



**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: TRUNG CẤP

*Ban hành kèm theo Quyết định số: 63F/QĐ- ngày 26 tháng 03 năm 2020
của Hiệu trưởng Trường Cao đẳng Y tế Bạc Liêu*

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 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 hai. Môn học gồm 4 đơn vị học trình 45 giờ lý thuyết và 30 giờ thực hành, học phần lý thuyết gồm 12 bài học chia thành 3 phần: - Phần 1 từ bài 1 đến bài 4: Nghiệp vụ công tác kiểm nghiệm thuốc giới thiệu về nghiệp vụ công tác kiểm nghiệm thuốc. - Phần 2 từ bài 5: Các phương pháp đánh giá chất lượng thuốc. - Phần 3 từ bài 6 đến bài 11: 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 5 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... Nội dung của giáo trình bao gồm các bài sau:

A. PHẦN LÝ THUYẾT

BÀI 1: HỆ THỐNG KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG THUỐC	21
BÀI 2: CÔNG TÁC KIỂM NGHIỆM THUỐC VÀ MỸ PHẨM	30
BÀI 3: CÔNG TÁC TIÊU CHUẨN VÀ DƯỢC ĐIỂN.....	42
BÀI 4: CHẤT ĐỐI CHIẾU VÀ DUNG DỊCH CHUẨN DÙNG	54
TRONG KIỂM NGHIỆM	54
BÀI 5: CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH HÓA LÝ.....	59
BÀI 6: KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT, THUỐC CÓM	76
BÀI 7. KIỂM NGHIỆM THUỐC VIÊN NÉN, VIÊN NANG	81
BÀI 8: KIỂM NGHIỆM THUỐC DẠNG LÔNG.....	89
BÀI 9: KIỂM NGHIỆM THUỐC MỀM DÙNG TRÊN DA.....	93
VÀ NIÊM MẠC	93
BÀI 10: KIỂM NGHIỆM THUỐC ĐÔNG DƯỢC	96
Bài 11: XÁC ĐỊNH GIỚI HẠN CÁC TẠP CHẤT	103
TRONG THUỐC VÀ TRONG DƯỢC LIỆU	103

B. PHẦN THỰC HÀNH

BÀI 1: KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT SỮI HAPACOL 250 FLU VÀ BỘT NATRI HYDROCARBONAT	111
BÀI 2: KIỂM NGHIỆM VIÊN BAO TAN TRONG RUỘT ASPIRIN PH8	117
BÀI 3: KIỂM NGHIỆM VIÊN NANG VITAMIN C	4
BÀI 4: KIỂM NGHIỆM DUNG DỊCH OXY GIÀ 3%	8
BÀI 5: KIỂM NGHIỆM DẦU MÙ U	111

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 03 năm 2020

Tham gia biên soạn

ThS. Nguyễn Lê Tuyết Dung

ThS. Trần Thị Mỹ Thanh

Tên môn học : **KIỂM NGHIỆM THUỐC VÀ MỸ PHẨM**
Mã môn học : **D.t.18**
Thời gian thực hiện môn học : 75 giờ (Lý thuyết: 42 giờ; Thực hành, thí nghiệm, thảo luận, bài tập: 29 giờ; Kiểm tra: 04 giờ).

I. Vị trí, tính chất môn học:

- **Vị trí:** môn học Kiểm nghiệm thuốc và mỹ phẩm được bố trí sau khi học sinh học xong các môn học Hóa phân tích, Dược Liệu, Bào chế.
- **Tính chất:** Môn học này cung cấp cho học sinh 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 học sinh vận dụng vào công tác thực tế sau này; kỹ năng trong kiểm nghiệm một số chế phẩm thuốc đang lưu hành trên thị trường.

II. Mục tiêu môn học:

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được hệ thống quản lý chất lượng thuốc tại Việt Nam
- 1.2. Trình bày đủ và đúng các phép thử hóa-lý được áp dụng trong kiểm nghiệm thuốc.

2. Kỹ năng

- 2.1. Vận dụng kiến thức đã học để lập kế hoạch lấy mẫu, kiểm tra hoặc giám sát
- 2.2. Vận dụng các phép thử hóa-lý để kiểm nghiệm một số chế phẩm thuốc.

3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm

Có khả năng làm việc độc lập hoặc theo nhóm dưới sự hướng dẫn của giáo viên. Tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong hoạt động nghề nghiệp.

III. Nội dung môn học

1. Nội dung tổng quát và phân bổ thời gian

TT	Tên bài trong môn học	Thời gian (giờ)			
		TS	LT	TH	Kiểm tra
1	Hệ thống kiểm tra chất lượng thuốc	2	2	0	
2	Công tác kiểm nghiệm thuốc và mỹ phẩm	4	4	0	
3	Công tác tiêu chuẩn và dược điển	4	4	0	
4	Chất đối chiếu và dung dịch chuẩn dùng trong kiểm nghiệm	4	3	0	1
5	Các phương pháp phân tích hóa lý	12	11	0	1
6	Xác định giới hạn các tạp chất trong thuốc và trong dược liệu	2	2	0	
7	Kiểm nghiệm thuốc bột, thuốc cốm	12	4	10	
8	Kiểm nghiệm viên nén, viên nang	16	4	10	1

TT	Tên bài trong môn học	Thời gian (giờ)			
		TS	LT	TH	Kiểm tra
9	Kiểm nghiệm các dạng thuốc lỏng: tiêm, siro, tra mắt, nhỏ mũi,...	10	3	5	
10	Kiểm nghiệm thuốc mỡ, thuốc kem,...	4	2	2	
11	Kiểm nghiệm thuốc Đông dược, dược liệu	4	2	2	1
12	Kiểm nghiệm vi sinh vật	1	1	0	
Cộng		75	42	29	4

2. Nội dung chi tiết

2.1. Phần lý thuyết

BÀI 1: HỆ THỐNG KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG THUỐC

Thời gian: 02 giờ

Mục tiêu

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được một số khái niệm liên quan đến thuốc và kiểm tra chất lượng thuốc.
- 1.2. Phân biệt được thuốc, thuốc kém chất lượng, thuốc giả.
- 1.3. Trình bày được các yêu cầu về quản lý chất lượng thuốc trong sản xuất, pha chế, lưu hành và sử dụng.
- 1.4. Trình bày được sơ đồ hệ thống kiểm nghiệm thuốc.
- 1.5. Trình bày được hệ thống và nội dung kiểm tra chất lượng thuốc.
- 1.6. Trình bày được trách nhiệm của cơ quan quản lý nhà nước về chất lượng thuốc.

2. Thái độ

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

NỘI DUNG

1. Một số khái niệm:

2. Quản lý, kiểm tra chất lượng thuốc trong sản xuất, pha chế, lưu hành và sử dụng:

- 2.1. Quản lý chất lượng thuốc của cơ sở sản xuất, pha chế thuốc:
- 2.2. Quản lý chất lượng thuốc của cơ sở xuất khẩu, nhập khẩu, bán buôn, bán lẻ, tồn trữ bảo quản, vận chuyển, sử dụng thuốc:
- 2.3. Kiểm tra chất lượng thuốc tại cơ sở kinh doanh thuốc
- 2.4. Nội dung kiểm tra chất lượng thuốc của các cơ sở kinh doanh thuốc

3. Hệ thống kiểm nghiệm thuốc và hoạt động kiểm nghiệm

- 3.1. Hệ thống kiểm nghiệm thuốc
- 3.2. Bảo đảm chất lượng tại các cơ sở kiểm nghiệm thuốc
- 3.3. Hoạt động của cơ sở kiểm nghiệm thuốc

4. Kiểm tra, thanh tra nhà nước về chất lượng thuốc

4.1. Kiểm tra nhà nước về chất lượng thuốc

4.2. Nội dung kiểm tra chất lượng của cơ quan kiểm tra chất lượng thuốc

5. Trách nhiệm của cơ quan quản lý nhà nước về chất lượng thuốc:

5.1. Trách nhiệm của cơ quan quản lý nhà nước về chất lượng thuốc ở Trung ương

5.2. Trách nhiệm của cơ quan quản lý nhà nước về chất lượng thuốc ở địa phương

BÀI 2: CÔNG TÁC KIỂM NGHIỆM THUỐC VÀ MỸ PHẨM

Thời gian: 04 giờ

Mục tiêu

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được một số quy định về công tác kiểm nghiệm thuốc theo Luật Dược.

1.2. Trình bày được các quy định về lấy mẫu trong kiểm nghiệm.

1.3. Trình bày được các bước kiểm nghiệm và trả lời kiểm nghiệm.

2. Kỹ năng

2.1. Vận dụng kiến thức đã học viết được quy trình lấy mẫu trong một số trường hợp cụ thể

2.2. Vận dụng kiến thức đã học viết đúng phiếu kiểm nghiệm trong một số trường hợp 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

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

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

2.1. Lấy mẫu kiểm nghiệm

2.2. Tiến hành kiểm nghiệm

2.3. Viết phiếu trả lời

BÀI 3: CÔNG TÁC TIÊU CHUẨN VÀ DƯỢC ĐIỂN

Thời gian: 04 giờ

Mục tiêu

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

- 1. Giới thiệu tiêu chuẩn chất lượng về thuốc**
- 2. Biên soạn Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc, ban hành áp dụng Dược điển Việt Nam**
- 3. Giới thiệu Dược Điển Việt Nam**
 - 3.1. Định nghĩa
 - 3.2. Mục tiêu
 - 3.3. Ý nghĩa
 - 3.4. Nội dung của ĐĐVN IV
- 4. Quy định về việc áp dụng Dược điển Việt Nam**
- 5. Xây dựng, công bố tiêu chuẩn chất lượng của thuốc lưu hành**
- 6. Xây dựng, ban hành tiêu chuẩn cơ sở các thuốc pha chế**
 - 6.1. Yêu cầu kỹ thuật.
 - 6.2. Phương pháp thử
 - 6.3. Đóng gói - Bảo quản - Hạn dùng.
- 7. Áp dụng tiêu chuẩn**
 - 7.1. Ý nghĩa:
 - 7.2. Tiến hành áp dụng tiêu chuẩn:
 - 7.3. Sửa đổi tiêu chuẩn:
- 8. Kiểm tra áp dụng tiêu chuẩn**
 - 8.1. Mục đích
 - 8.2. Nội dung
 - 8.3. Hình thức kiểm tra

BÀI 4: CHẤT ĐỐI CHIẾU VÀ DUNG DỊCH CHUẨN DÙNG TRONG KIỂM NGHIỆM

Thời gian: 03 giờ

Mục tiêu

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:

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

2. Các chất đối chiếu

3. Các dung dịch mẫu

3.1. Dung dịch amoni mẫu 100 phần triệu NH_4

3.2. Dung dịch arsen mẫu 1000 phần triệu As

3.3. Dung dịch calci mẫu 1000 phần triệu Ca

3.4. Dung dịch chì mẫu 1000 phần triệu Pb

3.5. Dung dịch clorid mẫu 500 phần triệu Cl

3.6. Dung dịch kali mẫu 2000 phần triệu K

3.7. Dung dịch phosphat mẫu 500 phần triệu PO_4

3.8. Dung dịch sắt mẫu 1000 phần triệu Fe

3.9. Dung dịch sulfat mẫu 1000 phần triệu SO_4

4. Hóa chất-thuốc thử-chỉ thị

4.1. Hóa chất

4.2. Thuốc thử

BÀI 5: CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH HÓA LÝ

Thời gian: 11 giờ

I. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH QUANG PHỔ UV -VIS

Mục tiêu

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được các phương pháp phân tích quang học

1.2. Trình bày được bản chất của ánh sáng

1.3. Trình bày được Nguyên lý phân vùng sóng điện từ

1.4. Trình bày định luật Lambert-Beer

1.5. Trình bày được ứng dụng của định luật Lambert-Beer

2. **Kỹ năng:** Tính toán được các kết quả định lượng bằng phương pháp phân tích quang học

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. Bản chất của ánh sáng

1.1. Tính chất sóng

1.2. Tính chất hạt

1.3. Các đại lượng đặc trưng

2. Định nghĩa – Nguyên tắc

3. Phân vùng sóng điện từ

4. Cơ sở lý thuyết

4.1. Định luật hấp thụ bức xạ Lambert - Beer

4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến độ hấp thụ

5. Máy quang phổ tử ngoại

6. Ứng dụng

II. PHƯƠNG PHÁP ĐIỆN HÓA ỨNG DỤNG TRONG KIỂM NGHIỆM - PHÉP ĐO

pH

Mục tiêu

1. Kiến thức

1.1. Hệ thống hoá lại các kiến thức đã học về các phương pháp điện hoá thường dùng trong kiểm nghiệm

2. **Kỹ năng:** Biết cách áp dụng các phương pháp vào trong công tác kiểm nghiệm một số nguyên liệu và chế phẩm dược

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. Mở đầu

2. Những khái niệm chung

3. Cơ sở lý thuyết

3.1. Phương trình NERNST và thế của điện cực

3.2. Pin điện

3.3. Các loại điện cực

4. Máy đo pH (pH METER)

III. CÁC PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ: ĐẠI CƯƠNG VỀ SẮC KÝ, SẮC KÝ LỚP MỎNG

Mục tiêu

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được cơ chế cơ bản của sắc ký

1.2. Trình bày được việc định tính một chất bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng

1.3. Trình bày được các bước tiến hành phương pháp sắc ký lớp mỏng

2. **Thái độ:** Có thái độ thận trọng tỉ mỉ chính xác trong thực hành nghề

NỘI DUNG

1. Đại cương về sắc ký

2. Sắc ký lớp mỏng

2.1. Định nghĩa

2.2. Cách thực hiện

Bài 6. XÁC ĐỊNH GIỚI HẠN CÁC TẠP CHẤT TRONG THUỐC VÀ TRONG DƯỢC LIỆU

Thời gian: 02 giờ

Mục tiêu

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được các phương pháp thử giới hạn tạp chất trong thuốc.

1.2. Trình bày được một số thuốc thử dùng trong thử giới hạn tạp chất.

1.3. Trình bày được các phương pháp xác định tỷ lệ vụn nát trong dược liệu, độ tro.

2. Thái độ

2.1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.

2.2. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này.

NỘI DUNG

1. Thử giới hạn tạp chất trong thuốc

1.1. Mục đích

1.2. Phương pháp xác định giới hạn tạp chất trong thuốc

1.3. Một số thuốc thử trong các phản ứng hoá học để xác định giới hạn tạp chất

1.4. Thử giới hạn Amoni

1.5. Thử giới hạn Arsen

1.5. Thử giới hạn Calci

1.6. Thử giới hạn Clorid

1.7. Kim loại nặng: gồm 5 phương pháp

1.8. Thử giới hạn sắt

2. Thử giới hạn tạp chất trong dược liệu

2.1. Cách xác định tạp trong dược liệu

2.2. Xác định tỷ lệ vụn nát của dược liệu

2.3. Xác định tro toàn phần của dược liệu

2.4. Xác định tro Sulfat

2.5. Xác định tro tan trong nước

BÀI 7: KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT, THUỐC CỐM

Thời gian: 04 giờ

Mục tiêu

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được các chỉ tiêu kiểm nghiệm thuốc bột, thuốc cốm.

1.2. Phân biệt được các loại khác nhau của thuốc bột.

2. Kỹ năng: Áp dụng được kiến thức đã học để kiểm nghiệm các chế phẩm thuốc bột, thuốc cốm

3. Thái độ: Có thái độ thận trọng, tỉ mỉ, chính xác trong thực hành nghề

NỘI DUNG

1. Thuốc bột

1.1. Định nghĩa

1.2. Yêu cầu kỹ thuật

2. Thuốc cốm

2.1. Định nghĩa

2.2. Yêu cầu kỹ thuật

BÀI 8. KIỂM NGHIỆM THUỐC VIÊN NÉN, VIÊN NANG

Thời gian: 04 giờ

Mục tiêu

1. Kiến thức

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

2. Kỹ năng: Phân biệt được các dạng thuốc viên nén, nang.

3. Thái độ: 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

2. Yêu cầu kỹ thuật

3. Phương pháp thử

4. Các dạng thuốc viên nén

II. KIỂM NGHIỆM THUỐC VIÊN NANG

1. Định nghĩa

2. Yêu cầu kỹ thuật

2.1. Tính chất

2.2. Độ đồng đều khối lượng

2.3. Độ tan rã

2.4. Độ hòa tan

2.5. Định tính

2.6. Định lượng

2.7. Độ đồng đều hàm lượng

BÀI 9: KIỂM NGHIỆM CÁC DẠNG THUỐC LÔNG

Thời gian: 03 giờ

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 nhỏ mắt, xirô thuốc.
- 1.2. Trình bày được ví dụ về kiểm nghiệm các dạng bào chế 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 các dạng bào chế trên.

3. Thái độ: Có thái độ thận trọng, tỉ mỉ, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề

NỘI DUNG

1. Kiểm nghiệm thuốc nhỏ mắt

- 1.1. Khái niệm
- 1.2. Yêu cầu chất lượng và phương pháp thử
- 1.3. Ví dụ

2. Kiểm nghiệm Xirô thuốc

- 2.1. Định nghĩa
- 2.2. Yêu cầu chất lượng và phương pháp thử

BÀI 10: KIỂM NGHIỆM THUỐC MỠ, KEM

Thời gian: 02 giờ

Mục tiêu

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

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

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

NỘI DUNG

1. Định nghĩa

2. Yêu cầu kỹ thuật

3. Đồ đựng-Nhãn-Bảo quản

BÀI 11: KIỂM NGHIỆM THUỐC ĐÔNG DƯỢC, DƯỢC LIỆU- Thời gian: 02 giờ

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

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

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

NỘI DUNG

1. Kiểm nghiệm thuốc hoàn

- 1.1. Khái niệm
- 1.2. Yêu cầu kỹ thuật và phương pháp thử
- 1.3. Các loại viên hoàn
- 1.4. Ví dụ

2. Kiểm nghiệm cao thuốc

- 2.1. Định nghĩa
- 2.2. Yêu cầu kỹ thuật và phương pháp thử
- 2.3. Ví dụ

3. Kiểm nghiệm rượu thuốc

BÀI 12: KIỂM NGHIỆM VI SINH VẬT

Thời gian: 01 giờ

Mục tiêu

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được phương pháp làm môi trường nuôi cấy vi sinh vật và nêu được các phương pháp khử trùng.
- 1.2. Trình bày được mục đích, nguyên tắc, phương pháp thử chất gây sốt, độ vô khuẩn và giới hạn nhiễm khuẩn của chế phẩm bào chế và nguyên liệu làm thuốc.

2. Thái độ

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

NỘI DUNG

1. Yêu cầu cơ bản của phòng kiểm nghiệm vi sinh vật

- 1.1. Quy tắc an toàn trong phòng kiểm nghiệm vi sinh vật
- 1.2. Dụng cụ, thiết bị
- 1.3. Kỹ thuật cơ bản trong phân tích kiểm nghiệm vi sinh vật

2. Thử giới hạn nhiễm khuẩn

- 2.1. Mục đích
- 2.2. Nguyên tắc

3. Thử chất gây sốt

- 3.1. Động vật thí nghiệm
- 3.2. Thiết bị, dụng cụ
- 3.3. Tiến hành thí nghiệm
- 3.4. Đánh giá kết quả

2.2. Phần thực hành

BÀI 1: KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT, THUỐC CÓM

Thời gian: 10 giờ

Mục tiêu

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng của chế phẩm Hapacol 250 Flu
- 1.2. Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng của chế phẩm bột pha tiêm Penicillin G

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
- 2.3. Thực hiện đúng quy trình kiểm nghiệm chế phẩm bột pha tiêm Penicillin G
- 2.4. 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. THUỐC CỐM SỦI HAPACOL FLU 250mg

I. YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM

1. Hình thức
2. Độ đồng đều khối lượng:
3. Độ tan
4. Định tính
5. Định lượng

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Hình thức:
2. Độ đồng đều khối lượng
3. Độ tan
4. Định tính
5. Định lượng Clorpheniramin maleat

B. THUỐC BỘT NATRI HYDROCARBONAT

I. YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM

1. Tính chất
2. Độ đồng đều khối lượng
3. Định tính
4. Carbonat
5. Định lượng

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ:

1. Tính chất:
2. Độ đồng đều khối lượng
3. Định tính
4. Carbonat

5. Định lượng

C. KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT PHA TIÊM PENICILLIN G

I. YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM

1. Tính chất
2. Độ đồng đều khối lượng
3. Độ trong và màu sắc
4. Giới hạn acid - kiềm
5. Định tính
6. Định lượng

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ:

1. Tính chất
2. Độ đồng đều khối lượng
3. Độ trong và màu sắc
4. Giới hạn acid - kiềm:
5. Định tính
6. Định lượng

BÀI 3: KIỂM NGHIỆM VIÊN NÉN, VIÊN NANG

Thời gian: 10 giờ

A. KIỂM NGHIỆM VIÊN BAO TAN TRONG RUỘT ASPIRIN PH8

Mục tiêu

- 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

I. YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM

1. Hình thức
2. Độ đồng đều khối lượng
3. Độ tan rã
4. Định tính
5. Định lượng

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Hình thức
2. Độ đồng đều khối lượng
3. Độ tan rã
4. Định tính
5. Định lượng

B. KIỂM NGHIỆM VIÊN NANG VITAMIN C

Mục tiêu

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
2. Độ đồng đều khối lượng
3. Định tính
4. Định lượng

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Hình thức
2. Độ đồng đều khối lượng
3. Định tính
4. Định lượng

C. KIỂM NGHIỆM VIÊN NÉN CALCI-D

Mục tiêu

1. Kiến thức

Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng của chế phẩm Viên nén Calci-D

2. Kỹ năng

- 2.1. Thực hiện đúng quy trình kiểm nghiệm chế phẩm Viên nén Calci-D
- 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
2. Độ đồng đều khối lượng
3. Độ tan rã
4. Định tính
5. Định lượng

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Hình thức
2. Độ đồng đều khối lượng (PL 11.3, ĐĐVN IV)
3. Độ tan rã: thử theo ĐĐVN IV phụ lục 1.7
4. Định tính
5. Định lượng

BÀI 3: KIỂM NGHIỆM CÁC DẠNG THUỐC LỎNG

Thời gian: 05 giờ

A. KIỂM NGHIỆM THUỐC NHỎ MẮT NATRI CLORID 0,9%

Mục tiêu

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

I. YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM

1. Tính chất
2. Xác định độ trong:
3. Độ đồng đều thể tích
4. pH
5. Định tính
6. Định lượng

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Tính chất:
2. Xác định độ trong
3. Độ đồng đều thể tích
4. pH: từ 6,0 - 8,0
5. Định tính
6. Định lượng

B. KIỂM NGHIỆM DUNG DỊCH OXY GIÀ 3% Mục tiêu

1. Kiến thức

Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng của chế phẩm Oxy già 3%

2. Kỹ năng

- 2.1. Thực hiện đúng quy trình kiểm nghiệm chế phẩm Oxy già 3%
- 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. Tính chất
2. Định tính:
3. Giới hạn acid
4. Chất bảo quản
5. Cẩn không bay hơi
6. Định lượng

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Tính chất
2. Định tính
3. Giới hạn acid
4. Chất bảo quản
5. Cẩn không bay hơi
6. Định lượng

BÀI 4: KIỂM NGHIỆM THUỐC MỠ, KEM, ĐÔNG DƯỢC

Thời gian: 04 giờ

Mục tiêu

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

I. YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM

1. Tính chất
2. Tỷ trọng tương đối
3. Chỉ số acid
4. Chỉ số xà phòng

5. Định tính

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Tính chất:
2. Tỷ trọng tương đối
3. Chỉ số acid
4. Chỉ số xà phòng
5. Định tính

IV. Điều kiện thực hiện môn học

1. Phòng học chuyên môn hóa/nhà xưởng

- Lý thuyết: tổ chức tại phòng học chuyên môn của trường.
- Thực hành: tại phòng thực hành thuộc Khoa Dược-Xét nghiệm.

2. Trang thiết bị, máy móc

- Máy vi tính. Máy chiếu
- Tủ sấy, tủ hút.
- Máy đo quang

3. Học liệu

- Giáo trình môn Kiểm nghiệm do Trường Cao đẳng Y tế Bạc Liêu biên soạn.
- Các slide bài giảng.
- Dụng cụ thực hành thí nghiệm: ống nghiệm, bình nón, buret,

4. Nguồn lực khác

Phòng học lý thuyết và phòng thực hành trang bị đủ điều kiện để thực hiện môn học.

V. Nội dung và phương pháp đánh giá

1. Nội dung

Các nội dung trọng tâm cần kiểm tra là:

Kiến thức

- 1.1. Phân biệt được thuốc, thuốc kém chất lượng, thuốc giả.
- 1.2. Trình bày được hệ thống và nội dung kiểm tra chất lượng thuốc.
- 1.3. Trình bày được các quy định về lấy mẫu trong kiểm nghiệm.
- 1.4. Trình bày được các nội dung chính của tiêu chuẩn Dược Điển Việt Nam.
- 1.5. Trình bày được các chỉ tiêu kiểm nghiệm đối với các dạng chế phẩm được học trong chương trình.

Kỹ năng

- 1.6. Thực hiện đúng quy trình kiểm nghiệm các chế phẩm trong chương trình
- 1.7. Đánh giá được kết quả kiểm nghiệm so với tiêu chuẩn kỹ thuật quy định

Năng lực tự chủ và trách nhiệm

- 1.8. Có khả năng làm việc độc lập hoặc theo nhóm dưới sự hướng dẫn của giáo viên. Tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong hoạt động nghề nghiệp.

2. Phương pháp đánh giá

- 2.1. Kiểm tra thường xuyên : 1 điểm (TH: 1)
- 2.2. Kiểm tra định kỳ : 4 điểm kiểm tra (LT: 3; TH: 1)
 - Lý thuyết : Trắc nghiệm (45 phút).
 - Thực hành : Thực hiện bài thực hành theo bảng kiểm
- 2.3. Thi kết thúc môn học : Hình thức thi gồm 2 phần lý thuyết và thực hành.
 - Lý thuyết : Thi trắc nghiệm (90 phút).
 - Thực hành : Thực hiện bài thực hành theo bảng kiểm.
- 2.4. Điểm thi kết thúc môn học (ĐTKTMH): bao gồm cả lý thuyết lẫn thực hành được tính như sau:

$$\text{ĐTKTMH} = (\text{LT} \cdot 3 + \text{TH}) / 4$$

- 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.

VI. Hướng dẫn thực hiện môn học

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

1. Phạm vi áp dụng chương trình

Chương trình được sử dụng để giảng dạy cho trình độ trung cấp 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).

- Đọc trước các tài liệu trước khi đến lớp.

- Học sinh phải đảm bảo số giờ lên lớp theo quy định của nhà trường (tham dự tối thiểu 70% số tiết học lý thuyết, 100% giờ thực hành), đến lớp đúng giờ, thực hiện tốt các nội quy của Nhà trường.

- Tham dự kiểm tra giữa học 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 2, bài 7, bài 8, bài 9, bài 10, bài 11 và bài 12.

4. Tài liệu dạy/học,

tham khảo

Tài liệu dạy và học

[1] Giáo trình môn học Kiểm nghiệm thuốc và mỹ phẩm dùng cho học sinh trung cấp do Trường Cao đẳng Y tế Bạc Liêu biên soạn.

Tài liệu tham khảo

[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.

[5] Dược điển Việt Nam V, Hội đồng Dược điển Việt Nam, NXB Y học Hà Nội, năm 2017.

PHẦN A: LÝ THUYẾT

BÀI 1: HỆ THỐNG KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG THUỐC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được một số khái niệm liên quan đến thuốc và kiểm tra chất lượng thuốc.
- 1.2. Phân biệt được thuốc, thuốc kém chất lượng, thuốc giả.
- 1.3. Trình bày được các yêu cầu về quản lý chất lượng thuốc trong sản xuất, pha chế, lưu hành và sử dụng.
- 1.4. Trình bày được sơ đồ hệ thống kiểm nghiệm thuốc.
- 1.5. Trình bày được hệ thống và nội dung kiểm tra chất lượng thuốc.
- 1.6. Trình bày được trách nhiệm của cơ quan quản lý nhà nước về chất lượng thuốc.

2. Thái độ

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

NỘI DUNG

1. Một số khái niệm:

- Thuốc là chất hoặc hỗn hợp các chất dùng cho người nhằm mục đích phòng bệnh, chữa bệnh, chẩn đoán bệnh hoặc điều chỉnh chức năng sinh lý cơ thể bao gồm thuốc thành phẩm, nguyên liệu làm thuốc, vắc xin, sinh phẩm y tế, trừ thực phẩm chức năng.
- Vắc xin là chế phẩm chứa kháng nguyên tạo cho cơ thể khả năng đáp ứng miễn dịch, được dùng với mục đích phòng bệnh
- Sinh phẩm y tế là sản phẩm có nguồn gốc sinh học được dùng để phòng bệnh, chữa bệnh và chẩn đoán bệnh cho người.
- Nguyên liệu làm thuốc là chất tham gia vào thành phần cấu tạo sản phẩm trong quá trình sản xuất thuốc.
- Dược chất (còn gọi là hoạt chất) là chất hoặc hỗn hợp các chất có hoạt tính điều trị được sử dụng trong sản xuất thuốc.
- Thuốc thành phẩm là dạng thuốc đã qua tất cả các giai đoạn sản xuất, kể cả đóng gói trong bao bì cuối cùng và dán nhãn.
- Tiêu chuẩn chất lượng thuốc bao gồm các quy định về chỉ tiêu, yêu cầu kỹ thuật, phương pháp kiểm nghiệm, bao gói, ghi nhãn, vận chuyển, bảo quản và các yêu cầu khác có liên quan đến chất lượng thuốc.
Tiêu chuẩn chất lượng thuốc được thể hiện dưới hình thức văn bản kỹ thuật.
- Quy chuẩn kỹ thuật thuốc là quy định về mức giới hạn của đặc tính kỹ thuật và yêu cầu quản lý mà thuốc, các hoạt động liên quan đến thuốc như sản xuất, kiểm nghiệm, bảo quản, vận chuyển phải tuân thủ để bảo đảm chất lượng và hiệu quả của thuốc, an toàn, vệ sinh, sức khỏe con người; bảo vệ động vật, thực vật, môi trường; bảo vệ lợi ích và an ninh quốc gia, quyền lợi của người tiêu dùng và các yêu cầu thiết yếu khác.

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

- Hạn dùng thuốc là thời gian sử dụng được ấn định cho một lô thuốc mà sau thời hạn này thuốc không được phép sử dụng. Hạn dùng thuốc thường được ghi bằng số hoặc bằng chữ trên nhãn thuốc.
- Lô là một lượng xác định nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói, hoặc sản phẩm được chế biến trong một quy trình đơn lẻ hoặc một loạt các quy trình và có chất lượng đồng nhất.

Số lô sản xuất là ký hiệu bằng số hoặc bằng chữ, hoặc kết hợp cả số và chữ nhằm nhận biết lô thuốc và cho phép truy xét toàn bộ lai lịch của một lô thuốc bao gồm tất cả các công đoạn của quá trình sản xuất, kiểm tra chất lượng và phân phối lô thuốc đó.

- Thuốc đạt chất lượng là thuốc đạt tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký theo tiêu chuẩn dược điển hoặc tiêu chuẩn cơ sở của nhà sản xuất.
- Thuốc kém chất lượng là thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký với cơ quan có thẩm quyền.
- Thuốc giả là sản phẩm được sản xuất dưới dạng thuốc với ý đồ lừa đảo, thuộc một trong những trường hợp sau đây:
 - a) Không có dược chất;
 - b) Có dược chất nhưng không đúng hàm lượng đã đăng ký;
 - c) Có dược chất khác với dược chất ghi trên nhãn;
 - d) Mạo tên, kiểu dáng công nghiệp của thuốc đã đăng ký bảo hộ sở hữu công nghiệp của cơ sở sản xuất khác.
- Thực hành tốt là những bộ nguyên tắc, tiêu chuẩn về sản xuất, bảo quản, kiểm nghiệm, lưu thông thuốc; nuôi trồng, thu hoạch và chế biến dược liệu do Bộ Y tế ban hành.
- Kiểm nghiệm thuốc là việc lấy mẫu, xem xét tiêu chuẩn kỹ thuật, tiến hành các thử nghiệm tương ứng và cần thiết nhằm xác định nguyên liệu, bán thành phẩm, thành phẩm có đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng không để quyết định việc chấp nhận hay loại bỏ thuốc đó.

2. Quản lý, kiểm tra chất lượng thuốc trong sản xuất, pha chế, lưu hành và sử dụng:

2.1. Quản lý chất lượng thuốc của cơ sở sản xuất, pha chế thuốc:

Cơ sở sản xuất, pha chế thuốc phải thực hiện các yêu cầu về quản lý chất lượng thuốc trong sản xuất như sau:

- Áp dụng các nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt” trong sản xuất, phân phối, bảo quản, kiểm nghiệm thuốc và/hoặc các hệ thống quản lý thích hợp khác nhằm bảo đảm chất lượng sản phẩm do mình sản xuất phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng thuốc đã đăng ký và được Bộ Y tế chấp nhận (đối với thuốc lưu hành) hoặc đã công bố (đối với thuốc pha chế sử dụng).
- Đăng ký thuốc theo quy định tại Luật Dược, các quy định pháp luật liên quan và ghi nhãn theo quy định của pháp luật về nhãn hàng hoá.
- Tuân thủ các quy chuẩn kỹ thuật liên quan đến quá trình sản xuất, pha chế, kiểm tra chất lượng, bảo quản, tiêu chuẩn chất lượng và các quy định khác có liên quan.
- Chịu sự kiểm tra của cơ quan quản lý, cơ quan kiểm tra chất lượng nhà nước về thuốc.

2.2. Quản lý chất lượng thuốc của cơ sở xuất khẩu, nhập khẩu, bán buôn, bán lẻ, tồn trữ bảo quản, vận chuyển, sử dụng thuốc:

Cơ sở xuất khẩu, nhập khẩu, bán buôn, bán lẻ, tồn trữ bảo quản, vận chuyển thuốc phải thực hiện các yêu cầu về quản lý chất lượng sau đây:

Áp dụng các nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt” trong bảo quản, phân phối thuốc và các biện pháp thích hợp khác nhằm duy trì chất lượng của thuốc phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng thuốc đã đăng ký và được Bộ Y tế chấp nhận đến người sử dụng:

- a) Tuyển dụng, đào tạo bố trí nhân lực có đủ năng lực chuyên môn theo quy định;

b) Trang bị các phương tiện bảo quản, vận chuyển thuốc để bảo đảm điều kiện bảo quản theo yêu cầu trong quá trình bảo quản, vận chuyển thuốc;

c) Triển khai, duy trì chế độ hồ sơ, sổ sách theo dõi việc lưu thông của thuốc do cơ sở kinh doanh.

Đối với thuốc nhập khẩu, ngoài việc tuân thủ các quy định nêu trên, cơ sở nhập khẩu thuốc phải tuân thủ đầy đủ các quy định liên quan đến bảo đảm chất lượng thuốc theo quy định về nhập khẩu thuốc.

Chịu sự kiểm tra chất lượng thuốc của cơ quan quản lý, cơ quan kiểm tra chất lượng nhà nước về thuốc

2.3. Kiểm tra chất lượng thuốc tại cơ sở kinh doanh thuốc

Tất cả các thuốc (kể cả nguyên liệu, bao bì) đều phải được kiểm tra chất lượng; chỉ khi đạt tiêu chuẩn chất lượng và phù hợp với các quy định có liên quan của pháp luật mới được đưa vào sản xuất, pha chế và lưu hành.

Người đứng đầu và người phụ trách chuyên môn của cơ sở kinh doanh, pha chế, sử dụng thuốc phải chịu trách nhiệm về công tác quản lý chất lượng và kiểm tra chất lượng thuốc tại cơ sở và chịu trách nhiệm về chất lượng thuốc do cơ sở kinh doanh, pha chế sử dụng.

Các cơ sở kinh doanh, pha chế, sử dụng thuốc có trách nhiệm tổ chức và thực hiện công tác kiểm tra, kiểm soát chất lượng thuốc tại cơ sở.

Các cơ sở sản xuất, pha chế thuốc phải tổ chức công tác kiểm nghiệm với phương tiện kỹ thuật và cán bộ chuyên môn phù hợp để kiểm nghiệm, xác định, đánh giá được chất lượng thuốc trong quá trình sản xuất, xuất xưởng.

Khuyến khích các cơ sở xuất khẩu, nhập khẩu, buôn bán, tồn trữ, sử dụng, tùy thuộc vào phạm vi hoạt động, tổ chức công tác kiểm nghiệm thuốc nhằm bảo đảm theo dõi được chất lượng thuốc do mình kinh doanh.

Cơ sở kinh doanh thuốc (cơ sở đăng ký thuốc, cơ sở nhập khẩu thuốc) có trách nhiệm cung cấp bản tiêu chuẩn chất lượng thuốc đã được Bộ Y tế chấp nhận tới các cơ quan kiểm tra chất lượng thuốc ở địa phương có thuốc lưu hành khi có yêu cầu.

2.4. Nội dung kiểm tra chất lượng thuốc của các cơ sở kinh doanh thuốc

Tùy theo phạm vi, nội dung hoạt động của cơ sở, các cơ sở kinh doanh thuốc tiến hành tự kiểm tra chất lượng thuốc theo các nội dung kiểm tra chất lượng xem mục 4.2.

3. Hệ thống kiểm nghiệm thuốc và hoạt động kiểm nghiệm

3.1. Hệ thống kiểm nghiệm thuốc

❖ Cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc

- Ở Trung ương: Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh, Viện Kiểm định Quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế và các Trung tâm Kiểm nghiệm dược phẩm, mỹ phẩm khu vực.

- Ở địa phương: Trung tâm kiểm nghiệm dược phẩm, mỹ phẩm tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương.

❖ Phòng kiểm nghiệm thuốc của các cơ sở kinh doanh thuốc.

❖ **Doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc:** các doanh nghiệp độc lập làm dịch vụ kiểm nghiệm hoặc các phòng kiểm nghiệm của các cơ sở kinh doanh thuốc có chức năng làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc.

3.2. Bảo đảm chất lượng tại các cơ sở kiểm nghiệm thuốc

Các cơ sở kiểm nghiệm thuốc tùy theo quy mô hoạt động phải triển khai áp dụng các nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc” và/hoặc các hệ

thống quản lý thích hợp khác (ví dụ: ISO/IEC 17025,...) nhằm bảo đảm tính chính xác của kết quả kiểm nghiệm, phân tích mẫu thuốc.

3.3. Hoạt động của cơ sở kiểm nghiệm thuốc

Cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc ở Trung ương thực hiện:

a) Kiểm tra, đánh giá chất lượng giúp Bộ trưởng Bộ Y tế trong việc xác định chất lượng thuốc trên phạm vi toàn quốc theo sự phân công của Bộ trưởng Bộ Y tế.
Thẩm định tiêu chuẩn chất lượng thuốc và các sản phẩm khác theo yêu cầu của Bộ Y tế.

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

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

d) Thực hiện dịch vụ kiểm nghiệm.

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

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

❖ **Cơ sở kiểm nghiệm của Nhà nước về thuốc ở địa phương thực hiện**

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

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

c) Thực hiện dịch vụ kiểm nghiệm.

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

❖ **Phòng kiểm nghiệm thuốc của cơ sở sản xuất, kinh doanh:**

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

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

❖ **Doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc:**

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

b) Phạm vi hoạt động: làm dịch vụ phân tích, kiểm nghiệm nguyên liệu làm thuốc, bán thành phẩm trong quá trình sản xuất, thuốc thành phẩm cho các cơ sở sản xuất, kinh doanh thuốc.

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

4. Kiểm tra, thanh tra nhà nước về chất lượng thuốc

4.1. Kiểm tra nhà nước về chất lượng thuốc

❖ **Cơ quan kiểm tra chất lượng thuốc:**

a) Cơ quan kiểm tra chất lượng thuốc ở Trung ương: Cục Quản lý dược - Bộ Y tế;

b) Cơ quan kiểm tra chất lượng thuốc ở địa phương: Sở Y tế tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương;

c) Cục Quản lý dược có trách nhiệm chỉ đạo, phối hợp với Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương và các cơ quan khác có liên quan trong việc kiểm tra chất lượng thuốc.

- ❖ Hàng năm, Cục Quản lý dược (phối hợp với Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Viện Kiểm nghiệm thuốc thành phố Hồ Chí Minh, Viện Kiểm định Quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế) và Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương trên cơ sở thu thập thông tin về các nguy cơ không bảo đảm chất lượng của thuốc, tình hình chất lượng thuốc sản xuất, xuất nhập khẩu, lưu thông trên thị trường, xây dựng kế hoạch lấy mẫu để kiểm tra chất lượng trình Bộ Y tế hoặc Ủy ban nhân dân tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương xem xét, phê duyệt và bố trí ngân sách thực hiện kế hoạch theo thẩm quyền.
- ❖ Việc kiểm tra nhà nước về chất lượng thuốc được thực hiện bởi đoàn kiểm tra hoặc bởi kiểm soát viên chất lượng. Quyền hạn và nhiệm vụ của đoàn kiểm tra và kiểm soát viên chất lượng được quy định tại các Điều 48, Điều 49, Điều 50 và Điều 51 của Luật Chất lượng sản phẩm, hàng hóa năm 2007.
 - a) Đoàn kiểm tra do người đứng đầu cơ quan kiểm tra chất lượng thuốc (Cục Quản lý dược, Sở Y tế tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương) quyết định thành lập trên cơ sở chương trình, kế hoạch kiểm tra đã được phê duyệt hoặc trong trường hợp cơ sở sản xuất, pha chế, kinh doanh thuốc có các hành vi vi phạm có tính hệ thống hoặc vi phạm nghiêm trọng về chất lượng thuốc hoặc điều kiện sản xuất, kinh doanh thuốc hoặc trong trường hợp có yêu cầu đột xuất khác.
 - b) Kiểm soát viên chất lượng thuốc thực hiện việc kiểm tra chất lượng thuốc sản xuất, xuất nhập khẩu, lưu hành trên thị trường.

4.2. Nội dung kiểm tra chất lượng của cơ quan kiểm tra chất lượng thuốc

❖ Kiểm tra chất lượng thuốc trong sản xuất, pha chế:

- a) Kiểm tra việc áp dụng các nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt” trong sản xuất, kiểm nghiệm, bảo quản thuốc và các quy định của pháp luật có liên quan;
 - Kiểm tra việc chuẩn bị sản xuất: chất lượng và nguồn gốc nguyên liệu, phụ liệu, vật liệu, bao bì đóng gói trước khi đưa vào sản xuất;
 - Kiểm tra các điều kiện sản xuất, kiểm nghiệm và việc thực hiện qui trình công nghệ sản xuất và các quy trình kiểm nghiệm, vệ sinh nhà xưởng, máy móc và vệ sinh cá nhân;
 - Kiểm nghiệm bán thành phẩm, sản phẩm chờ đóng gói và thành phẩm;
 - Kiểm tra sản phẩm trước khi nhập kho, xuất xưởng;
 - Kiểm tra việc chấp hành các quy định về xuất nhập, bảo quản, tồn trữ, cấp phát, bảo đảm chất lượng thuốc.

b) Kiểm tra việc thực hiện đăng ký thuốc, nghiên cứu độ ổn định, nghiên cứu phát triển sản phẩm, ghi nhãn thuốc theo quy định.

c) Tiến hành lấy mẫu và thực hiện kiểm nghiệm mẫu thuốc theo tiêu chuẩn chất lượng đã đăng ký hoặc tiêu chuẩn cơ sở áp dụng (đối với thuốc pha chế theo đơn hoặc thuốc pha chế sử dụng trong bệnh viện) và theo các quy định khác có liên quan.

❖ Kiểm tra chất lượng thuốc xuất khẩu, nhập khẩu, lưu thông phân phối trên thị trường:

a) Kiểm tra việc tuân thủ các nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt” trong phân phối, tồn trữ và bảo quản thuốc, các điều kiện bảo đảm chất lượng thuốc và các quy định liên quan đến điều kiện bảo quản, vận chuyển, lưu thông phân phối thuốc. Kiểm tra việc quy định và triển khai các quy định về kiểm tra, kiểm soát nguồn gốc, chất lượng thuốc trong quá trình nhập kho, bảo quản, vận chuyển và xuất kho;

b) Kiểm tra về số đăng ký thuốc hoặc giấy phép nhập khẩu thuốc và sự tuân thủ về việc ghi nhãn thuốc, hướng dẫn sử dụng thuốc;

c) Kiểm tra việc tuân thủ các thông báo thu hồi thuốc của cơ quan kiểm tra chất

lượng và của cơ sở sản xuất, nhập khẩu, ủy thác nhập khẩu, bán buôn;

d) Tiến hành lấy mẫu để phân tích, kiểm nghiệm xác định chất lượng thuốc và thực hiện việc kiểm nghiệm mẫu thuốc theo tiêu chuẩn chất lượng của thuốc trong hồ sơ đăng ký thuốc/hồ sơ nhập khẩu thuốc không có số đăng ký đã được Bộ Y tế chấp nhận.

5. Trách nhiệm của cơ quan quản lý nhà nước về chất lượng thuốc:

5.1. Trách nhiệm của cơ quan quản lý nhà nước về chất lượng thuốc ở Trung ương

Cục Quản lý dược chịu trách nhiệm trước Bộ trưởng Bộ Y tế thực hiện công tác quản lý nhà nước về chất lượng thuốc:

Xây dựng quy hoạch, kế hoạch về quản lý chất lượng thuốc để trình Bộ trưởng Bộ Y tế phê duyệt và tổ chức thực hiện theo kế hoạch được phê duyệt.

Xây dựng và trình Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành các văn bản pháp quy về quản lý chất lượng, bảo đảm chất lượng (các nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt”), quy chuẩn kỹ thuật, tiêu chuẩn chất lượng thuốc, hướng dẫn kiểm tra việc thực hiện các văn bản trên.

Đầu mối xem xét, thẩm tra, chuyên Bộ Khoa học và Công nghệ thẩm định, công bố Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc; trình Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành áp dụng Dược điển Việt Nam.

Đầu mối trình Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Dược thư Quốc gia Việt Nam.

Quản lý việc đăng ký tiêu chuẩn các sản phẩm thuốc của các tổ chức, cá nhân được phép hoạt động kinh doanh thuốc.

Cung cấp thông tin về khoa học kỹ thuật liên quan đến bảo đảm chất lượng thuốc.

Chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng thuốc sản xuất, pha chế, lưu hành và sử dụng trên toàn quốc. Chỉ đạo, giám sát hệ thống kiểm nghiệm thuốc trên toàn quốc. Kết luận về chất lượng thuốc trên cơ sở kết quả kiểm nghiệm thuốc của cơ sở kiểm nghiệm của nhà nước về thuốc Trung ương và các hồ sơ liên quan.

Theo dõi, thống kê, tổng hợp tình hình quản lý chất lượng thuốc.

Kiểm tra và cấp giấy chứng nhận đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” cho cơ sở sản xuất; “Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc” cho cơ sở kiểm nghiệm thuốc và “Thực hành tốt bảo quản thuốc” cho cơ sở dịch vụ bảo quản thuốc.

Đầu mối và phối hợp với các cơ quan chức năng liên quan tuyên truyền, phổ biến và tổ chức hướng dẫn pháp luật; hỗ trợ tổ chức, cá nhân sản xuất kinh doanh thuốc tìm hiểu thông tin về chất lượng thuốc.

Chỉ đạo, hướng dẫn nghiệp vụ cho cán bộ quản lý chất lượng thuốc của ngành Y tế, tổ chức đào tạo và bồi dưỡng nghiệp vụ về tiêu chuẩn, đo lường, chất lượng thuốc.

Phối hợp với Thanh tra Bộ Y tế thực hiện chức năng kiểm tra, thanh tra nhà nước về chất lượng thuốc và xử lý vi phạm pháp luật về chất lượng thuốc theo thẩm quyền.

Phối hợp với các cơ quan chức năng liên quan thực hiện các điều ước quốc tế, thỏa thuận quốc tế về thừa nhận lẫn nhau trong đánh giá sự phù hợp: chứng nhận đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc”, kết quả thử lâm sàng, thừa nhận kết quả thử tương đương sinh học và sinh khả dụng...

5.2. Trách nhiệm của cơ quan quản lý nhà nước về chất lượng thuốc ở địa phương

Sở Y tế chỉ đạo quản lý toàn diện về chất lượng thuốc ở địa phương.

- Chủ động tổ chức và thực hiện việc kiểm tra và xử lý các vấn đề về chất lượng thuốc trên địa bàn theo quy định của pháp luật.

- Chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng thuốc sản xuất, pha chế, lưu hành và sử dụng trên địa bàn. Kết luận về chất lượng thuốc trên cơ sở kết quả kiểm nghiệm mẫu thuốc của cơ sở kiểm nghiệm nhà nước về thuốc tại địa phương và các hồ sơ liên quan.

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

- Theo dõi thống kê, tổng hợp tình hình quản lý chất lượng thuốc tại địa phương. Định kỳ báo cáo tình hình quản lý, chất lượng thuốc về Bộ Y tế (Cục Quản lý dược).
- Báo cáo về Bộ Y tế (Cục Quản lý dược) về các trường hợp phát hiện, thu hồi thuốc kém chất lượng, thuốc giả trên địa bàn.
- Thực hiện chức năng kiểm tra, thanh tra nhà nước về chất lượng thuốc và xử lý vi phạm pháp luật về chất lượng thuốc trong phạm vi địa phương

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. **Thuốc giả là:**
2. Cơ quan kiểm tra chất lượng thuốc ở trung ương:
3. **Cơ quan quản lý nhà nước về chất lượng thuốc ở trung ương bao gồm:**
 - A. Sở y tế Hà Nội
 - B. Sở y tế TP.HCM
 - C. Cục quản lý dược
 - D. Các cơ quan trên
4. **Kiểm tra chất lượng thuốc trong sản xuất, pha chế bao gồm những nội dung sau, ngoại trừ:**
 - A. Kiểm tra bán thành phẩm
 - B. Kiểm tra đăng ký thuốc
 - C. Kiểm tra nguyên tắc GMP
 - D. Tất cả đúng
5. **Cơ sở nào sau đây chịu trách nhiệm kiểm nghiệm thuốc ở địa phương?**
 - A. Trung tâm kiểm nghiệm
 - B. Viện kiểm nghiệm
 - C. Phòng KCS của cơ sở sản xuất
 - D. Tất cả đúng

BÀI 2: CÔNG TÁC KIỂM NGHIỆM THUỐC VÀ MỸ PHẨM

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được một số quy định về công tác kiểm nghiệm thuốc theo Luật Dược.
- 1.2. Trình bày được các quy định về lấy mẫu trong kiểm nghiệm.
- 1.3. Trình bày được các bước kiểm nghiệm và trả lời kiểm nghiệm.

2. Kỹ năng

- 2.1. Vận dụng kiến thức đã học viết được quy trình lấy mẫu trong một số trường hợp cụ thể
- 2.2. Vận dụng kiến thức đã học viết đúng phiếu kiểm nghiệm trong một số trường hợp 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

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:

- a) Vắc xin;
- b) Sinh phẩm là huyết thanh có chứa kháng thể;
- c) Thuốc khác do Bộ trưởng Bộ Y tế quy định căn cứ trên kết quả đánh giá nguy cơ về chất lượng thuốc và diễn biến chất lượng thuốc sản xuất, nhập khẩu.

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

trường cơ quan quản lý, kiểm tra nhà nước về chất lượng thuốc kỹ.

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.

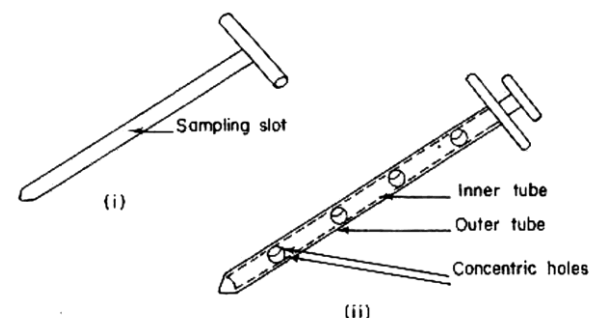
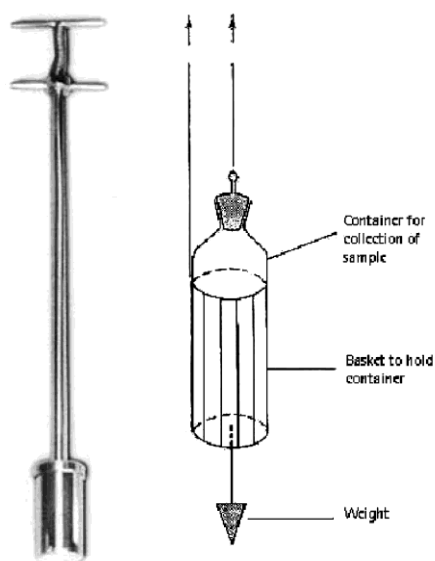
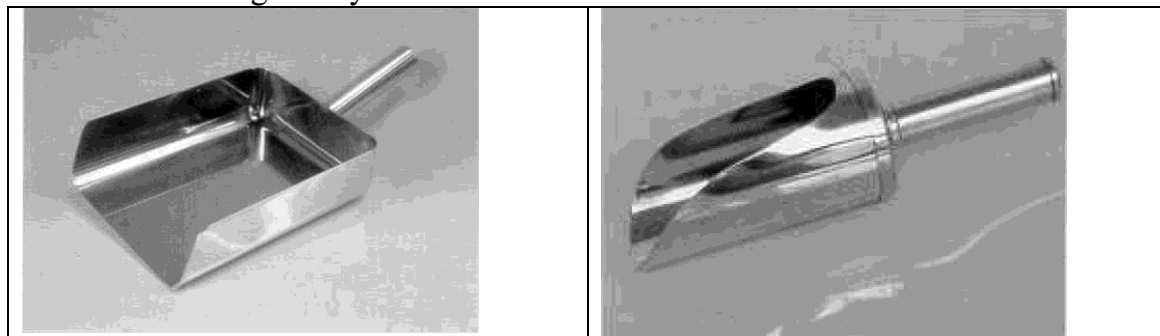
Nơi lấy mẫu thuốc

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.



A: Closed spear for sampling large grains such as maize

B: Closed spear for sampling small grains such as wheat

C: Open spear

D: Double-tube spear

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

- Đối với thành phẩm thuốc, quy trình lấy mẫu cần tính đến các phép thử chính thức và phép thử bổ sung đối với từng dạng thuốc (ví dụ: thuốc viên nén, hoặc thuốc tiêm truyền...). Các phép thử bổ sung bao gồm các phép thử để xác định thuốc giả mạo, thuốc bị pha trộn, thuốc thêm các chất không được phép.

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

❖ 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 thân, 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.

❖ Trình tự cụ thể tiến hành các bước lấy mẫu: xem phụ lục 3 của thông tư: 04 /2010/TT-BYT.

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 Điều 16 của Thông tư này.

❖ 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 Điều 16 của Thông tư này.

❖ 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 Phụ lục 5 của Thông tư này.

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 Phụ lục 4 của Thông tư này.

❖ Lấy mẫu được liệu.

Được liệu hoặc được liệu đã được chế biến một phần, kể cả động vật, thực vật (cây thuốc đã làm khô và các phần của cây) và khoáng chất, được coi như nguyên liệu không đồng đều, lấy mẫu theo quy định tại Điều 16, sơ đồ r của Thông tư này.

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

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

S TT	Dạng bào chế	Quy cách	Số lượng đơn vị thành phẩm lấy	
			Đầu nguồn	Cuối nguồn
1	<i>Thuốc viên nén, viên nang</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 1 hoạt chất • ≥ 2 hoạt chất 	100 200	80 100
2	<i>Thuốc nước</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 125 ml trở lên • 10 - 125 ml • 5ml – 10ml • < 5ml 	15 20 100 200	10 15 80 100
3	<i>Hoàn, cốm, bột</i>	Đóng gói đa liều	20	10
4	<i>Hoàn, cốm, bột</i>	Đóng gói theo đơn vị 1 liều hoặc 2 liều	100	80
5	<i>Rượu thuốc</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 650 ml • > 650 ml 	10 chai 8 chai	8 chai 6 chai
6	<i>Thuốc tiêm</i> - Dịch truyền - ống tiêm - Nước cất	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 250 ml • 50 ml – 250 ml • ống 1ml • ống ≥ 2 ml • ống 2 ml • ống 5 ml • ống 10 ml 	10 chai 20 chai 300 ống 200 ống 500 ống 200 ống 150 ống	5 chai 12 chai 200 ống 100 ống 250 ống 100 ống 100 ống
7	<i>Thuốc mỡ, thuốc nhỏ mắt, nhỏ mũi, kem ...</i>	Các loại	50 lọ (tuýp)	25 lọ (tuýp)
8	<i>Thuốc bột tiêm</i>	Các loại	50 lọ	25 lọ
9	<i>Dầu xoa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 1 – 2 ml 	30 lọ	20 lọ

		• ≥ 5 ml	20 lọ	15 lọ
10	<i>Cao thuốc</i>	Các loại	100 g	50 g
11	<i>Tinh dầu</i>	Các loại	150 ml	100ml
12	<i>Nguyên liệu</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Nguyên liệu quý • Nguyên liệu kháng sinh • Nguyên liệu thuốc nghiên, hương thần • Nguyên liệu thường • Nhựa hạt • Dược liệu 	20 g 50 g 10 g 100 g 200 g 200g	
13	<i>Dây truyền dịch</i>	Các loại	30 bộ	
14	<i>Ống thủy tinh rộng</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 2 ml • ≥ 5 ml 	500 ống 300 ống	
15	<i>Chai đựng dịch truyền</i>	Các loại	10 chai	
16	<i>Vắc xin, sinh phẩm</i>	Các loại	Theo quy định của nhà sản xuất	

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 Kiểm nghiệm, xử lý kết quả:

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

- Chuẩn bị tài liệu: 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

+ Phương pháp xử lý mẫu thử

Xử lý mẫu thử là bước đầu tiên, quan trọng trong phân tích mẫu, nó thường là một trong những nguyên nhân quyết định dẫn đến sai của phép thử nghiệm. Để hạn chế sai số, khi tiến hành kiểm nghiệm phải hết sức lưu ý giai đoạn này.

Mẫu thử thường ở trạng thái lỏng, rắn, khí với thành phần rất đa dạng: có thể là chất vô cơ, hữu cơ, khoáng vật, thực vật... do vậy tùy thuộc vào đặc điểm cụ thể của mẫu thử và mục đích của phép xác định chất vô cơ, hữu cơ, khoáng vật, thực vật... mà ta lựa chọn kỹ thuật xử lý mẫu cho thích hợp.

Thông thường có một số cách sau đây:

O Hoà tan mẫu

Với nhiều trường hợp, chúng ta có thể dùng nước hoà tan để chuyển chất cần xác định có trong mẫu thử sang dung dịch nước.

Đối với chất khó tan trong nước, có thể hoà tan bằng dung dịch acid, dung dịch kiềm, dung dịch của chất oxy hoá khử thích hợp, chuyển từ khó tan thành dễ hoà tan.

O Phân huỷ bằng acid mạnh Trong quá trình phân huỷ mẫu thử có thể diễn ra các phản ứng oxy hoá, thủy phân, phá huỷ các liên kết hóa học,.....

O Phân huỷ mẫu bằng kỹ thuật vi sóng: Đây là PP dùng nhiệt dựa trên năng lượng của sóng điện từ có bước sóng từ 1–1000 mm. Quá trình tiến hành có thể thực hiện trong bình vi sóng, bom vi sóng, lò vi sóng.

O Phân huỷ bằng nhiệt

Phương pháp này được dùng phổ biến để phân huỷ chất hữu cơ, chuyển chúng thành các chất bay hơi. Có thể thực hiện bằng cách đốt trên ngọn lửa, đốt trong ống kín, đốt mẫu trong bình kín có oxy, chất bay hơi hoặc nung trong lò nung.

O Xử lý mẫu bằng kỹ thuật tách pha: Các chất cần xác định trong mẫu thử có thể tách bằng cách: kết tủa, chưng cất, chiết bằng dung môi (lỏng-lỏng, lỏng-rắn), các kỹ thuật sắc ký,...

Chú ý: Trong quá trình xử lý mẫu thử cần lưu ý bảo toàn được chất cần xác định (tách được hoàn toàn, không được mất mẫu) và không được đưa chất lạ vào làm ảnh hưởng tới kết quả thử nghiệm.

Kiểm nghiệm viên cần tuân thủ nghiêm ngặt các yêu cầu của phép thử, các kết quả và số liệu thu được, phải khách quan và chính xác, được ghi chép lại vào hồ sơ gọi là Sổ tay kiểm nghiệm viên. Sổ tay kiểm nghiệm viên được coi là chứng từ gốc của các số liệu sau này công bố trên phiếu trả lời kết quả kiểm nghiệm (gọi là Phiếu kiểm nghiệm).

Xử lý số liệu thực nghiệm: để quyết định xem các chỉ tiêu đã thử theo tiêu chuẩn đạt hay không đạt yêu cầu:

Người kiểm nghiệm viên cần xem xét các kiểu sai số có thể ảnh hưởng lên kết quả số liệu thực nghiệm để từ đó có sự can thiệp nhằm hạn chế các loại sai số này. Các loại sai số đó là: sai số thô, sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên.

Với các phép thử mới nghiên cứu áp dụng cho mẫu mới hay cho thẩm định phương pháp, các bước của xử lý kết quả như sau:

- + Tính giá trị trung bình
- + Tính độ lệch chuẩn S
- + Tính sai số ngẫu nhiên ϵ

2.3. Viết phiếu trả lời

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.

Do vậy, 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.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Nguyên liệu làm thuốc, bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc trước khi
..... phải được cơ sở sản xuất thuốc tiến hành kiểm nghiệm và
2. Mẫu ban đầu: Là một lượng thuốc được lấy ra
3. Mẫu riêng: Là mẫu thuốc được tạo thành bằng cách trộn đều các lấy

ra từ một đơn vị lấy mẫu.

4. Mẫu chung (Mẫu cuối cùng): Là mẫu thuốc được tạo thành bằng cách trộn lẫn một số hoặc tất cả các với nhau.

5. Kiểm nghiệm thuốc là:

A. Việc lấy mẫu

B. Việc tiến hành các thử nghiệm

C. Việc xem xét các tiêu chuẩn kỹ thuật

D. Tất cả đúng

6. Trong sơ đồ “n”, mẫu được lấy theo công thức:

A. $1 + \sqrt{N}$

B. $= 1,5 \sqrt{N}$

C. $= 0,4 \sqrt{N}$

D. Tất cả sai

7. Số viên Paracetamol 500mg cần lấy tại nhà thuốc A để kiểm nghiệm là bao nhiêu?

A. 25 viên

B. 50 viên

C. 80 viên

D. 100 viên

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 kiểm nghiệm:
Nơi sản xuất:
Số lô: Hạn dùng:
Số đăng ký kiểm nghiệm: Số đăng ký:
Nơi lấy mẫu:
Người giao mẫu:
Người nhận mẫu:
Ngày giao nhận mẫu:
Yêu cầu kiểm nghiệm:
Tiêu chuẩn hoặc tài liệu áp dụng:
Tình trạng mẫu khi nhận:


Chỉ tiêu	Mức chất lượng	Kết quả

KẾT LUẬN:
.....
.....
.....
.....

Ngày.....tháng.....năm.....
Phụ trách trả lời
(Ký tên, đóng dấu)


Ví dụ:

Mã số: DC/P-QA-03/F02



BỘ Y TẾ
 VIỆN KIỂM NGHIỆM THUỐC
 TP. HỒ CHÍ MINH
 209 Cù Bắc - QL1 - TP.HCM
 ☎ 38384853 - Fax: 38367989

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
 Độc Lập - Tự Do - Hạnh Phúc




PHIẾU KIỂM NGHIỆM

Số : 0838/VKN-KT2013

Mẫu kiểm nghiệm : Thuốc tiêm HARTAME (Cefotaxime 1 g)
Nơi sản xuất : Sinochem Ningbo Ltd - China
Số lô : 121235 **Hạn dùng** : 19/06/2015
Số đăng ký kiểm nghiệm : 32L0838 **Số đăng ký** : VN- 8773- 09
Nơi lấy mẫu : Khoa Dược Bệnh viện ĐK Bình Dương, số 5 Phạm Ngọc Thạch, P. Hiệp Thành, TP. Thủ Đức Một, Bình Dương.
Người giao mẫu : Phạm Chí Thanh
Người nhận mẫu : Dương Thị Ngọc Thanh
Ngày giao nhận mẫu : 24/12/2013
Yêu cầu kiểm nghiệm : Kiểm tra chất lượng
Tiêu chuẩn hoặc tài liệu áp dụng : TCCS
Tình trạng mẫu khi nhận : Bột thuốc đóng trong lọ kín, nhãn in trên bao bì; kèm theo 1 ống nước cất pha tiêm 5 ml (số lô: 121235, HD: 19062015); tất cả đựng trong hộp giấy có in nhãn. Lượng mẫu lấy: 200 hộp có niêm phong của Viện KN Thuốc TP HCM.

Chỉ tiêu	Mức chất lượng	Kết quả
Tính chất	Bột tinh thể màu trắng đến ánh vàng chứa trong lọ thủy tinh không màu	Đạt
Định tính <i>Phản ứng hóa học</i> <i>HPLC</i>	Ion natri Cefotaxim	Đúng Đúng
Độ đồng đều khối lượng	± 5,0 % so với KLTB bột thuốc trong lọ	Đạt (P = 1,0207 g)
Độ trong	Theo TCCS	Đạt
Màu sắc	Theo TCCS	Đạt
Hàm lượng nước	Không quá 6,0 %	Đạt (4,36 %)
pH	4,5 - 6,5	Đạt (5,33)
Định lượng <i>Cefotaxim</i>	Không ít hơn 86,0 % C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₇ S ₂ tính trên chế phẩm khan	Đạt (93,51 %)
<i>Cefotaxim</i>	93,0 % - 107,0 % C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₇ S ₂ so với hàm lượng nhãn	Đạt (97,97 %)
Độ vô khuẩn	Theo TCCS	Đạt
Chất gây sốt	Theo TCCS	Đạt
Giới hạn tiêu phân	Theo TCCS	Đạt
Tiêu phân nhìn thấy bằng mắt thường	Theo TCCS	Đạt

KẾT LUẬN: Mẫu thử đạt yêu cầu chất lượng các chỉ tiêu trên theo TCCS./-

Ngày 21 tháng 12 năm 2013
 Viện Trưởng

PHÓ VIỆN TRƯỞNG
 Dương Thị Thu Lan

BÀI 3: CÔNG TÁC TIÊU CHUẨN VÀ DƯỢC ĐIỂN

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

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.

ĐĐVN 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: ĐĐVN IV 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 ĐĐVN IV 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” (đôi 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 tủa (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

Decimét; 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

Miilít: 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 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$. 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 15 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. Cao dược liệu, dầu, tinh dầu
5. Thuốc cổ truyền

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 IV.
- Danh mục các chuyên luận của DĐVN IV không đưa vào DĐVN V.
- Quy 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 đậm, 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/hương 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.

+ **Phụ lục 19:** Bảng liên hệ giữa phần trăm ethanol theo thể tích, phần trăm ethanol theo khối lượng, khối lượng riêng của hỗn hợp ethanol và nước

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

được 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.

4.2. 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).

4.3. Cập nhật tiêu chuẩn chất lượng và áp dụng dược điển cập nhật

* Đối với thuốc, nguyên liệu làm thuốc đăng ký lưu hành, đăng ký gia hạn: Tại thời điểm nộp hồ sơ đăng ký, tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc phải đáp ứng dược điển thuộc một trong hai trường hợp sau đây:

a) Dược điển phiên bản hiện hành;

b) Các dược điển phiên bản trước phiên bản hiện hành, nhưng không quá 02 năm tính đến thời điểm dược điển phiên bản hiện hành có hiệu lực.

* Đối với thuốc, nguyên liệu làm thuốc đã được cấp phép lưu hành: Trong thời hạn tối đa 02 năm kể từ thời điểm phiên bản dược điển mới nhất được ban hành, cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất có trách nhiệm cập nhật tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc theo quy định tại phiên bản dược điển đó.

* Trong quá trình lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc, cơ sở sản xuất, cơ sở đăng ký phát hiện yếu tố có ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng, an toàn, hiệu quả của thuốc hoặc theo yêu cầu của Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược), cơ sở sản xuất phải tiến hành cập nhật chỉ tiêu vào tiêu chuẩn chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc để kiểm soát được yếu tố ảnh hưởng trên.

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 dược 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: ĐDVN 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.

– Ổn 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.**

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.

BÀI 4: CHẤT ĐỐI CHIẾU VÀ DUNG DỊCH CHUẨN DÙNG TRONG KIỂM NGHIỆM

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 hydrocloric $\text{HCl} = 36,46$.

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 $H_2SO_4 = 98,08$

Dùng loại tinh khiết phân tích.

Chất lỏng sánh, ăn mòn mạnh.

Khối lượng riêng: Khoảng 1,84 g/ml.

Hàm lượng H_2SO_4 : 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

$CH_3COOH = 60,1$

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 CH_3COOH : 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 CH_3COOH 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 CH_3COOH 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



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 thuỷ 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 thuỷ 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. Hoà 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 5: CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH HÓA LÝ

I. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH QUANG PHỔ UV -VIS

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được các phương pháp phân tích quang học
- 1.2. Trình bày được bản chất của ánh sáng
- 1.3. Trình bày được nêu được phân vùng sóng điện từ
- 1.4. Trình bày định luật Lambert-Beer
- 1.5. Trình bày được ứng dụng của định luật Lambert-Beer

2. Kỹ năng

- 2.1. Tính toán được các kết quả định lượng bằng phương pháp phân tích quang học

3. Thái độ

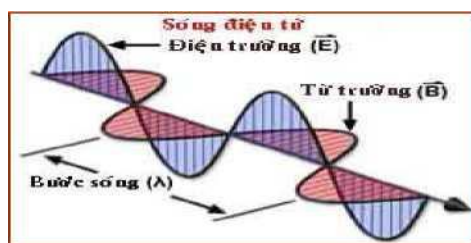
- 3.1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.
- 3.2. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này.

NỘI DUNG

1. Bản chất của ánh sáng

Trong quang phổ học: ánh sáng nhìn thấy, tia hồng ngoại, tia tử ngoại, tia rơnghen, sóng radio ... đều được chỉ bằng một thuật ngữ là *bức xạ*.

1.1. Tính chất sóng: bức xạ có dao động sóng của cường độ điện trường và từ trường thẳng góc nhau.



Hình 1.1: Bức xạ điện từ có bước sóng λ , truyền theo trục x

Ánh sáng nhìn thấy, tia hồng ngoại, tia tử ngoại ... đều là các dạng khác nhau của bức xạ điện từ, chúng chỉ khác nhau về độ dài sóng (bước sóng).

Tính chất sóng để giải thích hiện tượng nhiễu xạ (diffraction), giao thoa (interference).

1.2. Tính chất hạt

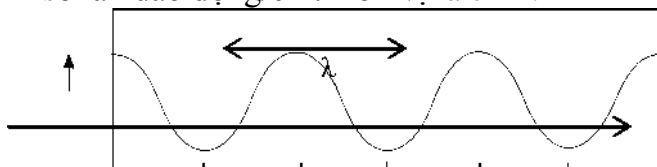
Bức xạ điện từ là những hạt mang năng lượng (photon = quang tử); photon lan truyền với vận tốc ánh sáng theo công thức:

$$E = h \frac{c}{\lambda}$$

- h là hằng số Planck có giá trị là $6,6256 \times 10^{-27}$ erg.sec hay $h = 6,6208 \times 10^{-34}$ J.s.
- bước sóng càng nhỏ thì năng lượng photon càng lớn.

1.3. Các đại lượng đặc trưng

- Bước sóng (λ): khoảng cách ngắn nhất giữa 2 dao động cùng pha, đơn vị là $\text{Å} = 10^{-10}$ m, $1 \text{ nm} = 10^{-9}$ m, $1 \mu\text{m} = 10^{-6}$ m.
- Tần số (ν): số lần dao động/giây. Đơn vị là CPS (cycle per second) = 1Hz (Hertz)
- Số sóng (ν): số lần dao động/cm. Đơn vị là cm^{-1} .



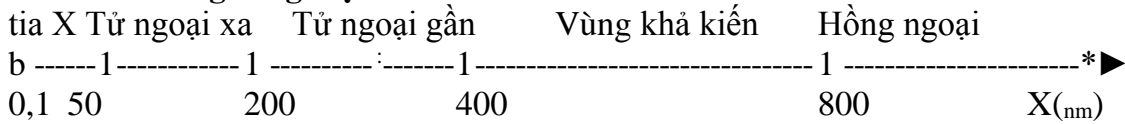
Hình 1.2: Biểu thị đặc trưng của sóng ánh sáng

2. Định nghĩa – Nguyên tắc

Phân tích trắc quang là tên gọi chung của các phương pháp phân tích quang học dựa trên sự tương tác chọn lọc giữa chất cần xác định với năng lượng bức xạ thuộc vùng tử ngoại, khả kiến hoặc hồng ngoại.

Nguyên tắc của phương pháp trắc quang là dựa vào lượng ánh sáng đã bị hấp thu bởi chất hấp thu để tính hàm lượng của chất hấp thu.

3. Phân vùng sóng điện từ



Hình 1.3 : Phân vùng sóng ánh sáng theo độ dài sóng.

Hình 1.3 cho thấy mỗi dạng bức xạ (IR, UV...) bao gồm những bức xạ có bước sóng khác nhau biến đổi trong một vùng nào đó của phổ điện từ. Đó là các bức xạ đa sắc.

Ánh sáng có bước sóng nhỏ hơn 200nm, bị hấp thu bởi oxi không khí, hơi nước và nhiều chất khác, vì vậy chỉ có thể đo quang ở bước sóng nhỏ hơn 200 nm bằng máy chân không.

Ánh sáng có bước sóng từ 200 – 400 nm, được gọi là ánh sáng tử ngoại (UV), trong đó vùng từ 200 – 300 nm được gọi là miền tử ngoại xa, còn vùng từ 300 – 400 nm gần miền khả kiến được gọi là miền tử ngoại gần.

Ánh sáng có bước sóng trong khoảng từ 800 – 2000 được gọi là ánh sáng hồng ngoại (IR). Sự hấp thu ánh sáng ở miền phổ này ít được sử dụng để giải quyết trực tiếp các nhiệm vụ phân tích, nhưng được sử dụng rộng rãi để nghiên cứu cấu tạo của phân tử. Ở các vùng phổ khác nhau, nhờ những dụng cụ thích hợp như lăng kính, cách tử... từ những bức xạ đa sắc, người ta có thể tách riêng được những bức xạ có cùng bước sóng và gọi là bức xạ đơn sắc (là bức xạ gồm chỉ một loại photon có năng lượng như nhau).

Những hợp chất màu là những hợp chất có khả năng hấp thu một hoặc một vài màu phổ của ánh sáng tự nhiên, có thể hấp thu hoàn toàn hoặc một phần cường độ của màu phổ.

Nếu chỉ hấp thu duy nhất một màu phổ, thì màu của dung dịch chính là màu bổ sung (tổ hợp màu phổ và màu bổ sung trở thành không màu).

4. Cơ sở lý thuyết:

Nếu dung dịch hấp thu bức xạ vùng tử ngoại, ánh sáng trắng truyền suốt hoàn toàn đến mắt, dung dịch không màu.

Dung dịch có màu khi chứa cấu tử có khả năng hấp thu bức xạ vùng thấy được, do đó khi định lượng bằng phương pháp quang phổ hấp thu thấy được còn được gọi là phương pháp so màu hay đo màu.

Dung dịch mẫu có nồng độ càng cao, khả năng hấp thu của mẫu càng mạnh, cường độ ánh sáng đến mắt càng yếu, dung dịch có màu càng sẫm.

5. Định luật hấp thu bức xạ Lambert - Beer

Chiếu bức xạ đơn sắc có bước sóng λ có cường độ I_0 qua dung dịch chứa cấu tử khảo sát có nồng độ C . Bề dày dung dịch là l . Tại bề mặt cuvet đo, một phần bức xạ bị phản xạ có cường độ I_R , một phần bức xạ bị hấp thu có cường độ I_A . Bức xạ ra khỏi dung dịch có cường độ I .

$$\log \frac{I_0}{I} = A = \epsilon \cdot l \cdot C$$

Trong đó : ϵ là một hằng số tỉ lệ có tên hệ số hấp thu mol (hệ số tắt mol) biểu thị độ hấp thu của dung dịch có nồng độ chất tan là $C = 1M$ được đựng trong bình dày 1cm

Bây giờ ta có thể áp dụng dễ dàng định luật Beer vào việc xác định nồng độ các chất tan bằng cách đo độ hấp thu A của chúng.

Nếu nồng độ của dung dịch hấp thu C biểu diễn theo % (g/100ml) = 1%, $l=1cm$ thì độ hấp thu A này được gọi là độ hấp thu riêng (= độ tắt riêng của dung dịch hấp thu)

$$A_{1cm}^{1\%} = D_{1cm}^{1\%} = E_{1cm}^{1\%}$$

Trong nhiều tài liệu về quang phổ, đặc biệt là dược điển của Mỹ, Anh hay sử dụng $E_{1cm}^{1\%}$ như là hằng số vật lý của một chất. Ví dụ: Vitamin B12 có $E_{1cm}^{1\%} = 204$ ở $\lambda_{max} = 361nm$.

Cường độ hấp thụ bức xạ của cấu tử được xác định bằng 2 đại lượng

- Độ truyền suốt T (Transmittance)

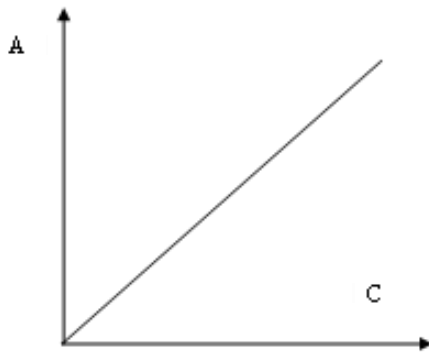
$$T = \frac{I}{I_0} \text{ hay } T\% = \frac{I}{I_0} \times 100$$

- Độ hấp thụ A (Absorbance) hay mật độ quang OD (optical density)

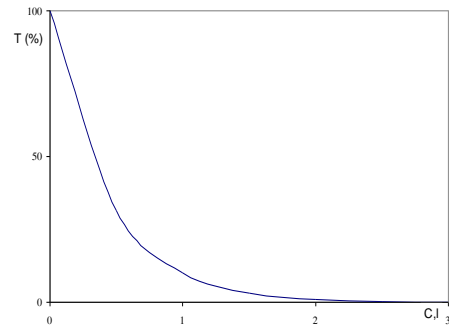
$$A = \log \frac{I_0}{I} = \log \frac{1}{\frac{I}{I_0}} = \log \frac{100}{T\%} = 2 - \log T\%$$

Nếu đo độ hấp thụ quang của một loại dung dịch bằng một dòng sáng đơn sắc (tại một giá trị λ) thì $A = f(l, C)$ là hàm bậc nhất, đường biểu diễn là một đường thẳng, còn đường $T = f(C)$ là một đường cong.

Vì vậy trong phân tích trắc quang chỉ dùng đường $A = f(C)$ mà không dùng T



$$A = \epsilon l C$$

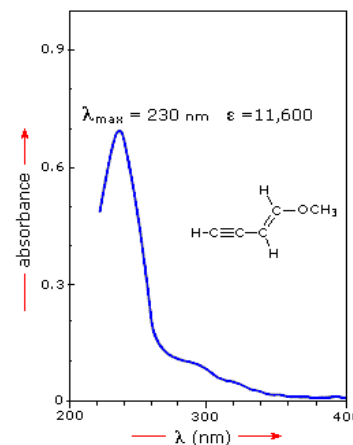
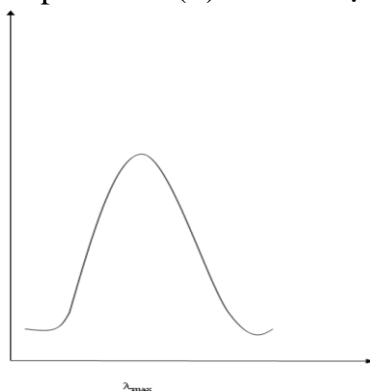


$$T = \frac{I}{I_0}$$

Đường biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ A hoặc ϵ vào độ dài sóng λ (hay tần số sóng ν) gọi là phổ hấp thụ của chất khảo sát.

Phổ hấp thụ

Phổ hấp thụ của phân tử là phổ đám gồm một hoặc một số đám hấp thụ, mỗi đám đều có dạng đường phân bố xác suất chuẩn và khác nhau bởi cường độ hấp thụ và bước sóng cực đại λ_{max} của đám. Trong trường hợp đơn giản phân tử chỉ có một tâm mang màu thì phổ $A = f(\lambda)$ chỉ có một giải phổ có dạng đối xứng hình chuông.



❖ *Điều kiện ứng dụng định luật Lambert-Beer:*

- Ánh sáng phải đơn sắc
- Dung dịch phải loãng và trong suốt (không tán xạ)
- Chất khảo sát phải bên trong dung dịch và bên dưới tác dụng của tia UV-Vis

❖ *Định luật Lambert-Beer thường bị sai lệch:*

- Do phần cứng trên máy

- Do sự phân ly (ion hoá dung dịch)
- Do sự trùng hợp phân tử chất thử
- Do tạp chất trong dung dịch tạo phức với chất thử.

6. Các yếu tố ảnh hưởng đến độ hấp thụ:

6.1. Cấu trúc phân tử

6.2. Môi trường:

Một số yếu tố như nồng độ, pH, nhiệt độ của mẫu đo, có thể ảnh hưởng đến vị trí và cường độ của dải hấp thụ phân tử. Các thông số này phải được kiểm soát để đảm bảo độ chính xác cao nhất và khi so sánh các phổ được đo dưới những điều kiện khác nhau

6.2.1. Dung môi:

Dung môi cũng có thể hấp thụ bức xạ UV-Vis. Khi khảo sát phải chú thích dung môi được dùng để hòa tan mẫu.

Độ phân cực của dung môi có thể làm biến đổi môi trường điện tử của nhóm hấp thụ mang màu. Một cách tổng quát, độ lớn của sự chuyển dịch có thể liên quan với độ phân cực của dung môi. Thí dụ: độ hấp thụ của aceton có thể thay đổi từ 259nm - 279nm tùy vào dung môi được sử dụng.

Để phân tích so sánh, nên sử dụng một dung môi duy nhất cho tất cả các lần đo.

6.2.2. Nồng độ

Thường thì nồng độ chỉ ảnh hưởng đến cường độ của dải. Ở nồng độ cao, tương tác phân tử (như là dimer hoá) có thể gây nên sự thay đổi về dạng và vị trí của dải hấp thụ. Các thay đổi này làm khác đi tính tuyến tính của độ hấp thụ theo nồng độ và dẫn đến kết quả định lượng không chính xác.

6.2.3. pH

Ảnh hưởng của pH trên phổ hấp thụ rất lớn và chủ yếu làm dịch chuyển sự cân bằng giữa 2 dạng khác nhau.

Thí dụ: chỉ thị pH đổi màu có thể thấy được ở các giá trị pH khác nhau. Nếu đang khảo sát ảnh hưởng của pH đến phổ của một mẫu đo thì nên dùng hệ đệm để kiểm tra thông số pH này. Cũng nên chú ý là hầu hết các hệ đệm tự nó cũng hấp thụ có ý nghĩa và có thể ảnh hưởng đến độ dài sóng đối với các phép đo được thực hiện.

6.2.4. Nhiệt độ

Nhiệt độ cũng ảnh hưởng đến việc đo quang phổ UV - vis. Sự trương nở đơn giản của dung môi đủ làm thay đổi A biểu kiến do đó cũng làm ảnh hưởng đến độ đúng của kết quả.

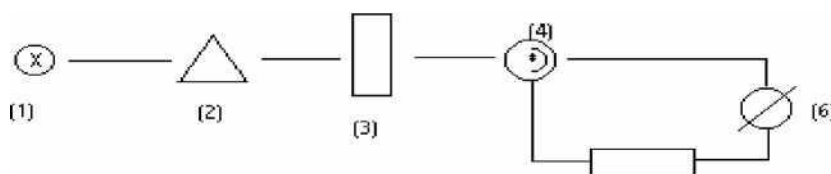
Thêm vào đó, nhiệt độ cũng ảnh hưởng đến sự cân bằng vật lý hay hoá học. Một ví dụ điển hình là khi nhiệt độ tăng sẽ phá huỷ cấu trúc của acid nucleic.

Cuối cùng, nhiệt độ cũng làm thay đổi chỉ số khúc xạ của dung môi một cách có ý nghĩa. Nếu nhiệt độ khi đo có ảnh hưởng đến việc đo mẫu thì phải sử dụng cốc đo ổn nhiệt để không làm thay đổi độ hấp thụ biểu kiến.

7. Máy quang phổ tử ngoại

7.1. Cấu tạo:

Máy quang phổ tử ngoại và khả kiến (UV-Vis spectrophotometer) gồm những bộ phận sau



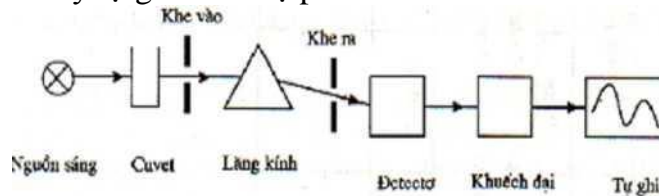
Hình 7.1 : Sơ đồ máy quang phổ UV - Vis

- (1) Đèn nguồn (source): gồm đèn Tungsten - Halogen hay Wolframe đo vùng Vis. đèn Hydrogen hay Deuterium đo vùng UV.
- (2) Bộ tạo ánh sáng đơn sắc (monochromator) bằng lăng kính thạch anh hay bằng cách tử.
- (3) Cốc đựng mẫu đo (cuve)
 - o bằng thủy tinh thạch anh để đo vùng UV - Vis có ký hiệu là QS hay VV bằng thủy tinh thường để đo vùng Vis có ký hiệu là OS (SiO_2 hấp thụ trong vùng Vis)
- (4) Bộ nhận tín hiệu (Detector) là ống nhân quang điện (photomultiplier) đo từ 200-680nm. Trong trường hợp đo ở vùng có bước sóng lớn hơn 680nm, dùng tế bào quang PbCe.
- (5) Bộ khuếch đại tín hiệu (amplificator)
- (6) Bộ phận ghi hay đồng hồ đo có 2 thang đo bao gồm:
 - o Thang đo độ hấp thu A hay mật độ quang D (Absorbance, Density)
 - o Thang đo độ thấu quang, độ truyền quang T (Transmission)

7.2. Phân loại

Các máy quang phổ UV - Vis được phân loại theo cấu tạo:

- Loại một chùm tia (single beam): loại này để đo điểm tức là ta đo độ hấp thu của từng bước sóng một. Muốn thu được toàn bộ phổ tự ta phải xây dựng lấy.
- Loại hai chùm tia (giống nhau về cường độ và X) (double beam): thông thường có bộ phận tự ghi đi kèm và máy tự ghi toàn bộ phổ mà ta cần khảo sát.



Hình 7.2. Máy quang phổ UV - Vis một chùm tia dùng lăng kính

Các máy quang phổ UV-Vis hiện lưu hành thường là của các hãng: Beckman, Hitachi, Prolabo, Shimadzu, Cecil, Pharmacia, Perkin Elmer, Hewlett Packard.

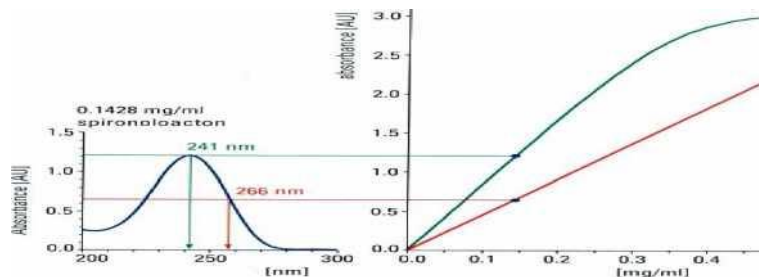
8. Ứng dụng

Có thể nói trong công tác kiểm nghiệm nói chung và kiểm nghiệm thuốc nói riêng, phép đo phổ hấp thụ tử ngoại - khả kiến (UV - Vis Spectrophotometry) đóng vai trò rất quan trọng trong phân tích định tính, thử tinh khiết và định lượng.

8.1. Định tính

Phổ tử ngoại khả kiến thường thường chỉ thể hiện một số ít dải rộng. Khi so sánh với những phương pháp khác như quang phổ hồng ngoại (phổ này có nhiều dải hẹp) thì phổ tử ngoại khả kiến cung cấp ít thông tin hơn. Các chất hữu cơ hấp thụ nhiều là do sự có mặt của các nối n (không bão hòa). Phổ hấp thụ của một chất là đường biểu diễn độ hấp thụ của chất đó theo bước sóng của ánh sáng chiếu tới.

Ta có: $A = f(\lambda)$



Hình 8.1 : Đường biểu diễn sự phụ thuộc Spironolacton vào bước sóng

Từ đường biểu diễn này ta có thể xác định được các hấp thụ cực đại là bước sóng mà ở đó chất đo có độ hấp thụ lớn nhất.

Ví dụ: Spironolacton có cực đại hấp thụ ở 241nm

8.1.1. Định tính trong trường hợp không có chất chuẩn

Thí dụ : Vitamin B12 có cực đại hấp thụ ở $278 \pm 1\text{nm}$; $361 \pm 1\text{nm}$; $548 \pm 2\text{nm}$.

ỨNG với mỗi cực đại hấp thụ, chất lại có hệ số hấp thụ nhất định.

Ví dụ : Vitamin B12 có $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 207$ ở 361 nm

Cực đại hấp thụ (nm) và hệ số hấp thụ là hai hằng số phổ UV - Vis đặc trưng riêng cho mỗi chất. Để định tính một chất ta phải xác định hai hằng số trên và so với các số liệu của phổ chuẩn.

Như vậy, trường hợp không có mẫu chuẩn thì so sánh phổ điện tử của chất khảo sát với phổ điện tử có trong tài liệu, trong các bộ sưu tầm phổ và phải thực hiện đúng theo các điều kiện đã ghi trong tài liệu về dung môi, nồng độ, loại máy.

- Một số trường hợp đơn giản có thể so sánh A_{max} , e_{max} hay $A_{1\text{cm}}^{1\%}$ cũng đủ

8.1.2. Định tính trong trường hợp có chất chuẩn

Người ta cũng hay dùng các phương pháp so sánh phổ của mẫu đo với phổ của chất chuẩn ở cùng nồng độ. Nếu là một chất thì hai phổ này phải cho cực đại hấp thụ và hệ số hấp thụ hoàn toàn giống hệt nhau.

Trong trường hợp này, để tiến hành thì ghi phổ của mẫu khảo sát và mẫu chuẩn với một máy, cùng dung môi, nhiệt độ ... rồi so sánh 2 đường cong. Nếu đúng là 1 hợp chất thì 2 đường cong phải chồng khít lên nhau.

8.2. Định lượng

8.2.1. Phương pháp định lượng trực tiếp (Phương pháp đo tuyệt đối (máy phải được chuẩn hóa))

Nếu biết $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ thì sử dụng công thức: $C_X^{\%} = \frac{A}{E_{1\%}^1}$

8.2.2. Phương pháp sử dụng hệ số hấp thụ mol :

Hòa tan mẫu đo trong dung môi thích hợp để có nồng độ C_x rồi đo độ hấp thụ A_x trên máy tại bước sóng của đỉnh có độ hấp thụ cao nhất trong số các đỉnh cực đại với cốc đo có bề dày 1cm Theo công thức của định luật Lambert-Beer : $A = \epsilon \cdot C \cdot l$ thì:

$$C = \frac{A}{\epsilon \cdot l}$$

(ϵ : tham khảo tài liệu hoặc đo trên mẫu chuẩn; A_x : do máy đo) nên có thể suy ra C_x (mol/lit)

8.2.3. Phương pháp so sánh độ hấp thụ

So sánh độ hấp thụ (A_x) của dung dịch thử nghiệm có nồng độ (C_x) với độ hấp thụ của dung dịch chuẩn có nồng độ biết trước (C_0)

- ✓ Pha một dung dịch chuẩn có C_{tc} .
- ✓ Tiến hành đo A hoặc T của dd chuẩn so với dd so sánh (A_{tc})
- ✓ Theo định luật Lambert – Beer: $A_{tc} = \epsilon l C_{tc}$.
- ✓ Pha dung dịch mẫu với nồng độ cần xác định C_x (chưa biết)
- ✓ Tiến hành đo A hoặc T của dd mẫu so với dd so sánh (A_x)
- ✓ Theo định luật Lambert – Beer: $A_x = \epsilon l C_x$.
- ✓ Khi dung dịch xác định và dd chuẩn có cùng bản chất, ϵ có thể xem như nhau, và $l = \text{const}$.

$$\Rightarrow C_x = \frac{A_x}{A_{tc}} \times C_{tc}$$

Chú ý: C_x và C_0 không được chênh lệch quá. Trong thực nghiệm, C_x và C_0 càng gần nhau kết quả càng chính xác. A_0 : độ hấp thụ của dung dịch chuẩn.

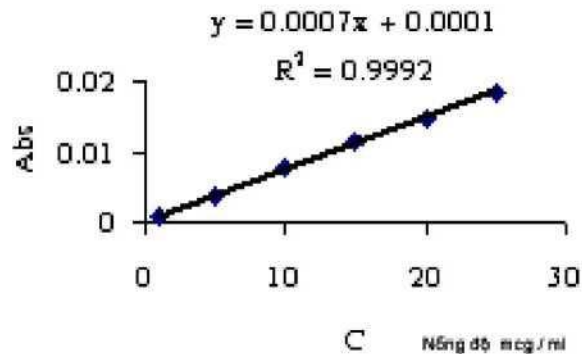
8.2.4. Phương pháp sử dụng đường hồi qui chuẩn (xây dựng đường cong chuẩn độ).

- Pha các dung dịch mẫu chuẩn có nồng độ chính xác $C_1, C_2, C_3, C_4 \dots$ trong dung môi thích hợp.

- Lần lượt xác định mật độ quang trên máy quang phổ ở bước sóng hấp thụ cực đại A_{\max} của dải hấp thụ mạnh nhất được các giá trị $A_1, A_2, A_3, A_4 \dots$ (nên pha dung dịch sao cho độ hấp thụ từ 0,2 - 0,8) và dùng dung môi làm mẫu trắng.

- Tính phương trình $y = ax + b$ với $R^2 = 0,99$ (xây dựng đường cong chuẩn độ bằng cách xác định đường biểu diễn với trục tung là A (Absorbance), trục hoành là nồng độ C (concentration))

Tiến hành đo mật độ quang của dung dịch cần khảo sát A_x , rồi căn cứ vào đồ thị tìm nồng độ C_x của dung dịch cần khảo sát.



Hình 8.2: Tương quan tuyến tính giữa nồng độ và độ hấp thụ

- Hướng dẫn tìm đường hồi qui tuyến tính bằng máy tính Casio:

Tác vụ	Dòng CASIO MS	Dòng CASIO ES												
Bật chế độ nhập tần số	Không cần	Shift Mode ↓ 4 1												
Khởi động gói Hồi quy tuyến tính	Mode...(tìm)...REG Lin	Mode...(tìm)...STAT A+BX												
Nhập số liệu	x_1, y_1 Shift , n_1 M+ : x_k, y_k Shift , n_k M+ $n_i = 1$ thì chỉ cần nhấn x_i, y_i M+	<table border="1"> <thead> <tr> <th>X</th> <th>Y</th> <th>FREQ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$x_1 =$</td> <td>$y_1 =$</td> <td>$n_1 =$</td> </tr> <tr> <td>:</td> <td>:</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>$x_k =$</td> <td>$y_k =$</td> <td>$n_k =$</td> </tr> </tbody> </table>	X	Y	FREQ	$x_1 =$	$y_1 =$	$n_1 =$:	:	:	$x_k =$	$y_k =$	$n_k =$
X	Y	FREQ												
$x_1 =$	$y_1 =$	$n_1 =$												
:	:	:												
$x_k =$	$y_k =$	$n_k =$												
Xóa màn hình hiển thị	AC	AC												
Xác định: • Hệ số tương quan mẫu (r) • Hệ số hằng: A	Shift 2 →→ 3 = Shift 2 →→ 1 =	Shift 1 7 3 = Shift 1 7 1 =												

8.2.5. Phương pháp thêm chuẩn

- Theo phương pháp này thì mật độ quang của dd mẫu chứa chất cần xác định được so sánh với chính dung dịch đó có thêm những lượng xác định của chất cần xác định.

- Trong phương pháp thêm chuẩn, ta thêm vào dd xác định một lượng dd tiêu chuẩn.

- Có 2 cách thực hiện:

- Dùng một dung dịch chuẩn và áp dụng công thức tính

- Dùng đồ thị để biểu diễn

Dùng công thức tính.

$$C_x = C_a \frac{A_x}{A_{(x+a)} - A_x}$$

Trong đó:

$A_{(x+a)}$: Độ hấp thụ của các dung dịch thêm.

A_x : Độ hấp thụ của các dung dịch xác định

C_a : Nồng độ dung dịch chuẩn thêm vào bình mức 50mL.

C_x : Nồng độ của chất X trong dung dịch kiểm tra.

Từ khoá: hấp thụ điện tử, quang học, bức xạ, lượng tử, ánh sáng.

Câu hỏi ôn tập

1. Phân vùng sóng điện từ? vùng uv-vis?
2. Định luật Lambert-beer? Ứng dụng Uv-vis trong kiểm nghiệm thuốc?
3. Máy quang phổ uv-vis?

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Hữu Đình, Trần thị Đà. *Ứng dụng một số phương pháp phổ nghiên cứu cấu trúc phân tử* Nhà xuất bản Giáo dục. 1999.
2. Nguyễn Đình Triệu. *Các phương pháp phân tích vật lý và hoá lý (tập 1)*. Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật. 2001.
3. Phạm Hải Tùng, Phạm Gia Huệ, *Hoá học phân tích*. Tập 2, Nxb. Y học - Hà nội, 1978.
4. James S. Fritz. George H. Schenk. *Quantitative analytical chemistry*. Fifth edition. 1924.

II. PHƯƠNG PHÁP ĐIỆN HÓA ỨNG DỤNG TRONG KIỂM NGHIỆM - PHÉP ĐO pH

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Hệ thống hoá lại các kiến thức đã học về các phương pháp điện hoá thường dùng trong kiểm nghiệm

2. Kỹ năng:

2.1. Biết cách áp dụng các phương pháp vào trong công tác kiểm nghiệm một số nguyên liệu và chế phẩm dược

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. Mở đầu

Phép đo điện thế là một phương pháp quan trọng trong phân tích hóa học và được DƯỢC ĐIÊN của tất cả các nước qui định là một trong các phương pháp vật lý dùng trong công tác kiểm nghiệm thuốc (ĐVN IV)

- Cơ sở của phương pháp dựa vào việc đo điện thế được hình thành từ các điện cực đặc biệt nhúng vào trong dung dịch khảo sát và điều chủ yếu là: ĐIỆN THẾ CỦA ĐIỆN CỰC và NỒNG ĐỘ của các thành phần có trong dung dịch có mối liên quan mật thiết.

- Phép chuẩn độ điện thế là phương pháp chuẩn độ dựa trên sự khảo sát điện thế hình thành trong quá trình chuẩn độ. Trong quá trình này, nồng độ của chất cần được chuẩn độ giảm đi khi ta nhỏ dung dịch chuẩn độ vào. Sự giảm đi này được theo dõi bằng việc đo điện thế của các điện cực nhúng vào trong dung dịch. Tại điểm kết thúc, chất chuẩn độ nhỏ xuống không sử dụng tới nữa (dư thừa) sẽ gây ra sự thay đổi đột ngột về nồng độ của nó trong dung dịch và gây ra sự thay đổi đột ngột về điện thế đo được hay tạo ra một

BƯỚC NHẢY ĐIỆN THẾ. Nói cách khác **ĐIỂM TƯƠNG ĐƯƠNG** được xác định bằng **BƯỚC NHẢY THẾ**. Vậy chuẩn độ điện thế là sự khảo sát sự phụ thuộc của điện thế E theo thế tích V của chất chuẩn độ $E = f(v)$

- Phép chuẩn độ thế được sử dụng trong:

- Phương pháp trung hòa
- Phương pháp oxy-hoá khử
- Phương pháp kết tủa

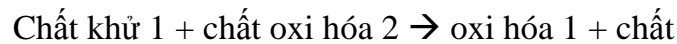
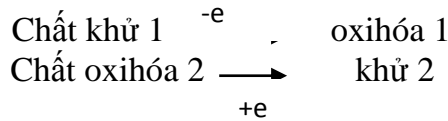
Ưu điểm của nó là việc xác định điểm tương đương không bị ảnh hưởng bởi màu sắc hay là sự tạo tủa như trong các phép chuẩn độ thế tích thông thường dùng chỉ thị màu.

2. Những khái niệm chung

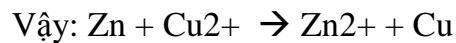
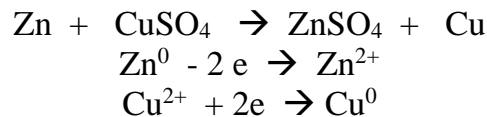
Phản ứng oxi hóa – khử

- PU xảy ra có sự thay đổi số oxy hóa của các nguyên tố.

❖ Gồm hai quá trình:



Ví dụ:



Phản ứng trên xây dựng từ 2 cặp oxi hóa-khử: Zn^{2+}/Zn và Cu^{2+}/Cu

Mỗi cặp oxi hóa khử có 1 thế điện cực đặc trưng: $\varphi_{\text{oxi hóa /khử}}$

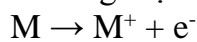
3. Cơ sở lý thuyết

Cơ sở lý thuyết của phương pháp dựa trên những cơ bản sau:

3.1. Phương trình NERNST và thế của điện cực

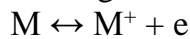
Khi nhúng một thanh kim loại bất kỳ vào trong dung dịch muối của nó ta được một điện cực, là do:

- Một số nguyên tử của thanh kim loại được hòa tan vào trong dung dịch: quá trình nhường điện tử e

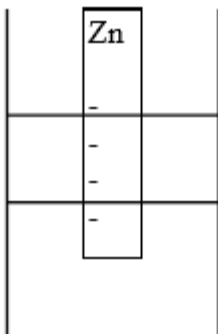


- Ngược lại, một số ion kim loại trong dung dịch đến bám vào thanh kim loại, thu e và trở thành nguyên tố: quá trình thu điện tử e

Ở trạng thái cân bằng ta sẽ có:



Như vậy, thanh kim loại được tích điện và trở thành một điện cực và có điện thế được xác định bởi phương trình NERNST như sau:



$$E = E_0 + \frac{RT}{nF} \ln a_{\text{M}^{n+}}$$

n : số electron trao đổi trong quá trình điện cực;

$a_{M^{n+}}$: hoạt độ cation M^{n+}

F : số Faraday (96484 culong/mol)

R : hằng số khí (8,314 J/mol)

T : nhiệt độ tuyệt đối.

E_0 : Thế điện cực tiêu chuẩn

Nếu thay $\ln a_{M^{n+}} = 2,303 \log a_{M^{n+}}$ nhiệt độ phòng là 25°C tức là 298°K . Phương trình có thể viết như sau:

$$E = E_0 + \frac{0,0591 \times \lg[M^{n+}]}{n}$$

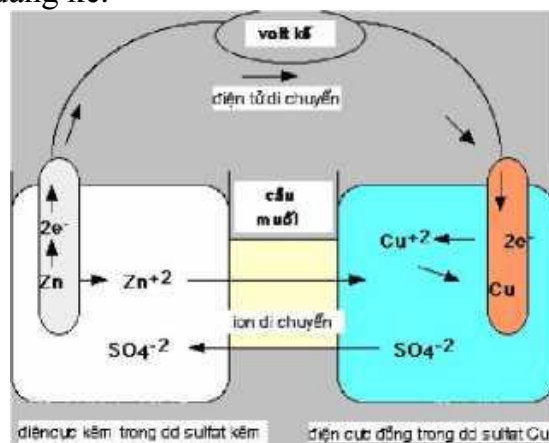
E_0 là một hằng số, vậy THẾ của điện cực phụ thuộc vào HOẠT ĐỘ hay là nồng độ hữu hiệu của cation M^{n+} có trong dung dịch

3.2. Pin điện

Một điện cực riêng rẽ không tạo ra được nguồn điện. Nếu ta có 2 điện cực khác nhau (1) và (2) được nối với nhau bởi một cầu nối như hình vẽ 3.1 ta sẽ thu được 1 pin điện. Cầu nối ở đây có dạng hình chữ U được đổ đầy keo có chứa KCl (để đảm bảo sự dẫn điện nội giữa 2 điện cực (hình A) hoặc là một miếng xốp nhỏ chỉ cho các ion đi qua (hình B)). Sức điện động E của pin điện được tính bằng hiệu giữa thế của hai điện cực (1) và (2).

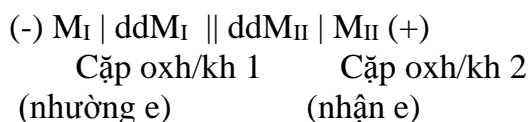
$$E = E_1 - E_2$$

Nói một cách chính xác, ta còn phải kể đến thế của cầu nối, nhưng trong những điều kiện xác định thế này không đáng kể.



Hình 3.1: Sơ đồ của một pin điện

➤ *Kí hiệu pin điện hóa:*



➤ *Theo hình trên hoạt động của nguyên tố Cu-Zn:*

- Phương trình phản ứng: $\text{Zn} + \text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Cu} + \text{Zn}^{2+}$
- Sơ đồ pin điện:

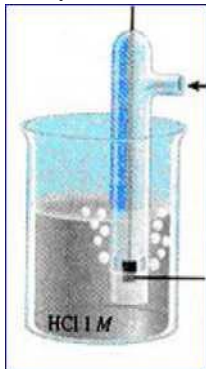


➤ *Suất điện động của pin E (V)*



c. Điện cực Hydro:

- Cấu tạo: như hình vẽ



1. dây dẫn
2. thanh bạch kim có phủ lớp gel Pt
3. ống thủy tinh hình chuông
4. lỗ để đưa khí Hydrogen vào

Hình: Điện cực hydro

Nguyên tắc hoạt động: Khi nhúng điện cực đó vào dung dịch acid hay base và cho khí hydro liên tục chạy qua, do tính chất hấp thụ hydrogen mạnh, thanh Pt đóng vai trò thành Hydro nhúng trong muối của nó là dung dịch acid hay base.

Thế của điện cực được tính theo phương trình:

$$E = E_0 + 0,0591 \lg[H^+]$$

thay $\log H^+ = -\text{pH}$, ta có $E = E_0 - 0,0591 \text{ pH}$ như vậy điện cực Hydrogen có điện thế thay đổi theo nồng độ H^+ , nên có thể dùng là điện cực chỉ thị trong chuẩn độ acid-base. Khi $[H^+] = 1$ và áp suất Hydro là 760mmHg, ta có $E = E_0$ và quy ước đặt $E_0 = 0$ và thế của các điện cực khác đều được quy định từ trị số đó. Nhược điểm của điện cực này là khó sử dụng, dễ bị ảnh hưởng của các hóa chất tham gia phản ứng nên không thông dụng.

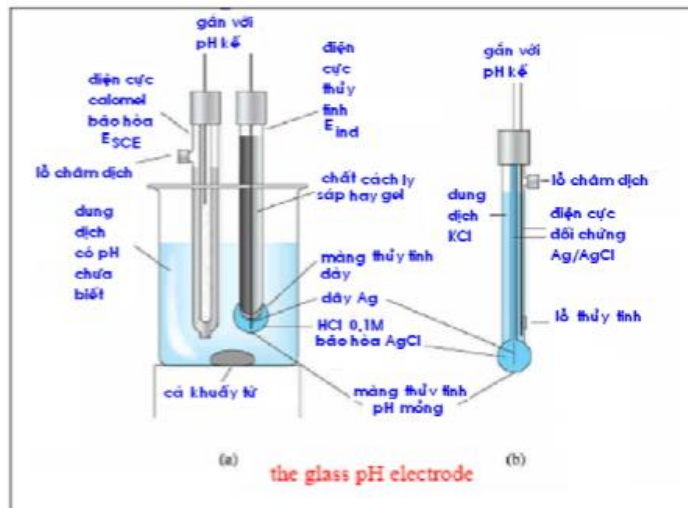
d. Điện cực thủy tinh

Nguyên tắc hoạt động: Màng thủy tinh rất nhạy cảm với ion H^+ nên giữa thế của điện cực và pH của dung dịch có sự phụ thuộc giống như phương trình NERNST nên có thể chấp nhận:

$$\begin{aligned} E_{tt} &= E_0 + 0,0591 \log H^+ \\ &= E_0 - 0,0591 \text{ pH} \end{aligned}$$

Do vậy điện cực thủy tinh rất thông dụng trong việc đo pH và chuẩn độ acid-base.

Điều cần lưu ý là với môi trường quá acid hay quá base khi sử dụng điện cực thủy tinh sẽ mắc phải sai số.



Hình: Điện cực thủy tinh

- (1) Bầu thủy tinh rất mỏng làm bằng một loại thủy tinh đặc biệt
- (2) Dây Ag có phủ lớp AgCl nhúng trong dung dịch HCl 0,1N bão hòa với AgCl

e. Điện cực kép (Combined electrode)

Điện cực calomel (reference electrode) hay điện cực A/AgCl và điện cực thủy tinh (indicator electrode) thường hay được sử dụng trong các máy đo pH và dùng trong chuẩn độ thế. Để tiện sử dụng người ta kết hợp hai điện cực riêng rẽ lại thành điện cực kép có cấu tạo theo sơ đồ hình vẽ bao gồm điện cực Ag/AgCl bao ngoài bên trong là điện cực thủy tinh.

4. Máy đo pH (pH METER)

Cấu tạo: Máy đo điện thế và pH thường gọi tắt là pH kế (pH meter) bao gồm các bộ phận chính sau:

- Máy chính
 - Các điện cực
 - Các dung điện chuẩn
- a- Máy chính: các nút vặn gồm chủ yếu sau:
- nút đóng và ngắt mạch điện
 - nút chuyển đổi giữa đo thế và đo pH
 - nút chỉnh 0 ban đầu (Zero adjust)
 - nút chỉnh với pH 7 (Standardize hay Calib)
 - nút chỉnh với nhiệt độ (Temperature)

Đồng hồ đo gồm 2 thang đo:

- Đo thế từ -700 mv đến +700mv
- Đo pH từ 0 đến 14

b- Các điện cực: thông thường là điện cực calomel và điện cực thủy tinh hoặc điện cực kép calomel- thủy tinh.

Các dung dịch đệm chuẩn: thông thường là

- Dung dịch đệm chuẩn pH 7
- Dung dịch đệm chuẩn pH 4
- Dung dịch đệm chuẩn pH 9

- Vận hành máy: Về chi tiết mỗi máy có bản hướng dẫn riêng, để đo pH thường tuân theo những nguyên tắc chung sau:

- Chuẩn máy với pH 7: Sau khi nối mạch (bật nút vặn chính) và chuyển nút vặn sang vị trí đo pH, ta nhúng cặp điện cực calomel - thủy tinh vào trong dung dịch đệm chuẩn pH 7

rồi dùng núm chỉnh Standardize hay Cal. Để đo kim về vị trí pH 7.

- Kiểm tra máy với pH 4 nếu dung dịch đo nằm ở vùng acid với pH 9 nếu dung dịch đo nằm ở vùng kiềm, nhúng cặp điện cực trên vào dung dịch đệm chuẩn pH 4 (hay pH 9) kim đo phải chỉ đúng giá trị 4 (hay 9). Khi đó coi như máy đã được chuẩn và chuyển sang đo mẫu.

Chú ý: Thực chất của việc đo pH là việc so sánh pH của dung dịch cần đo với các dung dịch đệm chuẩn đã biết trước pH. Do vậy dung dịch đệm chuẩn phải luôn luôn ổn định để đảm bảo kết quả của phép đo. Một số máy đo thể và đo pH có bộ phận tự ghi (Potentiographe) cho phép ta ghi trực tiếp đường chuẩn độ tức là đường biểu diễn sự phụ thuộc của Thế E hay pH theo thể tích V của dung dịch chuẩn độ $E (mV) = f(V)$ và ghi cả đường đạo hàm bậc nhất E' của đường này để tiện cho việc xác định điểm tương đương.

III. CÁC PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ: ĐẠI CƯƠNG VỀ SẮC KÝ, SẮC KÝ LỚP MỎNG

MỤC TIÊU

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được cơ chế cơ bản của sắc ký
- 1.2. Trình bày được việc định tính một chất bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng
- 1.3. Trình bày được các bước tiến hành phương pháp sắc ký lớp mỏng

2. Thái độ

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

NỘI DUNG

1. Đại cương về sắc ký

- Sắc ký là một quá trình vật lý nhằm phân tích hỗn hợp thành nhiều cấu tử nhờ sự di chuyển của 1 pha động trên 1 pha tĩnh theo 1 hướng nhất định.

- Các cơ chế xảy ra trong sắc ký: có nhiều cơ chế như hấp phụ, phân bố, trao đổi ion,....

Cơ chế hấp phụ: hấp phụ là 1 quá trình vật lý trong đó chất mang bởi pha động gắn vào pha tĩnh rắn. Lực hấp dẫn do lực liên kết hidro, điện tích, lực wanderswall.

Cơ chế phân bố: 1 chất tan được phân bố đồng thời vào 2 dung môi khác nhau, đây là một hiện tượng vật lý. Điều kiện: 2 tương lỏng này không tan vào nhau.

Cơ chế trao đổi ion: dựa trên sự trao đổi điện tích. Thường sử dụng nhiều trong sinh hóa.

2. Sắc ký lớp mỏng

2.1 Định nghĩa

Sắc ký lớp mỏng là kỹ thuật tách các chất được tiến hành dựa trên sự di chuyển của pha động di chuyển qua pha tĩnh trên đó có chứa hỗn hợp cần tách.

Pha tĩnh là chất hấp phụ được chọn phù hợp theo từng yêu cầu phân tích, được trải thành lớp mỏng đồng nhất và được cố định trên phiến kính hoặc phiến kim loại.

Pha động là một hệ dung môi đơn hoặc đa thành phần được trộn với nhau theo một tỉ lệ riêng. Trong quá trình di chuyển qua lớp hấp phụ, các cấu tử trong hỗn hợp mẫu thử được di chuyển trên lớp mỏng, theo hướng pha động, với những tốc độ khác nhau. Kết quả ta thu được một sắc ký đồ trên lớp mỏng. Cơ chế của sự chia tách có thể là hấp phụ, phân bố, trao đổi ion, sàng lọc phân tử hay sự phối hợp đồng thời của nhiều cơ chế tùy thuộc vào tính chất của chất làm pha tĩnh và dung môi làm pha động.

Đại lượng đặc trưng cho mức độ di chuyển của chất phân tích là hệ số di chuyển R_f được tính bằng tỷ lệ giữa khoảng dịch chuyển của chất thử và khoảng dịch chuyển của dung môi:

$$R_f = \frac{a}{b}$$

Trong đó

a: là khoảng cách từ điểm xuất phát đến tâm của vết mẫu thử, tính bằng cm

b: là khoảng cách từ điểm xuất phát đến mức dung môi đo trên cùng đường đi của vết, tính bằng cm

R_f chỉ có giá trị từ 0 đến 1. Ngoài ra, khi sắc ký liên tục không xác định được tuyến dung môi, vị trí vết trên sắc ký đồ có thể xác định bằng hệ số dịch chuyển tương đối R_f . Hệ số dịch chuyển tương đối R_f được xác định bằng tỉ số giữa khoảng cách dịch chuyển của vết chất thử và khoảng cách dịch chuyển của vết chất đối chiếu được sắc ký trong cùng điều kiện và trên cùng bản mỏng với mẫu thử:

2.2 Cách thực hiện

Chuẩn bị các vật dụng cần thiết:

- Bình triển khai: thường bằng thủy tinh trong suốt có kích thước phù hợp với các phiến kính cần dùng, có nắp đậy kín
- Đèn tử ngoại phát các bức xạ có bước sóng ngắn 254 nm và bước sóng dài 365 nm
- Dụng cụ phun thuốc thử: bình phun sắc ký lớp mỏng
- Tủ sấy: để sấy bản mỏng và sắc ký đồ hoặc hoạt hóa bản mỏng hay sấy nóng đối với một số phản ứng phát hiện
- Tủ hút hơi độc
- Máy sấy: dùng sấy khô sắc ký đồ và cho phép chấm nhanh nhiều lần những dung dịch pha loãng chất cần phân tích
- Các ống mao quản để chấm mẫu thử lên bản mỏng
- Bản mỏng: có thể dùng loại tráng sẵn hoặc tự tráng. Nếu tự tráng bản mỏng để dùng cần chuẩn bị dụng cụ tráng gồm các tấm kính phẳng (sạch, khô, kích thước phù hợp), thiết bị trải chất hấp phụ lên tấm kính thành lớp mỏng đồng đều, có chiều dày thích hợp, giá để xếp các tấm kính đã trải.
- Tủ lạnh dùng bảo quản những thuốc thử dễ hỏng
- Máy ảnh (nếu có) để chụp lưu giữ sắc ký đồ ở ánh sáng ban ngày, khoảng cách 30-50 cm.
- Giá để xếp các tấm kính đã trải

Chuẩn bị bản mỏng: sắp xếp các bản mỏng và các thiết bị: các phiến kính phải được lau chùi cẩn thận và tẩy sạch hoàn toàn các chất béo bằng cách ngâm trong dung dịch sulfocromic. Sau đó chà kỹ bằng bàn chải dưới tia nước máy rồi tráng nước cất và sấy khô trên giá ở nhiệt độ thường hay trong tủ sấy. Đặt lên khung trải 5 phiến kính 20 x 20 cm (hay phiến kính 10 x 20 cm) dày bằng nhau. Điều chỉnh độ dày trên lớp hấp phụ bằng các thông số trên thiết bị trải.

Điều chế vữa của chất hấp phụ: chất hấp phụ được chọn lọc sao cho phù hợp với yêu cầu phân tích như: Silicagel G, kieseguhr, cellulose, nhôm oxyd,... trong đó Silicagel G được dùng thông dụng nhất. Trộn 25g Silicagel G với 50ml nước và nhào trong cối hoặc lắc mạnh trong bình nón có dung tích 200-250ml, nút kín, trong 30-45 giây. Dịch treo tạo được ở dạng lỏng và đồng nhất, se lại trong ít phút sau đó vì có bột bó. Rót ngay vào thiết bị trải đã điều chỉnh độ dày cho bản mỏng khoảng 0,25 mm (nếu không có chỉ dẫn trong chuyên luận riêng). Sau khi rót dịch treo vào thiết bị trải, lật tay đòn 1800 về phía trái và chờ cho đến khi dịch treo bắt đầu chảy ra thì bắt đầu trải. Khi đã trải đến phiến cuối cùng, lật tay đòn về phía phải để giữ cho dịch treo không chảy xuống. Để nguyên các phiến kính tại chỗ khoảng 10 phút tới khi mặt trên hết bóng, hoặc để khô tự nhiên qua đêm tại nhiệt độ phòng.

Hoạt hóa: cho các bản mỏng đã khô mặt vào tủ sấy và sấy ở 105-110°C trong 30 phút (nếu không có chỉ dẫn ở chuyên luận riêng). Để nguội rồi bảo quản trong bình hút ẩm,

khi dùng nếu cần thì hoạt hóa lại bằng cách sấy ở 105-1100 C trong 1 giờ rồi cạo bỏ 1 dải chất hấp phụ dọc hai bên cạnh của tấm kính.

Chuẩn bị bình triển khai: các bình triển khai thường là bình thủy tinh hình hộp hay hình trụ có nắp kín, kích thước thay đổi tùy yêu cầu của bản mỏng sử dụng. Bão hòa hơi dung môi vào khí quyển trong bình bằng cách lót giấy lọc vào thành trong của bình, rồi rót lượng vừa đủ dung môi vào bình. Lắc rồi để giấy lọc thấm đều dung môi. Lượng dung môi sử dụng sao cho khi đã thấm đều giấy lọc còn lại một lớp khoảng 5-10mm ở đáy bình. Đậy kín nắp bình và để yên 1 giờ ở nhiệt độ 20-25° C. Muốn thu được những kết quả lặp lại ta chỉ nên dùng những dung môi thật tinh khiết (loại dùng cho sắc ký). Những dung môi dễ biến đổi về mặt hóa học chỉ nên pha trước khi dùng. Nếu sử dụng những hệ pha động phức tạp phải chú ý đến những thành phần dễ bay hơi làm thay đổi thành phần của hệ pha động dẫn đến hiện tượng không lặp lại của trị số R_f.

Chấm chất phân tích lên bản mỏng:

Lượng chất hoặc hỗn hợp chất đưa lên bản mỏng có ý nghĩa quan trọng đối với hiệu quả tách sắc ký và ảnh hưởng rất lớn đến R_f. Lượng chất quá lớn làm cho vết sắc ký lớn và kéo dài, khi đó vết của các chất có R_f gần nhau sẽ bị chồng lấp. Lượng chất nhỏ quá có thể không phát hiện được do độ nhạy của thuốc thử không đủ (thông thường độ nhạy của thuốc thử trên 0,0005pg). Lượng mẫu thông thường cần đưa lên bản mỏng là 0,1- 50pg ở dạng dung dịch trong ether, cloroform, nước hay dung môi thích hợp khác. Thể tích dung dịch từ 0,001- 0.005ml đối với trường hợp đưa mẫu lên bản mỏng dưới dạng điểm và từ 0,1- 0,2ml khi đưa mẫu lên bản mỏng dưới dạng vạch như trong trường hợp sắc ký chế hóa. Đối với sắc ký điều chế thì lượng chất có thể lên từ 10 - 50mg . Đối với các dung dịch có nồng độ rất loãng thì có thể làm giàu trực tiếp trên bản mỏng bằng cách chấm nhiều lần ở cùng một vị trí và sấy khô sau mỗi lần chấm.

Đường xuất phát phải nằm cách mép dưới của bản mỏng 1,5- 2cm và cách bề mặt dung môi từ 0,8 - 1cm. Các vết chấm phải nhỏ có đường kính từ 2 - 6mm và cách nhau 15mm. Các vết ở bìa phải cách bờ bên của bản mỏng ít nhất 1cm để tránh hiện tượng bờ. Khi làm sắc ký lớp mỏng bán định lượng, độ chính xác của kết quả phân tích phụ thuộc rất nhiều vào độ chính xác của lượng chất thử đưa lên bản mỏng, tức là lượng dung dịch chấm lên bản mỏng. Do đó, đối với những trường hợp phân tích bán định lượng phải dùng các mao quản định mức chính xác. Khi không cần định lượng dùng micropipet hoặc ống mao quản thường.

Triển khai sắc ký: đặt bản mỏng gần như thẳng đứng với bình triển khai. Các vết chấm phải ở trên bề mặt của lớp dung môi triển khai. Đậy kính bình và để yên ở nhiệt độ không đổi. Khi dung môi đã triển khai trên bản mỏng được một đoạn theo quy định trong chuyên luận, lấy bản mỏng ra khỏi bình, đánh dấu mức dung môi, làm bay hơi dung môi còn đọng lại trên bản mỏng rồi hiện vết theo chỉ dẫn trong chuyên luận riêng.

Phát hiện vết

Quan sát các vết xuất hiện, tính giá trị R_f và R_r và tiến hành định tính, phát hiện tạp chất hoặc định lượng như quy định trong chuyên luận riêng.

CÂU HỎI

1. Nêu các bước tiến hành của thủ thuật sắc ký lớp mỏng ?
2. Cách đánh giá một chất qua kết quả trên bản mỏng sau khi thực hiện sắc ký thành công?

BÀI 6: KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT, THUỐC CỐM

MỤC TIÊU:

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được các chỉ tiêu kiểm nghiệm thuốc bột, thuốc cốm.
- 1.2. Phân biệt được các loại khác nhau của thuốc bột.

2. Kỹ năng

- 2.1 Áp dụng được kiến thức đã học để kiểm nghiệm các chế phẩm thuốc bột, thuốc cốm

3. Thái độ

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

NỘI DUNG

I. THUỐC BỘT

1.1 Định nghĩa:

Thuốc bột là dạng thuốc rắn, gồm các hạt nhỏ, khô toi, 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. Yêu cầu kỹ thuật:

1.2.1 Tính chất

Quan sát màu sắc bằng mắt thường, dưới ánh sáng tự nhiên, với một lượng bột vừa đủ, được phân tán đều trên một tờ giấy trắng mịn. Bột phải khô toi, 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. 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). Thuốc bột phải đạt độ mịn quy định trong chuyên luận.

1.2.4 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 viên lần 1 nếu không đạt, thử lần 2 số lượng 20V

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

1.2.5 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 đơn liều:

Bảng 1: 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 Bằng hoặc lớn hơn 300 mg	10 7,5
Thuốc bột để pha tiêm (đơn liều) *	Lớn hơn 40 mg	10

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 nang hay gói. Kết quả được đánh giá dựa vào *Bảng 1*.

- 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 1*.

- Với thuốc bột đa liều:

Cân khối lượng của một đơn vị đóng gói nhỏ nhất. Mở đồ chứa (gói, hộp, lọ...), lấy hết thuốc ra, cắt mở đồ chứa nếu cần để dễ dàng dùng bông lau sạch thuốc bám ở mặt trong, cân khối lượng của đồ chứa. Hiệu số giữa hai lần cân là khối lượng của thuốc. Tiến hành tương tự với bốn đơn vị khác lấy ngẫu nhiên. Tất cả các đơn vị phải có khối lượng nằm trong giới hạn chênh lệch so với khối lượng ghi trên nhãn quy định trong *Bảng 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.

Bảng 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

1.2.6 Định tính

Theo chuyên luận riêng

1.2.7 Định lượng

Theo chuyên luận riêng

Bảng 3: 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	± 10%

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).

II. 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 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 và định lượng

Theo chuyên luận riêng.

Bảng 1: 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	± 10%

2.2.6 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.

Các yêu cầu kỹ thuật khác

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

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dược điển Việt Nam IV - Nhà xuất bản Y Học Hà Nội - năm 2009.
2. Giáo trình “Kiểm nghiệm thuốc“ (chương trình đào tạo dược sĩ trung học) - năm học 2009

BÀI 7. 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 phần 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 ĐDVN IV)

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 độ cứng nén viên lại để viên bắt đầu vỡ, máy ngưng lại cho đọc số liệu đo độ cứng của viên.

Máy đo độ cứng (Hardness tester): có cấu tạo như hình 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 sút mẻ để tiến hành bao viên sau đó.

Tiến hành thử độ mài mòn trên các máy đo độ mài mòn (Friabilator) 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 đoan 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 hòa tan hơn là độ tan rã. Do sự hấp thu thuốc, tác dụng sinh dược học phụ thuộc vào thuốc ở trạng thái hòa tan. Do vậy, tính chất hòa tan của thuốc là một đặc tính quan trọng của thuốc. Trong thử nghiệm *in vitro*, độ hòa 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 hòa 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 hòa tan cung cấp phương tiện kiểm tra đoạn chắc rằng công thức thuốc đã cho có độ hòa 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 thụ 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 R_f, 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 đã 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 rã.

- 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 rã 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 lưới 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 rã

Viên nén phải rã trong vòng 3 phút, thử theo chuyên luận Phép thử độ rã 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 rã

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 rã

Viên nén phải rã trong 3 phút, thử theo chuyên luận Phép thử độ rã 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 IV)

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 rã 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	$\pm 7,5$
	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 IV).

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.

BÀI 8: 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 nhỏ mắt, xirô thuốc.
- 1.2. Trình bày được ví dụ về kiểm nghiệm các dạng bào chế 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 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

1. Kiểm nghiệm thuốc nhỏ mắt

1.1 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.

1.2 Yêu cầu chất lượng và phương pháp thử

1.2.1 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.

1.2.2 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.

1.2.3 Thử vô khuẩn

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

1.2.4 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 đông 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.

1.3 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 tua hồng.

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

2. Kiểm nghiệm Xirô thuốc

2.1. 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.

2.2. 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).

2.2.1. 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.

2.2.3. pH

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

2.2.4. 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.

2.2.5. Thử tích

Cách thử: Chế phẩm được để thăng 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.

2.2.6. 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.

2.2.7. 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.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tiêu chuẩn và kỹ thuật kiểm nghiệm chung của thuốc nhỏ mắt.
2. Trình bày phương pháp tiến hành và tính kết quả định lượng cloramphenicol trong thuốc nhỏ mắt cloramphenicol 0,4%.
2. Người ta tiến hành định lượng natri clorid trong thuốc nhỏ mắt natri clorid 0,9% như sau: Lấy chính xác 10ml dung dịch chế phẩm cho vào bình nón 100ml, thêm 5 giọt dung dịch kali cromat 5%. Định lượng bằng dung dịch bạc nitrat 0,1N có $K = 0,9965$ hết 15,02ml. Tính hàm lượng natri clorid trong chế phẩm. Chế phẩm có đạt yêu cầu về hàm lượng không? Biết 1ml dung dịch bạc nitrat 0,1N tương đương với 5,844mg NaCl.
3. Trình bày tiêu chuẩn và kỹ thuật kiểm nghiệm của xirô thuốc.
4. Người ta tiến hành định lượng paracetamol trong xirô hạ sốt trẻ em chứa 15% paracetamol như sau: Lấy chính xác 1ml xirô cho vào bình định mức 200ml, pha loãng với dung môi vừa đủ tới vạch. Lắc đều, lọc (nếu cần). Pha loãng 1,00ml dịch lọc thành 100,0ml trong bình định mức bằng dung môi. Mật độ quang của dung dịch này ở 257nm là 0,524. Hỏi chế phẩm có đạt yêu cầu về hàm lượng không? Biết paracetamol có A (1%, 1cm) ở bước sóng 257nm là 715.

Chọn câu trả lời đúng cho các câu hỏi từ 7 đến 8 bằng cách khoanh tròn chữ cái đầu câu

được chọn:

7. Quy định giới hạn cho phép về chênh lệch thể tích của thuốc nhỏ mắt như sau:

a) Thuốc nhỏ mắt kẽm sulfat 0,5% đóng lọ 8ml

A. +10% B. +5% C. +7,5% D. +8%

b) Thuốc nhỏ mắt natri clorid 0,9% đóng lọ 15ml

A. +12% B. +11% C. +7,5% D. +10%

c) Thuốc nhỏ mắt nemydexan đóng lọ 5ml

A. +10% B. +15% C. +7,5% D. +8%

8. Quy định giới hạn cho phép về chênh lệch hàm lượng của chế phẩm của xirô thuốc so với hàm lượng ghi trên nhãn như sau:

a) Xirô chứa dược chất I à thuốc độc bảng A, B

A. ± 10% B. ± 2,5% C. ± 5% D. ± 7,5%

b) Xirô chứa dược chất là thuốc thường

A. ± 10% B. ± 12% C. ± 11% D. ± 8%

BÀI 9: KIỂM NGHIỆM THUỐC MỀM DÙNG TRÊN DA VÀ NIÊM MẠC

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, được 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: Thể 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 IV)

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 được đông lại, tách bỏ tá được, 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, cao xoa	Mọi hàm lượng	± 10

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 tiệt 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 phần 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 phần 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; Chiều sáng từ trên xuống bằng một đèn chiếu đặt ở góc 45^0 so với mặt phẳng của bản soi. Quan sát và đếm các phần tử kim loại sáng bóng, lớn hơn $50\mu\text{m}$ ở bất kỳ kích thước nào. Không được có quá một túyp trong 10 ống thuốc đem thử chứa nhiều hơn 8 phần tử và không được quá 50 phần 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 phần tử trong mỗi ống và tổng số không quá 150 phần 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 phần tử nào của thuốc có kích thước lớn hơn $75\mu\text{m}$.

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 đây 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

BÀI 10: KIỂM NGHIỆM THUỐC ĐÔNG DƯỢC

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

được 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, nhuyển 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:

Tùy 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 DĐVN IV).

+ 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 DĐVN IV).

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) - DĐVN 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 □□DĐVN III).

+ Bản mỏng: Silicagel G đã hoạt hoá ở 110°C 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 cồn 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 cồn trong 1ml ethanol.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20×1 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 110°C đến khi hiện rõ vết. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho vết có cùng màu và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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 vẩn 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 để quan sát. Quan sát dưới ánh sáng tự nhiên, thuốc phải đạt các yêu cầu quy định. Nếu không đạt phải thử lại lần thứ hai với chai thuốc khác, nếu không đạt coi như lô thuốc không đạt chỉ tiêu này.

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 IV.

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 IV:

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 niên kiện, vị ngọt.

Định tính:

Định tính Hy thiêm:

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục ĐĐVN IV).

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 cặn 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 Rf 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 IV).

Tỷ trọng: Ở 20°C: 1,05 – 1,10 (Phụ lục DĐVN IV, 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 –DĐVN IV.

3.2.5. Tỷ trọng

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

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 hàn
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 11

XÁC ĐỊNH GIỚI HẠN CÁC TẠP CHẤT TRONG THUỐC VÀ TRONG DƯỢC LIỆU

MỤC TIÊU

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được các phương pháp thử giới hạn tạp chất trong thuốc.
- 1.2. Trình bày được một số thuốc thử dùng trong thử giới hạn tạp chất.
- 1.3. Trình bày được các phương pháp xác định tỷ lệ vụn nát trong dược liệu, độ tro.

2. Thái độ

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

NỘI DUNG

1. Thử giới hạn tạp chất trong thuốc

1.1. Mục đích

Xác định giới hạn tạp chất trong thuốc thực chất là thử độ tinh khiết của thuốc nhằm xác định phẩm chất của thuốc. Nếu thuốc càng tinh khiết thì hiệu quả tác dụng càng cao, ổn định.

Các tạp chất trong thuốc mặc dù rất nhỏ nhưng nó có thể:

- Gây tác hại cho sức khỏe (ví dụ tạp chất bari tan, arsen, chì,...).
- Gây hiện tượng tương kỵ hoá học, ảnh hưởng đến phẩm chất hay độ bền vững của thuốc.
- Một số tạp chất có thể không có tác dụng có hại nhưng lại là những chất xúc tác đẩy nhanh quá trình phân huỷ thuốc (Ví dụ: các vết kim loại, độ ẩm,...).
- Một số tạp chất không gây hại, không gây tương kỵ hoá học, không làm phân huỷ thuốc, không gây phản ứng hoá học,... nhưng nó biểu thị cho mức độ sạch (hay mức độ tinh chế chưa đủ) của thuốc.
- Khi biết mức độ tinh khiết của thuốc (đặc biệt trong trường hợp không đạt yêu cầu) cho phép xem xét các nguồn gốc gây ra các tạp chất này và tìm biện pháp khắc phục. Các nguyên nhân có thể là:
 - Nguyên liệu, phụ liệu hoặc bán thành phẩm dùng để sản xuất thuốc chưa đủ độ tinh khiết.
 - Quy trình sản xuất đã quy định không được thực hiện nghiêm chỉnh.
 - Ảnh hưởng của các dụng cụ sử dụng.
 - Phương pháp sản xuất chưa tốt.
 - Trong quá trình bảo quản, các phản ứng phụ do nhiều yếu tố như: môi trường, vấn đề vệ sinh, chất bảo quản,... làm phát sinh các tạp chất.
 - Do dụng ý gian lận của người sản xuất,...

Bởi vậy, TCVN (Dược điển) và TC thường quy định cho phép mỗi thuốc chỉ được có những lượng rất nhỏ các tạp chất nhất định để bảo đảm cho thuốc đó có độ sạch nhất định, tức là thuốc có chất lượng, đạt hiệu quả tác dụng cao nhất.

1.2. Phương pháp xác định giới hạn tạp chất trong thuốc

1.2.1. Phương pháp xác định

Tạp chất trong thuốc có thể là chất vô cơ, chất hữu cơ, chất phân huỷ hoặc tạp chất liên quan.

Xác định giới hạn tạp chất trong thuốc tức là xác định xem các tạp chất có vượt quá giới hạn cho phép hay không, các phản ứng thử tạp chất có tính chất bán định lượng và được thực hiện bằng phương pháp so sánh.

Các tạp chất chất hữu cơ, chất phân huỷ hoặc tạp chất liên quan thường được xác định bằng phương pháp sắc ký. Tạp chất vô cơ được xác định bằng phản ứng hoá học. Trong nội dung của bài này, chúng tôi chỉ trình bày cách xác định tạp chất vô cơ trong thuốc. Quá trình xác định được tiến hành như sau:

- Lấy hai bình (thường là 2 ống nghiệm) để thực hiện phản ứng.

Bình 1: Lấy một thể tích dung dịch thuốc đem thử.

Bình 2: Lấy một thể tích dung dịch mẫu. (Dung dịch mẫu là dung dịch có chứa tạp chất cần thử với lượng cho phép).

- Sau đó tiến hành song song phản ứng thử tạp chất với cùng một thuốc thử. So sánh kết quả phản ứng ở hai bình (thường là so màu hoặc so độ đục) từ đó xác định được giới hạn tạp chất cần thử có trong mẫu thuốc đem thử.

- Trong quá trình thực hành cần phải theo các quy định sau:

+ Nước và những hoá chất, thuốc thử sử dụng không được có tạp chất đang cần thử.

+ Khi pha dung dịch mẫu phải sử dụng cân phân tích và dụng cụ đo thể tích chính xác.

+ Hai bình phản ứng để so sánh phải giống nhau: bằng thuỷ tinh không màu, có đường kính bằng nhau, độ dày như nhau,...

+ Khi so sánh, quan sát độ đục thì nhìn từ trên xuống, quan sát màu thì nhìn ngang trên nền trắng.

+ Phải cho các thuốc thử vào hai bình phản ứng giống nhau về: thời gian, số lượng và thể tích cuối.

Khi phân tích, nếu phát hiện được một tạp chất lạ thì phải ghi lại và báo cáo.

1.2.2. Pha các dung dịch mẫu

Để pha dung dịch mẫu của một tạp nào đó, chỉ cần cân lượng chính xác chất tinh khiết của tạp đó (chất gốc) pha vào một thể tích xác định theo tính toán ta sẽ được mẫu tạp chuẩn có nồng độ xác định thường biểu thị theo mg/ml; % hoặc phần triệu

Ví dụ: Pha dung dịch mẫu Cl⁻ như sau:

- Dung dịch A: cân chính xác 0,8238g NaCl tinh khiết hoà tan trong nước và thêm nước cho đủ 1 lít (dùng bình định mức). Được dung dịch có chứa:

$$\frac{35,5 \times 0,8238}{58,5 \times 1000} = 0,0005 \text{ gCl}^- / \text{ml}$$

- Dung dịch B (dung dịch mẫu chuẩn đem thử):

lấy chính xác 1,00ml dung dịch A pha loãng bằng nước cho đủ 100,0ml. Dung dịch này

có chứa $\frac{0,0005}{100} = 0,000005 \text{ gCl}^- / \text{ml}$ (tương đương 0,005mg Cl⁻ /ml hay dung dịch

0,0005% hoặc 5 phần triệu).

1.2.3. Pha dung dịch để thử

Để pha, giả thiết mẫu đem kiểm tra có chứa một lượng tạp chất cho phép tối đa, từ đó tính hệ số pha loãng thích hợp, sau đó tiến hành pha theo tính toán này.

Ví dụ: Pha dung dịch để thử tạp Cl⁻ trong paracetamol (theo tiêu chuẩn Cl⁻ không được quá 0,01%):

Vì dung dịch mẫu Cl⁻ khi đem thử là dung dịch có chứa 0,0005% (hay 5 phần triệu). Do đó hệ số pha loãng dung dịch thử sẽ là $\frac{0,01}{0,0005} = 20$. Ta có cách pha như

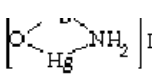
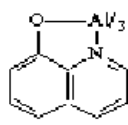
sau: Cân 1,000g paracetamol hoà tan trong nước cho đủ 20,00ml lọc. Lấy 10,00ml dịch lọc đem thử và so sánh với 10,00ml dung dịch mẫu chuẩn Cl⁻ 0,0005%.

Trong Dược điển hoặc TC có ghi rõ cách pha dung dịch để thử là dựa trên cơ sở cách tính này, người làm kiểm nghiệm làm theo chỉ dẫn không cần phải tính toán.

1.3. Một số thuốc thử trong các phản ứng hoá học để xác định giới hạn tạp chất

Một số thuốc thử để xác định giới hạn tạp chất thu được sản phẩm phản ứng và hiện tượng quan sát để phát hiện được trình bày trong bảng 6.

Bảng 6. Kết quả xác định giới hạn của một số tạp chất

Ion cần thử (tạp chất)	Thuốc thử	Sản phẩm	Hiện tượng quan sát
Cl ⁻	AgNO ₃	AgCl ↓	Tủa trắng
SO ₄ ²⁻	BaCl ₂	BaSO ₄ ↓	Tủa trắng
NH ₄ ⁺	Nessler		lưu vang (nếu nhiều có màu nâu đỏ)
Ca ²⁺	(NH ₄) ₂ C ₂ O ₄	CaC ₂ O ₄ ↓	Tủa trắng
Arsen	Zn + HCl	AsH ₃	Giấy tẩm HgCl ₂ chuyển từ vàng sang nâu
Kim loại nặng	- Na ₂ S (H ₂ S) - Thioacetamid	PbS ↓	Đen hoặc nâu
Sắt	Acid mercapto-acetic	Feri mercaptoacetat	Màu hồng
	Acid sunfosalicic	Ferisulfosalicylat	Đỏ nâu hay vàng
Nhôm	8-hydroxyquinolin (ở pH ~ 6)	 (oxiquinolat nhôm)	Màu vàng rơm (tan trong CHCl ₃)
Magnesi	8-hydroxyquinolin (ở pH ~ 10)	Oxiquinolat Mg	Màu vàng (tan trong CHCl ₃)
Phosphat	Sulphomolybdic	(NH ₄) ₃ H ₄ [P(Mo ₂ O ₇) ₆]	Màu vàng
Kẽm	K ₄ [Fe(CN) ₆]	K ₂ Zn ₃ [Fe(CN) ₆] ₂	Tủa trắng

1.4. Thử giới hạn Amoni

Dùng phương pháp A, trừ khi có chỉ dẫn khác trong chuyên luận

1.4.1. Phương pháp A

Mẫu thử: Hòa tan một lượng chế phẩm thử như chỉ dẫn trong chuyên luận với 14 ml nước trong một ống nghiệm kiểm hóa nếu cần bằng dung dịch natri hydroxyd 2M (TT), thêm nước vừa đủ 15 ml. Thêm 0.3 ml thuốc thử Nessler (TT), lắc đều rồi để yên 5 phút.

Mẫu chuẩn: Lấy chính xác 10 ml dung dịch ion amoni mẫu 1 phần triệu NH₄ cho vào một ống nghiệm, pha loãng với nước thành 15 ml. Thêm 0,3 ml thuốc thử Nessler (TT), lắc đều rồi để yên 5 phút.

So sánh màu tạo thành trong ống thử với mẫu chuẩn được chuẩn bị đồng thời. Khi so màu, quan sát theo dọc ống nghiệm trong ánh sáng khuếch tán trên nền trắng. Màu trong ống thử không được đậm hơn màu trong ống mẫu.

1.4.2. Phương pháp B

Cho một lượng theo chỉ dẫn chế phẩm thử đã nghiền mịn vào một bình 25 ml có nút đậy bằng polyethylen và hòa tan hoặc phân tán trong 1 ml nước. Thêm 0,3 g magnesi oxyd nặng (TT). Đậy bình ngay sau khi đã đặt xuống dưới nắp polyethylen một mẫu giấy tẩm mangan bạc (TT) rộng 5 mm đã được làm ẩm bằng vài giọt nước. Lắc xoay tròn bình, tránh chất lỏng bắn lên và để yên ở 40°C trong 30 phút.

Màu xám nếu xuất hiện trên mẫu giấy mangan bạc ở bình thử không được đậm hơn ở bình mẫu được tiến hành đồng thời trong cùng điều kiện với lượng dung dịch amoni mẫu đã được chỉ dẫn trong chuyên luận, 1 ml nước và 0,3 magnesi oxyd nặng (TT).

1.5. Thử giới hạn Arsen

Dùng phương pháp A, trừ khi có chỉ dẫn khác trong chuyên luận. Chỉ giới thiệu phương pháp A

Dụng cụ: Bộ dụng cụ thử arsen gồm một bình nón nút mài cỡ 100 ml được đậy bằng nút thủy tinh mài, xuyên qua nút có một ống thủy tinh dài khoảng 200 mm, đường kính trong là 5 mm. Phần dưới của ống thủy tinh được kéo nhỏ lại để có đường kính trong là 1mm.

Cách đầu ống 15 mm có một lỗ trên thành ống với đường kính 2 – 3mm. Khi gắn ống thủy tinh vào nút thì lỗ này phải ở cách mặt dưới của nút ít nhất là 3mm. Đầu trên của ống thủy tinh có một đĩa tròn phẳng, mặt phẳng của đĩa vuông góc với trục ống.

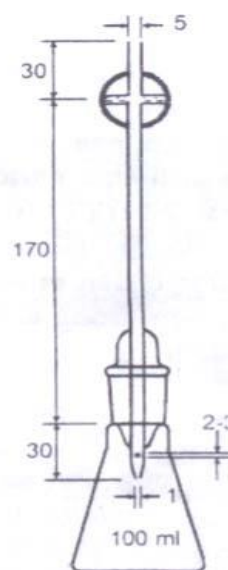
Một ống thủy tinh thứ hai dài 30 mm, có cùng đường kính và cũng có đĩa tròn phẳng tương tự như ống thứ nhất, đặt tiếp xúc mặt đĩa tròn với ống thứ nhất và được giữ chặt với ống thứ nhất bằng hai dây lò xo.

Tiến hành: Cho vào ống thủy tinh dài khoảng 50 – 60mg bông tẩm chì acetat (TT). Đặt một miếng giấy tẩm thủy ngân (II), bromid (TT), hình tròn hay hình vuông, có kích thước đủ để phủ kín lỗ tròn giữa hai ống thủy tinh, giữ chặt 2 ống thủy tinh bằng 2 dây lò xo.

Cho vào bình nón một lượng chế phẩm thử theo chỉ dẫn trong chuyên luận. Hòa tan hoặc pha loãng với nước thành 25 ml. Thêm 15 ml acid hydrocloric (TT), 0,1 ml SnCl₂(TT) và 5 ml dung dịch kali iodid 20% (TT). Để yên 15 phút rồi thêm 5 g kẽm hạt không có arsen (TT). Đậy ngay bình nón bằng nút đã lắp sẵn giấy thử ở trên. Ngâm bình trong nước ở nhiệt độ sao cho khí được giải phóng đều đặn.

Song song tiến hành một mẫu so sánh trong cùng điều kiện, dùng 1ml dung dịch arsen mẫu 1 phần triệu As hòa loãng với nước thành 25ml thay thế cho chế phẩm thử. Sau ít nhất 2 giờ lấy các miếng giấy tẩm thủy ngân (II) bromid ra so sánh các vết màu. Vết màu nếu có trên miếng giấy của bình thử phải không được đậm hơn vết màu trên miếng giấy của bình mẫu.

1.5. Thử giới hạn Calci



Hình 7.4. 2. Dụng cụ thử arsen

Thêm 1 ml dung dịch amoni oxalat 4% (TT) vào 0,2 dung dịch calci mẫu 100 phần triệu Ca trong ethanol 96%.

Sau 1 phút, thêm hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch acid axetic 2M (TT) và 15 ml dung dịch chế phẩm thử như chỉ dẫn trong chuyên luận và lắc.

Sau 15 phút, so sánh độ đục tạo thành trong ống thử với độ đục mẫu chuẩn được chuẩn bị đồng thời trong cùng điều kiện nhưng thay dung dịch chế phẩm thử bằng hỗn hợp gồm 10 ml dung dịch calci mẫu 10 phần triệu Ca và 5ml nước.

- **Yêu cầu:** Độ đục trong ống thử phải không đậm hơn độ đục chuẩn.

1.6. Thử giới hạn Clorid

Mẫu thử: Chuẩn bị dung dịch thử như chỉ dẫn trong chuyên luận, cho vào một ống nghiệm, pha loãng với nước đến 15 ml. Thêm 1 ml dung dịch acid nitric 2M (TT) và 1ml dung dịch bạc nitrat 2% (TT). Để yên 5 phút, tránh ánh sáng. So sánh độ đục tạo thành trong ống thử với độ đục chuẩn được chuẩn bị đồng thời, quan sát dọc theo trục ống nghiệm trong ánh sáng khuếch tán trên nền đen. Độ đục trong ống thử không được lớn hơn độ đục chuẩn.

Mẫu chuẩn: Chuẩn bị trong cùng điều kiện với ống thử, nhưng thay dung dịch thử bằng hỗn hợp gồm 10 ml dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl và 5 ml nước.

1.7. Kim loại nặng: gồm 5 phương pháp

Có thể dùng một trong các phương pháp đó nhưng tùy theo chỉ dẫn trong chuyên luận riêng. Giới thiệu phương pháp 1.

1.5.1. Phương pháp 1

Lấy 12 ml dung dịch chế phẩm thử được pha chế như chỉ dẫn trong chuyên luận, cho vào một ống nghiệm, thêm 2 ml dung dịch đệm acetat pH 3,5. Lắc đều. Thêm 1,2 ml dung dịch thioacetamid (TT), lắc ngay rồi để yên 2 phút.

Chuẩn bị đồng thời ống chuẩn dùng hỗn hợp 10 ml dung dịch ion chì mẫu 1 phần triệu Pb hoặc dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb tùy theo chỉ dẫn trong chuyên luận, và 2ml dung dịch chế phẩm thử.

So sánh màu tạo thành trong ống thử và ống chuẩn. Màu nâu trong ống thử không được đậm hơn màu trong ống mẫu.

Ống mẫu chuẩn có màu nâu nhạt khi được so sánh với ống trắng được chuẩn bị đồng thời trong cùng điều kiện, dùng 10 ml nước và 2 ml dung dịch chế phẩm thử.

1.8. Thử giới hạn sắt

Hòa tan một lượng chế phẩm thử quy định trong nước rồi pha loãng với nước tới 10 ml hoặc lấy 10 ml dung dịch chế phẩm thử như chỉ dẫn trong chuyên luận cho vào một ống Nessler. Thêm 2ml dung dịch acid citric 20% (TT) và 0,1 ml acid mercaptoacetic (TT).

Lắc đều, kiểm hóa bằng dung dịch amoniac 10M (TT) và pha với nước tới 20 ml. Chuẩn bị một dung dịch màu chuẩn trong cùng điều kiện, dùng 10ml dung dịch sắt mẫu 1 phần triệu Fe thay cho dung dịch chế phẩm thử.

Sau 5 phút, màu hồng tạo thành trong dung dịch thử không được đậm hơn màu chuẩn.

2. Thử giới hạn tạp chất trong dược liệu

Tạp chất lẫn trong dược liệu bao gồm tất cả các chất ngoài quy định của dược liệu đó như: Đất, đá, rơm rạ, cây cỏ khác, các bộ phận khác của cây không quy định làm dược liệu, xác côn trùng...

2.1. Cách xác định tạp trong dược liệu

Cân một lượng mẫu vừa đủ đã được chỉ dẫn trong chuyên luận, dần mỏng trên tờ giấy, quan sát bằng mắt thường hoặc kính lúp, khi cần có thể dùng rây để phân tách tạp chất và dược liệu.

Cân phân tạp chất và tính phần trăm như sau:

$$x\% = \frac{a}{p} \times 100$$

a: Khối lượng tạp chất tính bằng gam

p: Khối lượng mẫu thử tính bằng gam.

2.2. Ghi chú

Trong một số trường hợp nếu tạp chất rất giống với thuốc có thể phải làm các phản ứng định tính hoá học, phương pháp vật lý hoặc dùng kính hiển vi để phát hiện tạp chất.

Tỷ lệ tạp chất được tính bao gồm cả tạp chất được phát hiện bằng phương pháp này.

Lượng mẫu lấy thử nếu chuyên luận riêng không quy định thì lấy như sau:

Hạt và quả rất nhỏ (như hạt Mã đề): 10 g.

Hạt và quả nhỏ: 20 g.

Dược liệu thái thành lát: 50 g.

2.2. Xác định tỷ lệ vụn nát của dược liệu

Cân một lượng dược liệu nhất định (p gam) đã được loại tạp chất. Rây qua rây có số quy định theo chuyên luận riêng. Cân toàn bộ phần đã lọt qua rây (a gam). Tính tỷ lệ vụn nát (X%) (từ kết quả trung bình của ba lần thực hiện) theo công thức:

$$X\% = \frac{a}{p} \times 100$$

Ghi chú:

Lượng dược liệu lấy để thử (tùy theo bản chất của dược liệu) từ 100 đến 200 g.

Đối với dược liệu mỏng manh thì chỉ lắc nhẹ, tránh làm vụn nát thêm.

Phần bụi và bột vụn không phân biệt được bằng mắt thường được tính vào mục tạp chất.

2.3. Xác định tro toàn phần của dược liệu

Cân chính xác khoảng 1 - 3g mẫu, nung ở nhiệt độ không quá 450°C (dùng chén sứ hoặc chén Pt) đến khối lượng không đổi. Xác định cần tro và tính% tro toàn phần theo dược liệu đã làm khô trong không khí (chén nung đã được xác định khối lượng trước).

Chú ý: Cần tro thu được phải trắng hoặc gần như trắng. Nếu cần tro còn đen chứng tỏ carbon chưa cháy hết, khi đó phải thêm một ít nước nóng, khuấy đều, lọc qua giấy lọc không tro (giữ lấy cả nước lọc và cả cần trên giấy lọc). Trước tiên cho giấy lọc có cần vào chén nung và đem nung đến khi cần thu được gần như trắng. Sau cho tiếp phần nước lọc vào chén, làm bốc hơi đến khô, nung tiếp ở 450°C đến khối lượng không đổi. Cân khối lượng và tính % tro toàn phần.

2.4. Xác định tro Sulfat

Áp dụng một trong các phương pháp sau đây nếu trong chuyên luận riêng không có hướng dẫn khác. giới thiệu phương pháp 1

+ Phương pháp 1

Nung một chén sứ hoặc chén platin tới đỏ trong 10 phút, để nguội trong bình hút ẩm rồi cân.

Nếu không có chỉ dẫn gì đặc biệt trong chuyên luận riêng thì cho 1 g mẫu thử vào chén nung, làm ẩm với acid sulfuric (TT), đốt cần thận rồi lại làm ẩm với acid sulfuric (TT) và nung ở khoảng 800 °C.

Làm nguội rồi cân. Nung lại 15 phút, làm nguội rồi cân nhắc lại.

Lặp lại quá trình này cho đến khi đến khối lượng không đổi

Nếu cần tro sulfat kiểm chỉ tiêu kim loại nặng thì nung mẫu ở nhiệt độ 500 - 600⁰ C

2.5. Xác định tro tan trong nước

Đun sôi tro toàn phần (ở phần 4) với 25ml nước trong 5 phút. Lọc qua phễu xộp hoặc dùng giấy lọc không tro, rửa bằng nước nóng. Đem nung cặn 15 phút (ở nhiệt độ không quá 450⁰C). Xác định khối lượng cặn không tan trong nước. Khi đó:

Khối lượng tro tan trong nước = Khối lượng tro toàn phần - Khối lượng cặn không tan trong nước.

Tính % tro tan trong nước so với dược liệu đã làm khô trong không khí.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Dung dịch mẫu chuẩn ở chỉ tiêu thử giới hạn amoni (phương pháp A) nên chọn nồng độ ion amoni

A. 10 phần triệu B. 1 phần triệu C. 5 phần triệu D. 1 phần trăm

Câu 2. Dung dịch mẫu thử ở chỉ tiêu thử giới hạn amoni (phương pháp A) cần kiểm hóa phải dung dịch

A. Kali hydroxyd 1M B. Natri hydroxyd 0,2M
C. Natri hydroxyd 2M D. Natri hydroxyd 5M

Câu 3. Dung dịch mẫu ở chỉ tiêu thử giới hạn arsen, hút chính xác 1ml dung dịch arsen mẫu 1 phần triệu As pha loãng với...

A. Nước vừa đủ 25ml B. Acid hydrocloric vừa đủ 15ml
C. Acid hydrocloric (TT) vừa đủ 15ml D. Tất cả đều sai

Câu 4. Nồng độ dung dịch calci mẫu ở chỉ tiêu thử giới hạn calci ?

A. 1 phần triệu Ca B. 10 phần triệu Ca
C. 100 phần triệu Ca D. 15 phần triệu Ca

Câu 5. Nếu cần tro sulfat kiểm chỉ tiêu kim loại nặng thì nung mẫu ở nhiệt độ là tốt nhất.

A. Ở nhiệt độ 500 - 600⁰ C B. Ở nhiệt độ 450 - 600⁰ C
C. Ở nhiệt độ 800⁰ C D. Khoảng 600⁰ C

Câu 6. Khi xác định chỉ tiêu tro sulfat, nung một chén sứ hoặc chén platin tới đỏ trong thời gian bao lâu, để nguội trong bình hút ẩm rồi cân.

A. Khoảng 30 phút B. Từ 15 phút đến 60 phút
C. Khoảng 10 phút D. Các phương án đều sai

Câu 7. Lượng dược liệu lấy để thử tỷ lệ vụn nát của dược liệu nhưng tùy theo bản chất của dược liệu mà lấy.

A. Từ 30 g đến 100 g B. Từ 100 g đến 150 g
C. Từ 100 g đến 200 g D. Từ 50 g đến 200 g

Câu 8. Xác định chỉ tiêu kim loại nặng được ĐVN IV chia thành bao nhiêu phương pháp ?

A. Hai phương pháp B. Ba phương pháp
C. Một phương pháp D. Năm phương pháp

PHẦN B: THỰC HÀNH

BÀI 1: KIỂM NGHIỆM THUỐC BỘT SỬI HAPACOL 250 FLU VÀ BỘT NATRI HYDROCARBONAT

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 ± 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 ± 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: Chấ $\frac{m}{10}$ mẫu thử và $\frac{m}{10}$ 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:

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

$$A_c \times 10 \times p$$

Với:

A_t : mật độ quang của mẫu thử ở 420 nm

A_c : 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

THUỐC BỘT NATRI HYDROCARBONAT

1. Tính chất:

Bột trắng, khô rời không vón cục, vị mặn

2. Độ đồng đều khối lượng

± 10% so với khối lượng trung bình của thuốc trong gói (phụ lục 11.3)

3. Định tính

4. Carbonat: pH của dung dịch S không được lớn hơn 8,6

5. Định lượng: hàm lượng NaHCO_3 từ 98,5 % đến 100,5 % 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. Độ đồng đều khối lượng

- Cân khối lượng của thuốc và bao bì

- Lấy hết thuốc ra, dùng bông lau sạch

- Cân bao bì

- Hiệu số khối lượng 2 lần cân là khối lượng của thuốc

- Làm như trên với 19 đơn vị khác được lấy ngẫu nhiên

- Tính khối lượng trung bình của thuốc

- Không được có quá 2 đơn vị có khối lượng nằm ngoài giới hạn chênh lệch so với khối lượng trung bình ($\pm 10\%$) và không có đơn vị nào có khối lượng vượt gấp đôi giới hạn trên.

Dạng bào chế	Khối lượng trung bình (KLTB)	% chênh lệch so với KLTB
Viên nén	Nhỏ hơn hoặc bằng 80 mg	10
Viên bao phim	Lớn hơn 80 mg và nhỏ hơn 250 mg	7,5
	Bằng hoặc lớn hơn 250 mg	5
Thuốc nang; Thuốc bột (đơn liều); Thuốc cốm (không bao, 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

3. Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 90 ml nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng cùng dung môi.

A. Lấy 5 ml dung dịch S, thêm vào 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT), màu hồng nhạt xuất hiện. Đun nóng, khí bay lên và dung dịch có màu đỏ.

3

B. Chế phẩm cho phản ứng của carbonat và hydrocarbonat:

Cho vào ống nghiệm khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 2 ml nước hoặc lấy 2 ml dung dịch chế phẩm đã được chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 2 ml *dung dịch acid acetic 2 M* (TT). Đậy ngay nút đã lắp sẵn một ống thủy tinh nhỏ uốn góc. Đun nhẹ ống nghiệm, khí thoát ra được dẫn vào một ống nghiệm khác có chứa sẵn 5 ml *dung dịch bão hòa calci*

hydroxyd (TT), sao cho đầu ống thủy tinh nhỏ phải ngập trong dung dịch này, tủa trắng tạo thành, tủa này tan trong *acid hydrochloric (TT)* quá thừa.

Cho vào ống nghiệm khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 2 ml *nước* hoặc lấy 2 ml dung dịch chế phẩm đã được chỉ dẫn trong chuyên luận. Thêm 2 ml *dung dịch magnesi sulfat (TT)*, nếu là carbonat sẽ cho tủa trắng, nếu là hydrocarbonat sẽ không tạo tủa nhưng khi đun sôi cũng cho tủa trắng.

C. Dung dịch S cho phản ứng của natri ([Phụ lục 8.1](#)).

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

4. Carbonat

pH của dung dịch S vừa mới pha không được lớn hơn 8,6 ([Phụ lục 6.2](#)).

5. Định lượng

Hòa tan 0,3 g chế phẩm trong 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Lấy chính xác 2ml chế phẩm cho vào bình nón, chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CD)*, dùng 2-3 giọt *dung dịch da cam methyl (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CD)* tương đương với 84,0 mg NaHCO_3 .

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 (0,5đ)	Lắc kỹ 1/2 gói chế phẩm chiết với 10 ml aceton, lọc lấy dịch. Để dịch aceton bay hơi	- Mẫu thử và mẫu	

	tối cần. Hòa tan một ít cần 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	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	
	- Châm 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 2: 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

A. 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 \pm 5% (phụ lục 11.3)

3. **Độ tan rã:** Đạt theo quy định của ĐĐVN 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, ĐĐVN 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	\leq 80mg	10
Viên bao phim	> 80mg và nhỏ hơn 250mg	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. 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

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

III. BÁO CÁO KẾT QUẢ

Theo phiếu kiểm nghiệm

B. Bảng kiểm

A. Quy trình (7đ)		Yêu cầu	
Chỉ tiêu	Cách thực hiện	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			

lý thuyết			
Hàm lượng C%		- Đúng	
B. Phiếu Kiểm nghiệm (2đ)			
Vệ sinh	Dụng cụ sạch sẽ, hóa chất ngăn nắp, đủ, đúng vị trí		

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 lắc 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 DDVN 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), lắc 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

B. 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, 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.		
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	- Xác định đúng khối lượng cân	

	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.	- 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	
C. 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 DUNG DỊCH OXY GIÀ 3%

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng của chế phẩm Oxy già 3%

2. Kỹ năng

2.1. Thực hiện đúng quy trình kiểm nghiệm chế phẩm Oxy già 3%

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

Nước oxy già loãng chứa từ 2,5 g đến 3,5 g H_2O_2 trong 100 ml. Một thể tích dung dịch tương ứng với khoảng 10 thể tích khí oxy. Chế phẩm có thể chứa chất bảo quản thích hợp.

I. YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM

1. Tính chất

Chất lỏng trong, không màu.

Chế phẩm bị phân hủy nhanh dưới tác dụng của các chất oxy hóa hoặc chất khử.

2. Định tính: Phải có phản ứng của oxy già

3. Giới hạn acid: Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) thêm vào để làm chuyển màu dung dịch không được ít hơn 0,05 ml và không nhiều hơn 1,0 ml.

4. Chất bảo quản: lượng cần không quá 0,25mg/50ml chế phẩm

5. Cẩn không bay hơi: Không được quá 0,2%

6. Định lượng: Nồng độ Oxy già 3%

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Tính chất:

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

2. Định tính

A. Lắc 2 ml chế phẩm với 0,2 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 0,25 ml *dung dịch kali permanganat 0,1 N*. Sau vài giây dung dịch mất màu hoặc có màu hồng rất nhạt và khí bay ra.

B. Lắc 0,5 ml chế phẩm với 2 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, 2 ml *ether (TT)* và 0,5 ml *dung dịch kali cromat 5 % (TT)*. Lớp ether có màu xanh đậm.

C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về hàm lượng H₂O₂.

3. Giới hạn acid

Pha loãng 10 ml chế phẩm với 20 ml *nước* mới đun sôi để nguội, thêm 0,25 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD)* thêm vào để làm chuyển màu dung dịch không được ít hơn 0,05 ml và không nhiều hơn 1,0 ml.

4. Chất bảo quản

Lấy 50 ml chế phẩm, chiết bằng hỗn hợp *cloroform - ether (3 : 2)* ba lần với 25 ml, 10 ml và 10 ml. Bay hơi dung môi ở nhiệt độ phòng trong một cốc thủy tinh đã cân bì. Làm khô cặn trong bình hút ẩm có silica gel trong 2 giờ. Lượng cặn không được quá 25 mg.

5. Cặn không bay hơi

Không được quá 0,2 %.

Làm bay hơi 10 ml chế phẩm trong một chén bạch kim (đã cân bì) trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 1 giờ.

6. Định lượng

Lấy 1,0 ml chế phẩm cho vào bình nón đã chứa sẵn 20 ml *nước*, thêm 2 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch kali permanganat 0,1 N (CD)*.

1 ml *dung dịch kali permanganat 0,1 N (CD)* tương đương với 1,701 mg H₂O₂.

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	- Chất lỏng trong, không màu. - Chế phẩm bị phân hủy nhanh dưới tác dụng		
2. Giới hạn acid	Pha loãng 1 ml chế phẩm với 2 ml <i>nước</i> mới đun sôi để nguội, thêm 0,25 ml <i>dung</i>	- Xác định	

(1đ)	<u>dịch đo methyl (TT)</u> . Lượng <u>dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)</u> thêm vào để làm chuyển màu dung dịch không được ít hơn 0,05 ml và không nhiều hơn 1,0 ml.	đúng điểm kết thúc	
	V1=..... V2=.....		
3. Định tính (2đ)	A. Lắc 1 ml chế phẩm với 0,2 ml <u>dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)</u> và 0,25 ml <u>dung dịch kali permanganat 0,1 N</u> . Sau vài giây dung dịch mất màu hoặc có màu hồng rất nhạt và khí bay ra.		
	B. Lắc 0,5 ml chế phẩm với 2 ml <u>dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)</u> , 1 ml <u>ether (TT)</u> và 0,5 ml <u>dung dịch kali cromat 5 % (TT)</u> . Lớp ether có màu xanh đậm.		
4. Cân không bay hơi	Làm bay hơi 10 ml chế phẩm trong một chén bạch kim (đã cân bì) trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h.	Tính được % lượng cân	
5. Định lượng (4đ)	Pha loãng chế phẩm ra 10 lần Lấy 1,0 ml chế phẩm cho vào bình nón đã chứa sẵn 20 ml <u>nước</u> , thêm 2 ml <u>dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)</u> và chuẩn độ bằng <u>dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ)</u> .	Pipet chính xác Xác định được điểm kết thúc	
	V1=..... V2=.....		
	Hàm lượng thực tế		
	Hàm lượng lý thuyết		
	Hàm lượng C%		
B. Phiếu Kiểm nghiệm (Điền trên phiếu)			
Vệ sinh	Dụng cụ sạch sẽ, hóa chất ngăn nắp		

BÀI 5: 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.

3. 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 rỗng, 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 rỗng, 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 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>	- 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	
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</i>		

	0,1 N (CĐ), dùng 0,5 ml dung dịch phenolphthalein (TT ₁) 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 <u>dung dịch kali hydroxyd 0,1 N (CĐ)</u> , 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		

UBND TỈNH BẠC LIÊU CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
 TT Kiểm nghiệm Dược phẩm và mỹ phẩm **Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**
 Địa chỉ cơ quan

PHIẾU TRẢ LỜI

Mẫu kiểm nghiệm:.....
 Nơi sản xuất:.....Số đăng ký.....
 Số lô:Hạn dùng:.....
 Người và nơi gửi mẫu:.....

 Yêu cầu kiểm nghiệm:.....
 Ngày, tháng, năm nhận mẫu:.....Số đăng ký KN:.....
 Người nhận mẫu:.....
 Tiêu chuẩn:.....
 Tình trạng mẫu khi nhận và mở niêm phong để kiểm nghiệm:.....

<i>Chỉ tiêu</i>	<i>Mức chất lượng</i>	<i>Kết quả</i>

--	--	--

Kết luận:.....
.....
.....
.....

.....
Ngày.....tháng.....năm.....