặc ướt) hay có thể dập thẳng tùy theo từng chất cụ thể.

Các dạng viên nén dùng khác đường uống như: viên cấy, viên đặt vào các khoang tự nhiên của cơ thể, 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 kỹ thuật

2.1. Tính chất

Viên nén thường có các đặc tính sau:

Thể chất rắn. Có dạng thường là hình trụ dẹt, hai đáy phẳng hoặc cong, có thể khắc chữ, ký hiệu hoặc rãnh.

Yêu cầu chung là viên phải đủ rắn để bảo quản và sử dụng không bị vỡ, mẻ hoặc gãy khi vận chuyển. Màu sắc, mùi vị: tùy thuộc vào các tá dược có mặt (nhà sản xuất).

2.2. Độ đồng đều khối lượng (Uniformity of weight)

2.3. Độ cứng (Hardness)

2.4. Độ mài mòn (Friability)

2.5. Độ tan rã (Disintegration)

2.6. Độ hòa tan (Dissolution)

2.7. Độ đồng đều hàm lượng (Uniformity of content)

2.8. Định tính (Identification)

2.9. Định lượng (Assay)

2.10. Độ nhiễm khuẩn (Microbiological contamination)

3. Phương pháp thử

3.1. Tính chất

Bằng nhận xét cảm quan, bằng các dụng cụ đo: Thước đo chiều dài mm để xác định độ dày.

3.2. Độ đồng đều khối lượng (Weight variation): (Phụ lục 11.3 ĐĐVN V)

Cân 20 viên và tính khối lượng trung bình của viên. Cân riêng từng viên, so sánh với khối lượng viên trung bình.

Không được quá 2 viên có khối lượng chênh lệch quá độ lệch tính theo tỷ lệ phần trăm của khối lượng viên trung bình và không được có viên nào chênh lệch quá 2 lần tỉ lệ đó (phụ lục 8.3).

Bảng 9. 1. Giới hạn sai số khối lượng của thuốc viên nén

Khối lượng trung bình (m) của viên	Độ lệch %
Nhỏ hơn hoặc bằng 80mg	±10
Trên 80mg - bằng 250mg	±7,5
Lớn hơn 250mg	±5

Tiến hành thử nghiệm bằng cách sử dụng cân có độ nhạy 1mg hay 0,1mg.

Độ đồng đều khối lượng là chỉ tiêu đầu tiên cần phải thử nghiệm để xác định tính chất đồng đều của thuốc viên nén là dạng thuốc đã được phân liều theo qui định. Trong sản xuất có ý nghĩa quan trọng hơn là để kiểm tra sự hoạt động đồng nhất của các máy được sử dụng trong quá trình dập viên.

3.3. Độ cứng

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. Khi đặt viên vào trong nôi bao, viên phải chịu các va chạm thường xuyên liên tục.

Chỉ tiêu: 4kg. (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 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 vẽ:

Với máy đo độ cứng trước khi sử dụng phải được chuẩn định hai thông số sau:

- Lực nén
- Độ dài

Thông thường 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 tan rã. Nếu viên quá cứng sẽ không đảm bảo độ tan rã. Tùy theo chất lượng của từng loại viên mà qui định mức chỉ tiêu cụ thể về độ cứng Ex: độ cứng không được nhỏ hơn 4 kg, hay tính theo Newton.

3.4. Độ mài mòn

Mục đích của việc thử độ mài mòn:

- Đảm bảo độ bền của viên trong quá trình vận chuyển bao quản.
- Đảm bảo viên không bị mài mòn hoặc nứt 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 vẽ:

Cân 20 viên bất kỳ cho vào trống đựng của máy máy được vận hành với tốc độ 20 vòng/phút trong thời gian phút. 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:

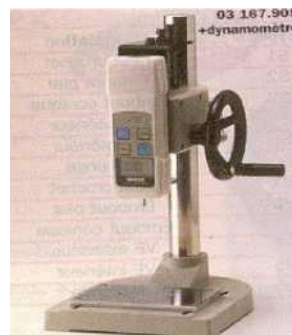
Độ mài mòn $M - M' / M \times 100\%$

Tùy theo tiêu chuẩn qui định độ mài mòn của viên không bao <1,5%, độ mài mòn của viên sau đó được 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 nội bao viên vận hành.



Hình 9.1. Máy thử độ mài mòn



Hình 9.2. Máy thử độ cứng

3.5. Độ tan rã

Thử độ tan rã là xác định xem viên nén có tan rã trong khoảng thời gian quy định hay không khi đặt các viên này vào trong môi trường và tiến hành trong những điều kiện thí nghiệm quy định (phụ lục 11.6).

Thử độ tan 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 tan 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 tan 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 qui ước đi qua cỡ rây 16-mesh.

Môi trường thử

- Thông thường là nước 37°C.
- Đặc biệt: dung dịch giống như dịch dạ dày.

Đánh giá kết quả

Việc thử được tiến hành với 6 viên phải đạt độ tan rã theo thời gian qui định là 15 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 tan rã Erweka hoặc dụng cụ tương tự có kích thước qui định. Viên nén và viên bao đã thử độ hòa tan thì không áp dụng thử độ rã. Đối với viên nhai không yêu cầu thử độ rã.



Hình 9.3. Máy thử độ tan rã



Hình 9.4. Máy thử độ hòa tan

3.6. Độ hòa tan

Dược điển một số nước hiện nay qui định phải thử độ giải phóng hoạt chất hay còn gọi là độ hòa tan đối với một số thuốc viên nhất định. Ví dụ: USP quy định độ giải phóng hoạt chất của viên nén Paracetamol trong khoảng thời gian 30' phải không được nhỏ hơn 80% so với nhãn ghi.

Nếu chỉ thử độ tan rã thì chưa đủ. Thuốc viên khi dùng uống, muốn cho chóng đạt hiệu lực trong cơ thể, thuốc phải tan rã sau khi uống và đồng thời hoạt chất phải được phóng thích ra khỏi các thành phần tá dược đã tham gia trong quá trình hình thành viên. Chỉ như vậy hoạt chất mới có thể thấm qua được thành dạ dày, thành ruột đi vào máu và phân bố nhanh trên cơ thể tác dụng nhanh trên các cơ quan thụ cảm (receptor) để thực hiện được hiệu dụng của thuốc. Trong bào chế có nhiều quá trình ảnh hưởng đến độ giải phóng hoạt chất đó là: tính thấm của dạng thuốc rắn, khả năng thâm nhập của môi trường hòa tan, quá trình phòng nở, sự tan rã, sự kết tụ,... do sử dụng các tá dược. Việc thêm các chất diện hoạt vào trong công thức thuốc có tác dụng làm cải thiện độ giải phóng hoạt chất. Trái lại sự có mặt của không khí trong môi trường hòa tan lại gây nên những bọt khí bị giữ trong khe kẽ của viên tác dụng như một rào chắn ở mặt phân cách làm khó khăn cho việc giải phóng (hòa tan) hoạt chất. Người ta đã chứng minh kích thước và cấu trúc tinh thể của hoạt chất có ảnh hưởng đến độ giải phóng hoạt chất nhưng lại không ảnh hưởng đến độ tan rã của chế phẩm. Độ hòa 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, chuyên luận tin vào độ hoà tan hơn là độ tan 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 là một đặc tính quan trọng của thuốc. 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.

Giống như thử độ tan rã, độ hoà tan cung cấp phương tiện kiểm tra đoan chắc rằng công thức thuốc đã cho có độ hoà tan giống như các lô ban đầu có tác dụng lâm sàng. Đây là qui trình kiểm tra *in vitro* để hạn chế các mẻ sản xuất khác nhau.

Trong sản xuất thuốc viên nén độ tan rã và độ hòa tan còn được coi là hai chỉ tiêu quan trọng trong việc đánh giá tính đồng nhất của các lô và các mẻ sản xuất của cùng một chế phẩm tại những thời điểm khác nhau của sản xuất.

Phương pháp thử

Việc thử độ hòa tan được tiến hành trên máy đo độ hòa tan (Dissolution tester) được mô tả chi tiết Phụ lục 11.4.

3.7. Định tính

- Viên phải cho các phản ứng đặc trưng của các thành phần hoạt chất có trong nó.
- Hoạt chất chiết từ viên phải cho các hằng số lý hóa (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 hóa của chất chuẩn.
- 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 Rf, màu sắc và kích thước với vết của mẫu chuẩn.

3.8. Định lượng

Trong từng chuyên luận Dược điển có qui định về hàm lượng hoạt chất có trong một viên tính theo khối lượng trung bình (Phụ lục 11.2).

Bảng 9.2. Giới hạn hàm lượng cho phép của thuốc viên nén, nang

Loại thuốc	Lượng ghi trên nhãn	Giới hạn cho phép (%)
Thuốc viên (nén, nang)	tới 50mg	± 10
	trên 50mg - 100mg	± 7,5
	trên 100mg	± 5

Nếu không ghi thì theo quy định của tiêu chuẩn cơ sở.

Ví dụ:

- Viên nén Vitamin C phải chứa 95,0% - 110% hàm lượng ghi trên nhãn (TCVN).
- Viên nén Vitamin PP (acid Nicotinic): phải chứa 95,0% - 105% hàm lượng ghi trên nhãn
- Viên nén Ampicilin (quy ra loại khan): phải chứa 95,0% - 105% hàm lượng ghi trên nhãn
- Viên nén Dexamethason phải chứa 90,0% - 110% hàm lượng ghi trên nhãn (TCVN).
- Viên nén Paracetamol 500mg (TCVN) phải chứa 90% - 110% hàm lượng ghi trên nhãn.

3.9. Độ đồng đều hàm lượng (Uniformity of content)

Phương pháp thử chỉ được tiến hành sau khi hàm lượng hoạt chất trong mẫu thử đã được xác định đạt yêu cầu trong giới hạn chấp nhận của hàm lượng theo nhãn. Viên nén có hàm lượng hoạt chất dưới 2mg hoặc dưới 2% (kl/kl) thì phải thử độ đồng đều hoạt chất.

Tiến hành định lượng từng viên, làm với 10 viên theo qui định của từng chuyên luận (nếu có) hoặc theo qui định chung cho viên nén

- Cách đánh giá kết quả:

- Thuốc kiểm tra đạt độ đồng đều về hàm lượng của từng viên đều ở trong khoảng 85% - 115% của giá trị trung bình. Khi độ đồng đều hàm lượng đạt thì không phải thử độ đồng đều khối lượng.
- Thuốc kiểm tra không đạt độ đồng đều về hàm lượng nếu có quá một viên có hàm lượng nằm ngoài khoảng 85% - 115% hoặc có bất kỳ một viên nào nằm ngoài khoảng

75% - 125% của giá trị trung bình.

- Trong trường hợp có một viên hàm lượng nằm ngoài khoảng 85% - 115% nhưng ở trong khoảng 75% - 125% thì thử lại với 20 viên bất kỳ khác. Kết quả đạt yêu cầu về độ đồng đều hàm lượng chỉ cho phép có một viên hàm lượng nằm ngoài khoảng 85% - 115% nhưng ở trong khoảng 75% - 125% so với 30 viên đã thử nghiệm.

4. Các dạng thuốc viên nén

Viên nén được chia thành:

(uncoated tablets) (effervescent tablets)

(enteric coated tablets) (tablets for use in the mouth) (modified release tablets)

- Viên nén không bao
- Viên nén sủi bọt
- Viên nén bao tan trong ruột
- Viên nén ngậm
- Viên nén nhả dần hoạt chất

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 hóa.

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 rất nhanh khi có mặt của nước và giải phóng CO₂. Chúng được dùng bằng cách hòa 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 tan rã tiến hành như sau:

Đặt một viên vào trong cốc có mỏ 250ml có chứa 200ml nước ở 150°C - 25°C, khi khí bốc lên chung quanh viên hay các mảnh ngừng lại, thì viên phải tan rã hoàn toàn hoặc hòa tan hay phân tán trong nước và phải không có sự tích tụ của các hạt. Lập lại thí nghiệm với 5 viên nữa. Nếu không có chỉ dẫn đặc biệt thì thời gian tan rã (sủi bọt) của từng viên 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, gôm, chất độn không hoạt tính và không tan, đường, chất dẻo, polyhydric alcohol, 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 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 tan rã: trừ viên dùng để nhai, nếu không có chỉ dẫn khác viên bao phim phải tan rã trong 30 phút và viên bao khác phải tan rã trong 60 phút.

Nếu có viên nào không rã thì thử lại với 6 viên khác, thay nước bằng dung dịch acid clohydric 0,1N. Chế phẩm đạt yêu cầu khi 6 viên đều rã hết.

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 acetate phtalate) 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 tan đã được tiến hành như sau (Phụ lục 11.7):

- Sử dụng máy đo độ tan đã.
- Dung dịch sử dụng lần thứ nhất là acid hydrochloric 0,1M 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 photphat có pH= 6,8 được thay vào HCl 0,1M và tiến hành chạy máy trong 60 phút. Tất cả các viên phải tan đã hết. Nếu có viên bị dính đĩa thì thử lại với 6 viên khác không dùng đĩa.

4.5. Viên ngậm

Viên ngậm thường là viên không bao. Viên 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 tuân theo các chỉ tiêu của viên nén.

4.6. Viên nén tan trong nước

Viên nén tan trong nước là viên nén không bao hòa tan trong nước. Dung dịch sau khi hòa tan phải trong suốt hoặc hơi đục nhẹ.

Độ đã

Viên nén phải đã trong vòng 3 phút, thử theo chuyên luận Phép thử độ đã của viên nén và viên nang (Phụ lục 11.6). Dùng nước ở 15 - 25°C, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén và theo chuyên luận riêng.

4.7. Viên nén phân tán trong nước

Viên nén phân tán trong nước là viên nén không bao, phân tán đồng đều trong nước tạo thành hỗn dịch đồng nhất.

Độ đã

Theo yêu cầu của mục Viên nén tan trong nước.

Độ đồng đều phân tán

Cho 2 viên vào 100 ml nước, khuấy cho đến khi hoàn toàn phân tán. Độ phân tán đạt yêu cầu khi cho dung dịch phân tán chảy qua hết lỗ mắt rây 710 pm.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén và theo chuyên luận riêng.

4.8. Viên nén phân tán trong miệng

Viên nén phân tán trong miệng là viên nén không bao, khi đặt vào miệng phải phân tán nhanh trước khi nuốt.

Độ đã

Viên nén phải đã trong 3 phút, thử theo chuyên luận Phép thử độ đã của viên nén và viên nang (Phụ lục 11.6).

Các yêu cầu kỹ thuật khác

Theo yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén và theo chuyên luận riêng.

4.9. Viên nhả dần 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.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Nêu các chỉ tiêu để kiểm nghiệm thuốc dạng viên nén?
2. Nêu phương pháp thử các chỉ tiêu của kiểm nghiệm viên nén?
3. Cho ví dụ viên nén bao phim và chỉ tiêu kiểm nghiệm?

II. KIỂM NGHIỆM THUỐC VIÊN NANG

1. Định nghĩa

Viên nang là một dạng chế phẩm uống có vỏ nang cứng hay mềm, có nhiều hình dạng và kích thước, chứa một hay nhiều loại hoạt chất.

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.

Vỏ nang được cấu tạo từ Gelatin, glycerol và một số các chất khác (Sorbitol, gôm Arabic, chất cản quang, chất màu, chất bảo quản,...). Trên bề mặt của vỏ nang có thể có in chữ hay ký hiệu riêng của nhà sản xuất. Các chất chứa bên trong có thể ở dạng bột rắn, bột nhão, hay lỏng. 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. Nhưng vỏ nang phải giải phóng hoạt chất chứa trong nó khi bị các dịch tiêu hóa tác động

2. Yêu cầu kỹ thuật

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: (Phụ lục 11.3. ĐĐVN V)

Tiến hành với 20 nang. Cân riêng từng nang (cả vỏ và thuốc). Sau đó, dốc hết hoạt chất ra có thể dùng bông gòn để lau cho thật sạch đối với nang cứng hoặc dùng ether hay một dung môi thích hợp khác để rửa nang cho sạch đối với nang mềm. Cân vỏ nang rỗng - Khối lượng của từng nang là hiệu của hai lần cân. Xác định khối lượng trung bình của nang. Mẫu thử đạt yêu cầu khi có không được quá 2 viên có khối lượng lệch quá độ lệch phần trăm của khối lượng trung bình và không có viên nào vượt quá 2 lần độ lệch đó, theo bảng dưới đây.

Bảng 9.3. Giới hạn sai số khối lượng của thuốc viên nang

Dạng bào chế	% chênh lệch so với khối lượng trung bình
Nang cứng nhỏ hơn 300mg	10
Nang mềm 300mg trở lên	7,5

2.3. Độ tan rã

Tiến hành thử độ tan rã tương tự như đối với viên nén. Nếu nang nổi lên thì dùng đĩa nhựa (c) đặt lên trên. Thời gian tan rã không quá 30 phút trừ trường hợp có chỉ dẫn riêng. Chất lỏng thử là nước cất. 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 hydrochloric 0,1N (TT) hoặc dịch dạ dày giả (TT).

2.4. Độ hòa tan: (Phụ Lục 11.4)

Các thuốc nang có yêu cầu thử độ hòa tan sẽ có qui định cụ thể trong chuyên luận riêng. Không yêu cầu thử độ tan rõ đối với thuốc nang đã thử độ hòa tan.

2.5. Định tính

Phần chứa trong nang phải cho các phản ứng hóa học đặc trưng của các thành phần hoạt chất chứa trong nang.

2.6. Định lượng

Tiến hành theo các chuyên luận, hàm lượng của từng hoạt chất có trong viên phải nằm trong giới hạn cho phép (Phụ lục 11.1).

Bảng 9.4. Giới hạn hàm lượng cho phép của thuốc viên nang, nén

Loại thuốc	Lượng ghi trên nhãn	Giới hạn cho phép (%)
Thuốc viên (nén, nang)	tới 50mg	± 10
	trên 50mg - 100mg	± 7,5
	trên 100mg	± 5

2.7. Độ đồng đều hàm lượng

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 2mg hoặc ít hơn 2% (khối lượng/khối lượng) so với khối lượng thuốc trong nang. Yêu cầu này không áp dụng đối với các nang chứa nhiều Vitamin và các nguyên tố vi lượng (phụ lục 11.2 ĐĐVN V).

Tiến hành định lượng từng nang theo chuyên luận với 10 nang. Tính hàm lượng trung bình và dựa vào kết quả thu được từ 10 nang.

Đánh giá kết quả:

- Thuốc kiểm tra đạt độ đồng đều về hàm lượng nếu không có quá 1 nang ở ngoài khoảng 85% - 115% của giá trị trung bình. Khi độ đồng đều hàm lượng đạt thì không phải thử độ đồng đều khối lượng.
- Thuốc kiểm tra không đạt độ đồng đều về hàm lượng nếu có quá 3 nang có hàm lượng nằm ngoài khoảng 85%-115% hoặc có bất kỳ một nang nào nằm ngoài khoảng 75% - 125% của giá trị trung bình.
- Trong trường hợp có 2 hoặc 3 nang hàm lượng nằm ngoài khoảng 85% - 115% nhưng ở trong khoảng 75% - 125% thì thử lại với 20 viên bất kỳ khác. Kết quả đạt yêu cầu về độ đồng đều hàm lượng chỉ cho phép có không quá 3 nang hàm lượng nằm ngoài khoảng 85% - 115% nhưng ở trong khoảng 75% - 125% so với 30 viên đã thử nghiệm.

Chỉ thử độ đồng đều hàm lượng khi chế phẩm đã đạt yêu cầu về định lượng.

Trong trường hợp đã thử yêu cầu về hàm lượng của tất cả các hoạt chất thì không cần thử độ đồng đều khối lượng.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Nêu các chỉ tiêu để kiểm nghiệm thuốc dạng viên nang.
2. Nêu phương pháp thử các chỉ tiêu để kiểm nghiệm thuốc dạng viên nang.
3. Cho một ví dụ về viên nang cứng và các chỉ tiêu kiểm nghiệm.

III. YÊU CẦU NGHIỆM CỨU

NHÓM 1:

1. Nêu các chỉ tiêu để kiểm nghiệm thuốc dạng viên nang, nén.
2. So sánh sự giống và khác nhau của các chỉ tiêu chất lượng của hai dạng chế phẩm nang, nén.

3. Cho một ví dụ về viên nang, nén và các chỉ tiêu kiểm nghiệm

NHÓM 2:

Sử dụng ĐĐVN V trình bày cách xác định độ đồng đều khối lượng của viên nén. Dựa vào lý thuyết cho các kết quả ví dụ cụ thể để giải thích.

NHÓM 3:

Sử dụng ĐĐVN V trình bày cách xác định độ đồng đều khối lượng của thuốc viên nang. Dựa vào lý thuyết cho các kết quả ví dụ cụ thể để giải thích.

NHÓM 4:

Sử dụng ĐĐVN V trình bày cách xác định độ đồng đều hàm lượng của viên nén. Dựa vào lý thuyết cho các kết quả ví dụ cụ thể để giải thích.

NHÓM 5:

Sử dụng ĐĐVN V trình bày cách xác định độ đồng đều hàm lượng của viên nang. Dựa vào lý thuyết cho các kết quả ví dụ cụ thể để giải thích.

NHÓM 6:

Kiểm nghiệm độ đồng đều khối lượng của viên nén Amoxillin 1g có các kết quả sau:

1. 1020 mg 2. 1050 mg 3. 1000 mg 4. 998 mg 5. 995 mg 6. 1010 mg
7. 1160 mg 8. 980 mg 9. 1050 mg 10. 1020 mg 11. 1010 mg 12. 992 mg
13. 1105 mg 14. 1020 mg 15. 980 mg 16. 895 mg 17. 990 mg 18. 969 mg
19. 1000mg 20. 998 mg

Vậy chế phẩm có đạt độ đồng đều khối lượng không?

NHÓM 7:

Kiểm nghiệm độ đồng đều hàm lượng của viên nén Loperamid 2 mg khối lượng 200 mg có các kết quả sau:

Lần 1

1. 1.25 mg 2. 1.50 mg 3. 1.30 mg 4. 0.998 mg 5. 0.995 mg 6. 1.01 mg
7. 1.16 mg 8. 2.80 mg 9. 2.50 mg 10. 2.20 mg

Lần 2

11. 2.10 mg 12. 2.2 mg 13. 2.5 mg 14. 2.20 mg 15. 2.9 mg 16. 2.89 mg
17. 2.990 mg 18. 2.969 mg 19. 2.1mg 20. 2.998 mg

Vậy chế phẩm có đạt độ đồng đều hàm lượng không?

NHÓM 8:

Kiểm nghiệm độ đồng đều hàm lượng của viên nang Loperamid 2 mg khối lượng 200 mg có các kết quả sau:

Lần 1

1. 1.25 mg 2. 1.50 mg 3. 1.30 mg 4. 0.998 mg 5. 0.995 mg 6. 1.01 mg
7. 1.16 mg 8. 2.80 mg 9. 2.50 mg 10. 2.20 mg

Lần 2

11. 2.10 mg 12. 2.2 mg 13. 2.5 mg 14. 2.20 mg 15. 2.9 mg 16. 2.89 mg
17. 2.990 mg 18. 2.969 mg 19. 2.1mg 20. 2.998 mg

Vậy chế phẩm có đạt độ đồng đều hàm lượng không?

BÀI 7: KIỂM NGHIỆM CÁC THUỐC DÙNG NGOÀI

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Xác định được các chỉ tiêu kiểm nghiệm cho từng dạng thuốc mỡ, thuốc kem.
- 1.2. Kể được vài ví dụ về thuốc mỡ, thuốc kem.

2. Kỹ năng

- 2.1. Giải thích và đánh giá được kết quả kiểm nghiệm đối với một mẫu kiểm nghiệm thành phẩm cụ thể của các dạng bào chế trên.

3. Thái độ

- 3.1. Có thái độ thận trọng, tỉ mỉ, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề

NỘI DUNG

ĐỊNH NGHĨA

Dạng thuốc có thể chất mềm, đồng nhất dùng để bôi lên da và niêm mạc nhằm gây tác dụng tại chỗ hoặc đưa dược chất thấm qua da và niêm mạc, làm trơn hoặc bảo vệ.

Thành phần của thuốc gồm một hay nhiều dược chất, dược hòa 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:

- Thuốc mỡ
- Bột nhào: Bột nhào bôi da là loại thuốc mỡ có chứa một tỷ lệ lớn các dược chất rắn không tan.
- Kem
- 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 interpolymer, methyl acrylat) và các chất vô cơ (magnesi - nhôm silicat).

A - THUỐC MỠ

1. Định nghĩa

Tùy theo cách phối hợp và sử dụng tá dược, thuốc mỡ được chia ra làm 3 loại:

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.

Thuốc mỡ thân nước

Thuốc mỡ thân nước có thể trộn lẫn với nước. Tá dược thường dung là polyethylene glycol (macrogol, carbowax).

Thuốc mỡ nhũ hóa thân nước

Thuốc mỡ nhũ hóa 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), tùy thuộc vào bản chất chất nhũ hóa có trong thành phần tá dược. Chất nhũ hóa cho nhũ tương N/D gồm: lanolin, este sorbitan (Span), monoglycerid và alcol béo. Chất nhũ hóa cho nhũ tương D/N gồm: Alcol béo sulfat, polysorbat (Tween), ether hoặc este của acid béo với polyethylene glycol.

2. Yêu cầu kỹ thuật

Thuốc mỡ phải đạt những yêu cầu sau: mịn, đồng nhất, không được 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.

2.1. Tính chất: Thở chất, màu sắc, mùi vị

2.2. Độ đồng nhất

Các hoạt chất phải được phân bố đều (Đối với thuốc mỡ bào chế theo kiểu phân tán). Lấy 4 đơn vị đóng gói, mỗi đơn vị khoảng 0,02g - 0,03g, trải chế phẩm lên 4 phiến kính, bên trên đặt một phiến kính. Đậy mỗi phiến kính bằng một phiến kính thứ hai và ép mạnh cho đến khi tạo thành một vết có đường kính khoảng 2 cm. Quan sát vết thu được bằng mắt thường (ở cách mắt khoảng 30 cm), ở 3 trong 4 tiêu bản không được 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 nhận thấy, không được vượt quá hai tiêu bản.

2.3. Độ đồng đều khối lượng: (Phụ lục 11.3 ĐĐVN V)

Xét trên 5 đơn vị giống như trường hợp của thuốc bột, thuốc cốm. Chế phẩm phải đạt độ chênh lệch khối lượng cho phép. Nếu có một đơn vị có khối lượng nằm ngoài giới hạn đó, tiến hành thử lại với 5 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 11.3.2. Giới hạn sai số khối lượng của thuốc mỡ

Khối lượng ghi trên nhãn - KLN- (gói, lọ) (g)	% chênh lệch so với KLN
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

Thử như sau: cân 10g thuốc mỡ trong một cốc thủy tinh có mỏ, thêm 50ml nước cất mới đun sôi để nguội, làm lạnh cho lớp tá dược đông lại, tách bỏ tá dược, gạn lấy lớp nước, đem đo pH theo TCVN 987-70 trang 487.

2.4. pH: Trong một số trường hợp có thể qui định thêm chỉ tiêu này.

2.5. Độ nhiễm khuẩn: Trong trường hợp các chế phẩm có ghi trong nhãn là đã được tiệt trùng, chế phẩm phải được bảo đảm độ vô khuẩn như quy định. Phụ lục 13.7 (Thử vô khuẩn).

2.6. Định tính

Chế phẩm phải có các phản ứng của tất cả các thành phần hoạt chất có trong chế phẩm.

2.7. Định lượng

Hàm lượng của các hoạt chất có trong chế phẩm phải nằm trong giới hạn quy định.

Bảng 11.2. Giới hạn sai số hàm lượng của thuốc mỡ, cao, xoa

Loại thuốc	Lượng ghi trên nhãn	Giới hạn cho phép (%)
------------	---------------------	-----------------------

THUỐC MỠ TRA MẮT

Là những chế phẩm thuốc mỡ dùng cho mắt, chứa một hoặc nhiều dược chất hòa tan hoặc phân tán trong tá dược, được xếp vào nhóm các chế phẩm vô khuẩn. Tá dược và dược chất dung cho thuốc mỡ tra mắt phải không bị phân hủy khi tiết khuẩn bằng nhiệt.

Ngoài yêu cầu của thuốc mỡ nói chung, thuốc mỡ tra mắt phải đạt những yêu cầu sau đây:

2.8. Các phân tử kim loại

Trừ trường hợp có chỉ dẫn riêng, lấy 10 túyp 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 phân tử lạ nhìn thấy được. Đậy các đĩa, đun nóng đến 80 -85⁰C 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 45⁰ so với mặt phẳng của bản soi. Quan sát và đếm các phân tử kim loại sáng bóng, lớn hơn 50µm ở bất kỳ kích thước nào. Không được có quá một túyp trong 10 ống thuốc đem thử chứa nhiều hơn 8 phân tử và không được quá 50 phân tử tìm thấy trong 10 túyp. Nếu chế phẩm không đạt ở lần thử thứ nhất thì làm lại lần thứ 2 với 20 ống thuốc khác. Mẫu thử được coi là đạt yêu cầu nếu không có quá 3 túyp chứa quá 8 phân tử trong mỗi ống và tổng số không quá 150 phân tử trong 30 túyp thử.

2.9. Giới hạn kích thước các phân 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 phân tử nào của thuốc có kích thước lớn hơn 75 µm.

3. Đồ đựng-Nhãn-Bảo quản

Thuốc mỡ thường được đựng trong các ống kim loại, sứ, thủy tinh hoặc chất dẻo không được ảnh hưởng tới chất lượng của 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.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ:

1. Trình bày tiêu chuẩn và kỹ thuật kiểm nghiệm chung của thuốc mỡ dùng ngoài
2. Trình bày tiêu chuẩn và kỹ thuật kiểm nghiệm chung của thuốc mỡ tra mắt

PHẦN B: THỰC HÀNH

BÀI 1. PHA DUNG DỊCH CHUẨN ĐỘ HCl 0,5N

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

Trình bày được quy trình pha dung dịch chuẩn độ HCl 0,5N

2. Kỹ năng

2.1. Thực hiện đúng quy trình pha chế dung dịch chuẩn độ HCl 0,5N

3. Thái độ

Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong báo cáo kết quả kiểm nghiệm.

NỘI DUNG

1. Quy trình

Bước	Cách thực hiện
Điều chế	Lấy 4,2 ml acid hydrocloric đậm đặc (TT) pha loãng với nước vừa đủ 100 ml.
Chuẩn độ	Cân chính xác khoảng 0,25 g chất chuẩn gốc natri carbonat hòa tan trong 25ml nước cất, thêm 2 giọt chỉ thị methyl da cam (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch HCl 0,5N vừa pha cho đến khi có màu hồng cam. Đun sôi 2 phút, để nguội, chuẩn độ đến màu hồng cam V1 = V2 =
Hệ số hiệu chỉnh	$K = \frac{a}{TV}$ <p>a: Lượng chất chuẩn độ gốc (g) T: Độ chuẩn lý thuyết của chất chuẩn độ gốc (0,0265g/ml) V: Thể tích chuẩn độ</p>
Hiệu chỉnh hệ số K	Thêm nước: $K > 1$ $V_{H_2O} = (K-1) * V_{đc}$ Thêm HCl: $K < 1$ $m_{HCl} = \frac{(1-K) * a * V_{đc}}{1000}$ Thực hiện lại bước chuẩn độ $K = 0,97 - 1,03$
Vệ sinh	Dụng cụ sạch sẽ, hóa chất ngăn nắp

2. Bảng kiểm

Bước	Cách thực hiện	YÊU CẦU	
		ĐẠT	KHÔNG
Điều chế	Lấy 4,2 ml acid hydrocloric đậm đặc (TT) pha loãng với nước vừa đủ 100 ml.	<ul style="list-style-type: none"> - Cho từ từ acid vào nước - Đảm bảo an toàn - Đứng thể tích pipet - Đứng vạch BDM 	
Chuẩn độ	Cân chính xác khoảng 0,25 g chất chuẩn gốc natri carbonat hòa tan trong 25ml nước cất, thêm 2 giọt chỉ thị methyl da cam (TT).	<ul style="list-style-type: none"> - Trên cân phân tích - Ghi nhật ký sử dụng - Vệ sinh cân 	
	Chuẩn độ bằng dung dịch HCl 0,5N vừa pha cho đến khi có màu hồng cam. Đun sôi 2 phút, để nguội, chuẩn độ đến màu hồng cam V1 = V2 =	<ul style="list-style-type: none"> - Màu hồng cam - Thể tích chênh lệch không quá 0,1ml 	
Hệ số hiệu chỉnh	$K = \frac{a}{TV}$		
	a: Lượng chất chuẩn độ gốc (g)		
	T: Độ chuẩn lý thuyết của chất chuẩn độ gốc (0,0265g/ml)		
	V: Thể tích chuẩn độ		
Hiệu chỉnh hệ số K	Thêm nước: $K > 1$ $V_{H_2O} = (K-1) \cdot V_{đc}$		
	Thêm HCl: $K < 1$ $m_{HCl} = \frac{(1-K) \cdot a \cdot V_{đc}}{1000}$		
	Thực hiện lại bước chuẩn độ		
	$K = 0,97 - 1,03$		
Vệ sinh	Dụng cụ sạch sẽ, hóa chất ngăn nắp	<ul style="list-style-type: none"> - Phòng sạch - Labo sạch - Dụng cụ, hóa chất đủ, đúng vị trí 	

BÀI 2: KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT SỬI HAPACOL 250 FLU

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng của chế phẩm Hapacol 250 Flu

2. Kỹ năng

2.1. Thực hiện đúng quy trình kiểm nghiệm chế phẩm Hapacol 250 Flu

2.2. Đánh giá được kết quả kiểm nghiệm so với tiêu chuẩn kỹ thuật quy định

3. Thái độ

Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong báo cáo kết quả kiểm nghiệm.

NỘI DUNG

A. Quy trình

Công thức cho 1 gói thuốc bột sủi bọt Hapacol 250 Flu

Paracetamol 250 mg

Clorpheniramin maleat 1,5 mg

Tá dược vđ 1,5g

I. YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM

1. Hình thức

Chế phẩm có dạng hạt nhỏ hay bột màu vàng, khô rời,

mùi thơm

2. Độ đồng đều khối lượng:

$1,5g \pm 7,5\%$ theo khối lượng trung bình của một gói

3. Độ tan

1,5g chế phẩm tan trong 200ml nước nóng

4. Định tính

Phải có phản ứng của paracetamol, clorpheniramin maleat

5. Định lượng

Hàm lượng qui định tính theo khối lượng trung bình thuốc trong gói:

Clorpheniramin maleat: $1,5mg \pm 15\%$ (1,275 mg - 1,725 mg)

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Hình thức:

Nhận xét bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu

cầu đã nêu

2. Độ đồng đều khối lượng

Cân khối lượng của 1 gói thuốc bột. 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 gói và khối lượng vỏ gói. Tiến hành tương tự với 19 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Tính khối lượng trung bình của thuốc trong gói.

Cách đánh giá: 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 sau và không được có đơn vị nào có khối lượng vượt gấp đôi giới hạn đó (phụ lục 11.3 - phương pháp

2)

<i>Dạng bào chế</i>	<i>Khối lượng trung bình (KLTB)</i>	<i>% chênh lệch so với KLTB</i>
Thuốc nang	Nhỏ hơn 300 mg	10
Thuốc bột (đơn liều)	Bằng hoặc lớn hơn 300mg	7,5
Thuốc cốm (không bao, đơn liều)		

3. Độ tan

Cho một lượng bột tương ứng với một liều vào cốc thủy tinh chứa 200 ml nước nóng khoảng 40°C, xuất hiện nhiều bọt khí bay ra. Thuốc bột sủi bọt để uống được coi là đã hết nếu hòa tan hoặc phân tán hết trong nước. Thử với 6 liều, chế phẩm đạt yêu cầu phép thử nếu mỗi liều đã tan trong vòng 5 phút

4. Định tính

4.1. Định tính paracetamol

Lắc kỹ 1/2 gói chế phẩm chiết với 10 ml aceton, lọc lấy dịch. Để dịch aceton bay hơi tới cạn. Hòa tan một ít cặn này trong 2 ml dung dịch acid HCl 10% đun sôi trên đèn cồn trong 3 phút, thêm 10 giọt nước, để nguội, thêm 1 giọt dung dịch Kali dicromat 5% xuất hiện màu tím.

4.2. Định tính Clorpheniramin maleat

- Dụng cụ và thuốc thử:
 - + Bản mỏng Silicagel F₂₅₄ có kích thước 3 x 10cm
 - + Dung môi khai triển: MeOH - acid acetic băng (22:1)
 - + Dung dịch mẫu thử: Lấy 1/2 gói bột chiết với 10 ml ethanol 96% trong cốc có mỏ, lắc kỹ, lọc vào một chén sứ, làm bay hơi dịch lọc còn khoảng 1 ml.
 - + Dung dịch đối chiếu: Cân 10 mg clorpheniramin maleat hòa tan với 10 ml ethanol 96%
- Cách tiến hành: Chấm mẫu thử và chấm đối chiếu trên bản mỏng. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới đèn UV 254, hoặc phun thuốc thử hiện màu Dragendorff, hoặc hơi iod. Mẫu thử và mẫu đối chiếu phải cho vết có cùng R_f và cùng màu.

5. Định lượng Clorpheniramin maleat

- Chuẩn bị dung dịch đối chiếu: cân chính xác 30mg clorpheniramin maleat chuẩn, cho vào bình định mức 100ml. Siêu âm để hòa tan hoàn toàn. Lấy 10 ml pha tiếp thành 100 ml. Thêm nước cất tới vạch, lắc để hòa tan.
- Chuẩn bị dung dịch thử: cân chính xác một lượng thuốc bột đã nghiền mịn tương ứng với 3 mg hoạt chất clorpheniramin maleat (Cân chính xác 2 lần khối lượng in trên nhãn). Cho vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml nước, lắc kỹ, thêm nước vừa đủ. Lọc qua giấy lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Dịch lọc còn lại được tiến hành theo bảng sau:

	<i>Bình thử 1</i> (ml)	<i>Bình chuẩn 2</i> (ml)	<i>Bình trắng</i> <i>3 (ml)</i>
Dung dịch đệm pH - 4,6	5	5	5
Dung dịch Heliantin 0,1% trong nước	1	1	1
Dung dịch thử	5	0	0
Dung dịch chuẩn	0	5	0
Nước cất	0	0	5
Cloroform	20	20	20

Lắc kỹ từng bình, để lắng hoàn toàn lấy dịch cloroform đo độ hấp thụ ở 420 nm

- Tính kết quả:

Hàm lượng clorpheniramin maleat (mg) có trong một gói, tính theo công thức:

$$= \frac{A_t \times a \times m}{A_c \times 10 \times p} \times C\%$$

Với:

At: mật độ quang của mẫu thử ở 420 nm

Ac: mật độ quang của mẫu chuẩn ở 420 nm

m: khối lượng thuốc trung bình trong 1 gói (g)

a: lượng cân của chất chuẩn (mg)

p: lượng cân của thuốc định lượng

(g) C%: hàm lượng chất chuẩn.

III. BÁO CÁO KẾT QUẢ

Theo phiếu kiểm nghiệm

B. Bảng kiểm

A. Quy trình (7đ)			
Chỉ tiêu	Cách thực hiện	YÊU CẦU	
		ĐẠT	KHÔNG
Tính chất	Dạng bột khô, tơi	Đúng	
1. Độ đồng đều khối lượng (2đ)	- Lấy 20 đơn vị	- Vỏ gói lau sạch bằng cồn - Cân phân tích sạch - ghi nhật ký sử dụng - Tính toán đúng	
	- Cân		
	- Xác định KLTB		
	- Xác định sai số $\pm 7,5\%$		
	- Xác định sai số $\pm 15\%$		
	- Xác định số đơn vị nằm ngoài sai số		
2. Định tính	Lắc kỹ 1/2 gói chế phẩm chiết với 10 ml	- Mẫu thử	

(0,5đ)	aceton, lọc lấy dịch. Để dịch aceton bay hơi tới cạn. Hòa tan một ít cặn này trong 2 ml dung dịch acid HCl 10% đun sôi trên đèn cồn trong 3 phút, thêm 10 giọt nước, để nguội, thêm 1 giọt dung dịch Kali dicromat 5% xuất hiện màu tím	và mẫu chuẩn màu sắc giống nhau	
3. Độ tan (0,5đ)	- Lấy 6 liều	Đúng nhiệt độ, thể tích	
	- Cho một lượng bột tương ứng với một liều vào cốc thủy tinh chứa 200 ml nước nóng khoảng 40°C , xuất hiện nhiều bọt khí bay ra.		
	- Xác định thời gian rã:		
	- Kết luận:		
4. Định tính bằng Sắc ký lớp mỏng (4đ)	- Chuẩn bị bản mỏng (2x5)	- Cắt đẹp, đúng kích thước, bản mỏng lớn được kẻ sẵn	
	- Chuẩn bị bình sắc ký (giấy lọc, Dung môi khai triển: MeOH - acid acetic băng (22:1))	- Đúng thể tích - Giấy lọc vừa bình sắc ký	
	- Chấm sắc ký	- Vết tròn đẹp, không quá mờ, bị kéo vết	
	- Triển khai sắc ký	- Đúng vạch	
	- Phát hiện vết bằng đèn UV	Đúng	
	Rf thử	Tính từ tâm	
	Rf chuẩn	Tính từ tâm	
B. Phiếu kiểm nghiệm (2 điểm)			
Vệ sinh	Dụng cụ đủ, đúng vị trí, sạch sẽ, hóa chất ngăn nắp		

BÀI 3: KIỂM NGHIỆM VIÊN NANG VITAMIN C

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng của chế phẩm Viên nang Vitamin C 500mg

2. Kỹ năng

2.1. Thực hiện đúng quy trình kiểm nghiệm chế phẩm Viên nang Vitamin C 500mg

2.2. Đánh giá được kết quả kiểm nghiệm so với tiêu chuẩn kỹ thuật quy định

3. Thái độ

Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong báo cáo kết quả kiểm nghiệm.

NỘI DUNG

I. YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM

1. Hình thức

Nang cứng, một đầu xanh một đầu đỏ, bên trong chứa thuốc bột màu trắng

2. **Độ đồng đều khối lượng:** $500\text{mg} \pm 7,5\%$ (phụ lục 11.3 phương pháp 2)

3. **Định tính:** phải có phản ứng định tính của acid ascorbic

4. **Độ rã:** Theo quy định ĐĐVN V

5. **Định lượng:** hàm lượng acid ascorbic từ 95% - 110% so với lượng ghi trên nhãn

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Hình thức

Nhận xét bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu

2. Độ đồng đều khối lượng (PL 11.3, ĐĐVN V)

- Cân khối lượng của 1 nang sau đó tháo rời 2 nửa vỏ nang, dùng bông lau sạch vỏ và cân khối lượng của vỏ. Khối lượng thuốc trong nang là hiệu số giữa khối lượng nang thuốc và vỏ nang.

- Tiến hành tương tự với 19 đơn vị khác lấy ngẫu nhiên và so sánh với bảng sau:

Dạng bào chế	Khối lượng ghi trên nhãn (KLTB)	% chênh lệch so với KLTB
Thuốc nang	Nhỏ hơn 300mg	10
	Bằng hoặc lớn hơn 300mg	7,5

* **Lưu ý:** không được có quá 2 đơn vị có khối lượng nằm ngoài giới hạn chênh lệch so với khối lượng trung bình quy định trong bảng trên và không được có đơn vị nào có khối lượng vượt gấp đôi giới hạn đó.

3. Định tính:

3.1. Phản ứng màu:

Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1g acid ascorbic, thêm 10ml nước, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc có phản ứng acid với giấy quỳ. Lấy 5ml dịch lọc thêm 0,5ml dung dịch bạc nitrat 2% xuất hiện tủa xám đen.

3.2. Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

- Dụng cụ và thuốc thử:

+ Bản mỏng Silicagel GF₂₅₄

+ Dung môi khai triển: Ethanol 96% : nước (120 : 20)

+ Dung dịch mẫu thử: Lấy 1 lượng chế phẩm tương ứng 0,05g acid ascorbic, thêm 10ml nước lã kỹ và lọc.

+ Dung dịch đối chiếu: Dung dịch acid ascorbic chuẩn 0,5%

- Cách tiến hành: Chấm riêng biệt trên bản mỏng dung dịch trên, triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 254nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử phải có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

4. Độ rã: Theo quy định ĐĐVN V

5. Định lượng

Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn, cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,1g acid ascorbic, thêm 30ml hỗn hợp nước đun sôi để nguội và acid acetic 1M (10 : 1), lã kỹ. Thêm 1ml dung dịch hồ tinh bột, định lượng bằng dung dịch iod 0,1N cho tới khi xuất hiện màu xanh lam bền vững.

Cách tính kết quả: 1 ml dung dịch iod 0,1N tương đương với 8,806 mg acid acetyl ascorbic

III. BÁO CÁO KẾT QUẢ

Theo phiếu kiểm nghiệm

A. Bảng kiểm

A. Quy trình (7đ)		Yêu cầu	
Chỉ tiêu	Cách thực hiện	Đạt	Không
1. Tính chất	Nang cứng, một đầu xanh một đầu đỏ, bên trong chứa thuốc bột màu trắng		
2. Độ đồng đều khối lượng (2đ)	- Lấy 20 đơn vị	- Vệ sinh cân, ghi NKSD - Tính đúng	
	- Cân		
	- Xác định KLTB		
	- Xác định sai số $\pm 7,5\%$		
	- Xác định sai số $\pm 15\%$		
	- Xác định số đơn vị nằm ngoài sai số		
3. Định tính (1đ)	3.1. Phản ứng màu: Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1g acid ascorbic, thêm 10ml nước, lã kỹ, lọc. Dịch lọc có phản ứng acid với giấy quỳ. Lấy 5ml dịch lọc thêm 0,5ml dung dịch bạc nitrat 2% xuất hiện tủa xám đen.		
4. Định tính bằng sắc ký lớp mỏng (4đ)	- Bước 1: Chuẩn bị bản mỏng	- Cắt đẹp, đúng kích thước, bản mỏng lớn	

		được kẻ sẵn	
	- Bước 2: Chuẩn bị bình sắc ký Ethanol 96% : nước (120 : 20)	- Đúng thể tích - Giấy lọc vừa bình sắc ký	
	- Bước 3: Chấm sắc ký	- Vết tròn đẹp, không quá mờ, bị kéo vết	
	- Bước 4: Triển khai sắc ký	- Đúng vạch	
	- Bước 5: Phát hiện vết bằng đèn UV	Đúng	
	Rf thử	Tính từ tâm	
	Rf chuẩn	Tính từ tâm	
5. Định lượng (4đ)	Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn, cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,1g acid ascorbic , thêm 30ml hỗn hợp nước đun sôi để nguội và acid acetic 1M (10 : 1), lắc kỹ. Thêm 2-3 giọt dung dịch hồ tinh bột, định lượng bằng dung dịch iod 0,1N cho tới khi xuất hiện màu xanh lam bền vững.	- Xác định đúng khối lượng cân - VS cân, ghi NKSD - Xác định đúng điểm kết thúc chuẩn độ	
	V1 = V2 =	- Không lệch quá 0,1ml	
	Hàm lượng thực tế	- Đúng	
	Hàm lượng lý thuyết	- Đúng	
	Hàm lượng C%	- Đúng	
B. Phiếu kiểm nghiệm (2 điểm)			
Vệ sinh	Dụng cụ sạch sẽ, hóa chất ngăn nắp, đúng vị trí, đủ số lượng		

BÀI 4: KIỂM NGHIỆM VIÊN BAO TAN TRONG RUỘT ASPIRIN PH8

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng của chế phẩm Aspirin pH 8

2. Kỹ năng

2.1. Thực hiện đúng quy trình kiểm nghiệm chế phẩm Aspirin pH 8

2.2. Đánh giá được kết quả kiểm nghiệm so với tiêu chuẩn kỹ thuật quy định

3. Thái độ

Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong báo cáo kết quả kiểm nghiệm.

NỘI DUNG

C. Quy trình

Giới thiệu công thức cho 1 viên:

Acid acetyl salicylic 500 mg

Tá dược vđ 1 viên

I. YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM

1. Hình thức

Viên nén bao phim, màu trắng, cạnh và thành viên lành lặn

2. **Độ đồng đều khối lượng:** 500mg ± 5% (phụ lục 11.3)

3. **Độ tan rã:** Đạt theo quy định của DDVN V (phụ lục 11.7)

4. **Định tính:** phải có phản ứng định tính của acid acetyl salicylic

5. **Định lượng:** hàm lượng acid salicylic từ 90% - 110% so với lượng ghi trên nhãn

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Hình thức

Nhận xét bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu

2. Độ đồng đều khối lượng (PL 11.3, DDVN IV)

- Cân riêng biệt 20 đơn vị (lấy ngẫu nhiên), tính khối lượng trung bình và so sánh với bảng sau:

Dạng bào chế	Khối lượng trung bình	% chênh lệch so với KLTB
Viên nén	≤ 80mg	10
Viên bao phim	> 80mg và nhỏ hơn 250mg	7,5
	Bằng hoặc lớn hơn 250mg	5

* **Lưu ý:** không được có quá 2 đơn vị có khối lượng nằm ngoài giới hạn chênh lệch so với khối lượng trung bình quy định trong bảng trên và không được có đơn vị nào có khối lượng vượt gấp đôi giới hạn đó.

3. Độ tan rã: thử theo DDVN V phụ lục 1.7

4. Định tính:

Đun sôi 0,3g bột viên trong 2 đến 3 phút với 10ml dung dịch natri hydroxyd 10%. Để nguội, thêm dung dịch acid sulfuric 10% cho đến khi thừa acid sẽ có tủa kết tinh và có

mùi acid acetic. Lọc lấy tủa, hòa tan tủa trong vài ml nước, thêm 2 giọt Sắt (III) clorid 0,5% sẽ có màu tím.

5. Định lượng

Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn, cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,5g acid salicylic, thêm 30ml dung dịch natri hydroxyd 0,5N đun sôi nhẹ trong 10 phút, rồi chuẩn độ lượng natri hydroxyd thừa bằng dung dịch acid hydroclorid 0,5N, dùng dung dịch đỏ phenol làm chỉ thị. Song song tiến hành một mẫu trắng như trên. Hiệu số giữa 2 lần chuẩn độ biểu thị lượng dung dịch natri hydroxyd 0,5N đã dùng để định lượng

Cách tính kết quả: 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,5N tương đương với 45,04 mg acid acetyl salicylic.

Công thức tính

$$\text{Hàm lượng} = (V_{\text{NaOH trắng}} - V_{\text{NaOH}}) \times 45,04 \times m_{\text{tt}}/m_{\text{lt}} \times K \quad (\text{mg})$$

III. BÁO CÁO KẾT QUẢ

Theo phiếu kiểm nghiệm

B. Bảng kiểm

A. Quy trình (7đ)			
Chỉ tiêu	Cách thực hiện	Yêu cầu	
		Đạt	Không
1. Tính chất	Viên nén bao phim, màu trắng, cạnh và thành viên lành lặn		
2. Độ đồng đều khối lượng (2đ)	- Lấy 20 đơn vị		
	- Cân		
	- Xác định KLTB		
	- Xác định sai số $\pm 5\%$		
	- Xác định sai số $\pm 10\%$		
	- Xác định số đơn vị nằm ngoài sai số		
3. Độ rã	Xác định thời gian rã bằng máy đo độ tan rã	- Sử dụng đúng quy trình - Cài đặt đúng thời gian,	

BÀI 5: KIỂM NGHIỆM THUỐC NHỎ MẮT NATRI CLORID 0,9%

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng của chế phẩm thuốc nhỏ mắt NaCl 0,9%

2. Kỹ năng

2.1. Thực hiện đúng quy trình kiểm nghiệm chế phẩm thuốc nhỏ mắt NaCl 0,9%

2.2. Đánh giá được kết quả kiểm nghiệm so với tiêu chuẩn kỹ thuật quy định

3. Thái độ

Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong báo cáo kết quả kiểm nghiệm.

NỘI DUNG

A. Quy trình

I. YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM

1. Tính chất

Dung dịch không màu, vị mặn

2. Xác định độ trong:

Chế phẩm 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, ĐDVN IV)

3. Độ đồng đều thể tích: + 10% so với thể tích ghi trên nhãn

4. pH: từ 6,0 - 8,0 (Phụ lục 6.2)

5. Định tính:

6. Định lượng: Hàm lượng Natri clorid (NaCl) từ 90% đến 110% so với lượng ghi trên nhãn

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Tính chất:

Nhận xét bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu

2. Xác định độ trong: Thực hiện với 20 đơn vị

- Cho thuốc nhỏ mắt vào các ống nghiệm có nắp đậy kín. Lắc nhẹ hay lộn đi lộn lại 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.

- Cách 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 1 đơn vị trong 40 đơn vị đem thử có tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường.

3. Độ đồng đều thể tích: thực hiện với 5 đơn vị

- Xác định thể tích thuốc nhỏ mắt trong từng chai bằng bơm tiêm chuẩn hoặc bằng ống đong chuẩn, sạch, khô, có độ chính xác phù hợp. Thể tích mỗi chai phải nằm trong giới hạn cho phép theo bảng sau

<i>Dạng bào chế</i>	<i>Thể tích ghi trên nhãn (ml)</i>	Giới hạn cho phép (% chênh lệch)
Thuốc nhỏ mắt	Mọi thể tích	+ 10

4. pH: từ 6,0 - 8,0

- Hiệu chỉnh máy:

- + Nhúng điện cực vào dung dịch chuẩn 1: hiệu chỉnh máy cho đúng với trị số pH của dung dịch
- + Nhúng điện cực vào dung dịch chuẩn 2: hiệu chỉnh thang đo
- + Nhúng điện cực vào chế phẩm: đọc kết quả pH trên màn hình

5. Định tính

5.1. Xác định ion Natri

- Lấy 1 giọt dung dịch chế phẩm đưa vào ngọn lửa không màu, ngọn lửa sẽ nhuộm thành màu vàng

5.2. Xác định ion Clorid

- Lấy 2 ml chế phẩm, acid hóa bằng acid nitric 2M, thêm 0,4ml dung dịch bạc nitrat 2%. Lắc đều và để yên, có tua màu trắng lờn nhón tạo thành. Lọc lấy tua, rửa tua 3 lần, mỗi lần với 1 ml nước, phân tán tua trong 2 ml nước và thêm 1,5 ml dung dịch amoniac 10M, tua tan dễ dàng.

- Lấy một lượng chế phẩm tương ứng với 10 - 20mg ion clorid, thêm 1ml Kali permanganat 5% và 1ml acid sulfuric đun nóng sẽ giải phóng khí clo có mùi đặc biệt làm xanh giấy tẩm hồ tinh bột có kali iodid đã thấm nước.

6. Định lượng

Pha loãng chế phẩm ra 10 lần.

Lấy chính xác 2 ml, cho vào bình nón 100ml, thêm 3 giọt dung dịch Kali cromat làm chỉ thị. Định lượng bằng dung dịch bạc nitrat 0,01N cho đến khi có tua màu hồng. Kết quả: 1ml dung dịch bạc nitrat 0,01N tương đương với 5,844mg NaCl.

III. BÁO CÁO KẾT QUẢ: Theo phiếu kiểm nghiệm

B. Bảng kiểm

A. Quy trình (7đ)			
Chỉ tiêu	Cách thực hiện	Đạt	Không
1. Tính chất	Dung dịch không màu vị mặn		
2. pH	6-8		
3. Độ trong (0,5đ)	- Lấy 20 đơn vị		
	- Cho thuốc nhỏ mắt vào các ống nghiệm có nắp đậy kín. Lắc nhẹ hay lộn đi lộn lại 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.		
	-Xác định số đơn vị không đạt		
4. Độ đồng đều thể tích (0,5đ)	- Lấy 5 đơn vị		
	- Xác định đúng thể tích trong lọ		
	- Xác định số đơn vị nằm ngoài giới hạn cho phép		
5. Định tính	- Lấy 1 ml chế phẩm, acid hóa bằng acid nitric 2M, thêm 0,2ml dung dịch bạc nitrat 2%. Lắc đều	- Lọc tua	

BÀI 6: KIỂM NGHIỆM DẦU MÙ U

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng của chế phẩm Dầu mù u

2. Kỹ năng

2.1. Thực hiện đúng quy trình kiểm nghiệm chế phẩm Dầu mù u

2.2. Đánh giá được kết quả kiểm nghiệm so với tiêu chuẩn kỹ thuật quy định

3. Thái độ

Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong báo cáo kết quả kiểm nghiệm.

NỘI DUNG

A. Quy trình

Dầu ép từ hạt của cây Mù u (*Calophyllum inophyllum* L.) họ Bứa (Clusiaceae) đã được tinh chế loại bỏ phần “nhựa”

I. YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM

1. Tính chất

Dầu lỏng sánh, màu vàng tới vàng đậm, mùi thơm hắc đặc trưng

2. Tỷ trọng tương đối: 0,9135 đến 0,9155 (Phụ lục 6.5)

3. Chỉ số acid: 1-10.

4. Chỉ số xà phòng: 218-228

5. Định tính: Không được quá 0,2%

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Tính chất:

Nhận xét bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu

2. Tỷ trọng tương đối: (Phụ lục 6.5, phương pháp dùng picnomet).

Cân chính xác picnomet rộng, khô và sạch. Đổ vào picnomet mẫu thử đã điều chỉnh nhiệt độ thấp hơn 20 °C, chú ý không để có bọt khí. Giữ picnomet ở nhiệt độ 20 °C trong khoảng 30 phút. Dùng một băng giấy lọc để thấm hết chất lỏng thừa trên vạch mức, làm khô mặt ngoài của picnomet, cân rồi tính khối lượng chất lỏng chứa trong picnomet. Tiếp đó đổ mẫu thử đi, rửa sạch picnomet, làm khô bằng cách tráng ethanol rồi tráng aceton, thổi không khí nén hoặc không khí nóng đuổi hết hơi aceton, sau đó xác định khối lượng nước cất chứa trong picnomet ở nhiệt độ 20 °C như làm với mẫu thử. Tỷ số giữa khối lượng mẫu thử và khối lượng nước cất thu được là tỷ trọng cần xác định.

Phương pháp này cho kết quả với 4 chữ số lẻ thập phân.

3. Chỉ số acid

Chỉ số acid là số miligam kali hydroxyd cần thiết để trung hòa các acid tự do chứa trong 1 gam chế phẩm.

Cách xác định: cân chính xác khoảng 10 g chế phẩm, thêm 50 ml hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và ether (TT) đã được trung hòa trước với dung dịch kali hydroxyd 0,1 N (CD), dùng 0,5 ml dung dịch phenolphthalein (TT1) làm chỉ thị. Lắc để chế phẩm tan hoàn toàn. Nếu chế phẩm khó tan, có thể đun hồi lưu trên cách thủy. Chuẩn độ bằng dung dịch kali hydroxyd 0,1 N (CD), lắc liên tục cho đến khi xuất hiện màu hồng bền vững trong 15 giây.

2. Định tính

A. Lấy 0,5 ml dầu, thêm vào 2 ml ether ethylic (TT), lắc đều cho tan. Thêm 2 ml ethanol 95 % (TT) lắc đều cho tan. Chia đều dung dịch vào 2 ống nghiệm.

Ống 1: Thêm 2 giọt đến 3 giọt *dung dịch sắt III clorid 5 % trong ethanol (TT)*, lắc đều, dung dịch có màu xanh dương đậm.

Ống 2: Thêm 0,5 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,5 N trong ethanol (TT)*, lắc đều, thêm vài giọt *thuốc thử diazo (TT)*. Dung dịch có màu đỏ cam. B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Benzen - ethyl acetat (8 : 2)

Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g dầu trong 0,5 ml ether ethylic (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,1 g dầu Mùi u chuẩn trong 0,5 ml ether ethylic (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng khoảng 10 µl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm đến 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, phun lên bản mỏng *dung dịch vanilin - sulfuric (TT)*. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong khoảng 5 phút. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu và giá trị R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.

B. Bảng kiểm

A. Quy trình (7đ)			
Chỉ tiêu	Cách thực hiện	Đạt	Không
1. Tính chất	Dầu lỏng sánh, màu vàng tới vàng đậm, mùi thơm hắc đặc trưng		
2. Tỷ trọng tương đối (2đ)	- Cân chính xác picnomet rộng, khô và sạch		
	- Đổ vào picnomet mẫu thử đã điều chỉnh nhiệt độ thấp hơn 20 °C, chú ý không để có bọt khí		
	- Giữ picnomet ở nhiệt độ 20 °C trong khoảng 30 phút, thấm hết chất lỏng thừa		
	- Cân rồi tính khối lượng chất lỏng chứa trong picnomet		
	- xác định khối lượng nước cất		
	- Tính tỉ trọng		
	- Cân chính xác picnomet rộng, khô và sạch		
3. Định tính màu (1đ)	A. Lấy 0,5 ml dầu, thêm vào 2 ml <i>ether ethylic (TT)</i> , lắc đều cho tan. Thêm 2 ml <i>ethanol 95 % (TT)</i> lắc đều cho tan. Chia đều dung dịch vào 2 ống nghiệm. Ống 1: Thêm 2 giọt đến 3 giọt <i>dung dịch sắt III clorid 5 % trong ethanol (TT)</i> , lắc đều, dung dịch có màu xanh dương đậm. Ống 2: Thêm 0,5 ml <i>dung dịch kali</i>		

	<i>hydroxyd 0,5 N trong ethanol (TT)</i> , lắc đều, thêm vài giọt <i>thuốc thử diazo (TT)</i> . Dung dịch có màu đỏ cam.		
3. Định tính sắc ký lớp mỏng (4đ)	- Bước 1: Chuẩn bị bản mỏng	- Cắt đẹp, đúng kích thước, bản mỏng lớn được kẻ sẵn	
	- Bước 2: Chuẩn bị bình sắc ký <i>Benzen - ethyl acetat (8 : 2)</i>	- Đung thể tích - Giấy lọc vừa bình sắc ký	
	- Bước 3: Chấm sắc ký	- Vết tròn đẹp, không quá mờ, bị kéo vết	
	- Bước 4: Triển khai sắc ký	- Đung vạch	
	- Bước 5: Phát hiện vết bằng đèn UV	Đúng	
	Rf thử	Tính từ tâm	
	Rf chuẩn	Tính từ tâm	
4. Chỉ số acid (4đ)	Cách xác định: cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm, thêm 5 ml hỗn hợp đồng thể tích <i>ethanol 96 % (TT)</i> và <i>ether (TT)</i> đã được trung hòa trước với <i>dung dịch kali hydroxyd 0,1 N (CD)</i> , dùng 0,5 ml <i>dung dịch phenolphthalein (TT₁)</i> làm chỉ thị. Lắc để chế phẩm tan hoàn toàn. Nếu chế phẩm khó tan, có thể đun hồi lưu trên cách thủy. Chuẩn độ bằng <i>dung dịch kali hydroxyd 0,1 N (CD)</i> , lắc liên tục cho đến khi xuất hiện màu hồng bền vững trong 15 giây.		
	V1=..... V2=.....		
Chỉ số acid	Chỉ số acid		
B. Phiếu Kiểm nghiệm (2đ)			
Vệ sinh	Dụng cụ sạch sẽ, hóa chất ngăn nắp		

