

PHỤ LỤC 1.12 THUỐC MỀM DỪNG TRÊN DA VÀ NIÊM MẠC

Định nghĩa

Thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc là các chế phẩm có thể chất mềm và đồng nhất để dùng trên da và niêm mạc nhằm phát huy tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân, hoặc với mục đích để làm mềm hay để bảo vệ da và niêm mạc. Thuốc có thể chứa một hoặc nhiều dược chất được hòa tan hoặc phân tán vào một tá dược nền đơn giản hoặc hỗn hợp. Thành phần của tá dược nền có thể có ảnh hưởng đến tác dụng của chế phẩm.

Các tá dược nền có thể ở dạng một pha hoặc nhiều pha. Tùy thuộc bản chất của tá dược nền được sử dụng, thuốc có thể có đặc tính thân nước hoặc kỵ nước. Ngoài ra, trong thuốc có thể có thêm các chất bảo quản và các tá dược khác như chất chống oxy hóa, chất ổn định, chất nhũ hóa, chất làm đặc, chất làm tăng tính thấm. Các tá dược này không được gây ảnh hưởng bất lợi đến tác dụng điều trị dự kiến của thuốc cũng như không gây độc tính hay kích ứng không mong muốn tại chỗ khi dùng ở nồng độ sử dụng trong công thức.

Các thuốc mềm dừng tại mắt phải vô khuẩn.

Các thuốc mềm dừng trên vùng da bị tổn thương nặng phải vô khuẩn.

Thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc có thể phân thành các loại sau:

- Thuốc mỡ;
- Thuốc kem;
- Thuốc gel;
- Thuốc bột nhão;
- Thuốc đắp.

Theo đường dùng, thuốc mềm dừng trên niêm mạc lại bao gồm các thuốc dùng tại miệng, mắt, mũi, tai, trực tràng và âm đạo.

Tùy thuộc vào cấu trúc, các loại mỡ, kem và gel thể hiện tính vừa nhớt vừa đàn hồi và đặc tính phi Newton, ví dụ với các kiểu chảy dẻo, chảy giả dẻo hoặc thixotropic ở tốc độ trượt cao.

Sản xuất

Đối với các thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc không có yêu cầu vô khuẩn, phải áp dụng các biện pháp thích hợp trong quá trình sản xuất, đóng gói, bảo quản và phân phối để đảm bảo độ nhiễm khuẩn của thuốc nằm trong giới hạn cho phép theo quy định tại Phụ lục 13.6 Thử giới hạn nhiễm khuẩn.

Đối với các thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc có yêu cầu vô khuẩn, phải sử dụng nguyên liệu và phương pháp pha chế được thiết kế phù hợp nhằm đảm bảo thu được chế phẩm vô khuẩn đồng thời phòng tránh việc phát sinh các tạp nhiễm cũng như sự phát triển của vi sinh vật trong chế phẩm. Liên quan đến các phương pháp sản xuất thuốc vô khuẩn, tham khảo Phụ lục 16.1 Các phương pháp tiệt khuẩn.

Đối với các thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc phải sử dụng chất bảo quản kháng khuẩn trong công thức pha chế, cần chứng minh sự cần thiết cũng như hiệu quả kháng khuẩn của chất bảo quản được lựa chọn, sử dụng phương pháp thích hợp và tiêu chuẩn đánh giá quy định tại Phụ lục 13.8 Xác định hiệu quả kháng khuẩn của chất bảo quản. Không yêu cầu thực hiện phép thử này với mục đích để kiểm tra chất lượng thuốc.

Đối với các thuốc mềm dừng tại mắt, tham khảo yêu cầu về thiết lập và chứng minh đặc tính kháng khuẩn của thuốc tại Phụ lục 1.14 Thuốc dùng tại mắt.

Đối với các thuốc mềm dừng trên da và niêm mạc đóng gói đơn liều, lượng thuốc được đóng gói phải đảm bảo đủ để có thể lấy ra được lượng thuốc ghi trên nhãn từ đồ đựng.

Khi sản xuất các thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc, phải thực hiện các biện pháp thích hợp để đảm bảo thu được các đặc tính lưu biến của chế phẩm như mong muốn. Khi cần, có thể thực hiện một số phép thử không bắt buộc như xác định thể chất bằng xuyên thấu kế, xác định độ nhớt biểu kiến, đánh giá khả năng giải phóng được chất bằng phép thử thích hợp.

Khi sản xuất các thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc có chứa các tiểu phân được phân tán, cần áp dụng các biện pháp để kiểm soát kích thước các tiểu phân sao cho phù hợp với mục đích sử dụng.

Khi sản xuất các thuốc mềm dùng trên da có định liều được đóng gói đa liều và có tác dụng toàn thân, phải đảm bảo yêu cầu độ đồng đều liều trong một đơn vị đóng gói và giữa các đơn vị đóng gói.

Phép thử đánh giá độ đồng đều liều trong một đơn vị đóng gói (intra-container) được quy định trong mục Yêu cầu chất lượng chung.

Phép thử đánh giá độ đồng đều liều giữa các đơn vị đóng gói (inter-container) được quy định dưới đây.

Độ đồng đều liều phân phối giữa các đơn vị đóng gói.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc có định liều đóng gói đa liều và có tác dụng toàn thân phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Chuẩn bị chế phẩm và lấy mẫu thuốc theo hướng dẫn sử dụng.

Quy trình tham khảo: Định lượng 10 liều thuốc được lấy riêng biệt từ 10 đơn vị đóng gói, trong đó 3 liều là các liều đầu tiên của 3 đơn vị đóng gói, 4 liều là các liều ở giữa của 4 đơn vị đóng gói khác và 3 liều là các liều cuối của 3 đơn vị đóng gói còn lại. Có thể áp dụng một quy trình thử khác nếu chứng minh được sự phù hợp.

Có thể áp dụng tiêu chí đánh giá của Độ đồng đều liều trong một đơn vị đóng gói hoặc tiêu chí phù hợp khác.

Yêu cầu chất lượng chung

Độ đồng nhất

Cắt rời hai đầu của đồ đựng và cắt dọc theo thân đồ đựng để bộc lộ được thuốc ở bên trong (với các đồ đựng làm từ vật liệu mềm có thể cắt được như chất dẻo hoặc lá nhôm). Với các đồ đựng có miệng rộng, có thể mở nắp để quan sát trực tiếp thuốc bên trong. Kiểm tra bằng cảm quan, thuốc phải không được có các thay đổi về màu sắc, thể chất và hình thức vật lý so với các mô tả từ nhà sản xuất, đặc biệt không được có hiện tượng kết tinh, vón cục hay tách lớp.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc có tác dụng toàn thân đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều đơn vị liều. Tiến hành lấy thuốc ra khỏi mỗi đơn vị đóng gói để thử theo hướng dẫn sử dụng. Phép thử này cũng có thể được thay thế bằng phép thử Độ đồng đều hàm lượng được đề cập dưới đây nếu được chứng minh là phù hợp. Không yêu cầu thực hiện phép thử này với các thành phần dược liệu có trong thuốc.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Lấy 10 đơn vị đóng gói để thử. Định lượng riêng biệt lượng thuốc đã trộn kỹ được lấy ra nhiều nhất có thể từ mỗi đơn vị đóng gói ở điều kiện sử dụng thông thường và tính kết quả so với hàm lượng quy định trên nhãn. Chế phẩm đáp ứng yêu cầu của Phương pháp 1.

Độ đồng đều liều phân phối trong một đơn vị đóng gói

Các thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc có định liều đóng gói đa liều và có tác dụng toàn thân phải đáp ứng yêu cầu của phép thử được mô tả dưới đây. Đối với các thuốc mà công thức sử dụng tá dược nền một pha và tất cả các dược chất đều được hòa tan trong tá dược nền, thì phép thử này có thể được thay thế bằng phép thử Độ đồng đều khối lượng liều phân phối trong một đơn vị đóng gói được đề cập bên dưới khi được chứng minh là phù hợp.

Cách tiến hành: Sử dụng một thiết bị có khả năng thu giữ toàn bộ lượng thuốc được lấy ra khỏi đồ đựng thuốc để làm thiết bị thu mẫu. Lấy 1 đơn vị đóng gói để thử. Lấy thuốc theo hướng dẫn sử dụng, chuyển vào thiết bị thu mẫu, lượng thuốc tương đương một liều khuyến cáo tối thiểu. Định lượng toàn bộ lượng thuốc thu được. Nếu thuốc chứa nhiều dược chất, tiến hành định lượng tất cả các dược chất có trong thuốc. Lặp lại quy trình với 2 liều nữa.

Tiếp tục lấy thuốc ra khỏi đồ đựng và loại bỏ lượng thuốc này đến khi số lần lấy thuốc còn lại trong đồ đựng là $(n/2 + 1)$, trong đó n là tổng số lần lấy thuốc của một đơn vị đóng gói ghi trên nhãn. Lặp lại việc lấy thuốc vào thiết bị thu mẫu và định lượng từng liều thuốc theo quy trình nêu trên với 4 liều tiếp theo.

Tiếp tục lấy thuốc ra khỏi đồ đựng và loại bỏ lượng thuốc này đến khi trong đồ đựng chỉ còn lại số lần lấy thuốc tương đương 3 liều. Tiến hành chuyển thuốc vào thiết bị thu mẫu và định lượng từng liều thuốc theo quy trình nêu trên với 3 liều cuối cùng này.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, chế phẩm đạt yêu cầu nếu kết quả định lượng của 9 trong số 10 liều có giá trị nằm trong khoảng 75 % đến 125 % giá trị trung bình của 10 liều và tất cả các liều đều có giá trị nằm trong khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 10 liều. Nếu có 2 hoặc 3 liều có giá trị nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % nhưng trong khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 10 liều, lặp lại toàn bộ thử nghiệm trên với 2 đơn vị đóng gói nữa. Không quá 3 liều trong tổng số 30 liều được thử có giá trị nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % và không có liều nào có giá trị nằm ngoài khoảng 65 % đến 135 % giá trị trung bình của 30 liều. Trừ khi có chỉ dẫn khác, giá trị trung bình của các liều được thử phải nằm trong khoảng 85 % đến 115 % hàm lượng 1 liều công bố trên nhãn.

Có thể áp dụng một quy trình thử khác quy trình này nếu chứng minh được sự phù hợp.

Độ đồng đều khối lượng liều phân phối trong một đơn vị đóng gói

Các thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc có định liều đóng gói đa liều, công thức sử dụng tá dược nền một pha và tất cả các dược chất đều được hòa tan trong tá dược nền đáp ứng yêu cầu của phép thử sau: Lấy một đơn vị đóng gói, cân và lấy thuốc ra khỏi đồ đựng theo hướng dẫn sử dụng, số lần lấy thuốc tương đương một liều khuyến cáo tối thiểu.

Cân lại đồ đựng. Tính sự chênh lệch khối lượng giữa 2 lần cân để xác định khối lượng của liều đã lấy. Lặp lại các thao tác này với 2 liều nữa.

Tiếp tục lấy thuốc ra khỏi đồ đựng và loại bỏ lượng thuốc này đến khi số lần lấy thuốc còn lại trong đồ đựng là $(n/2 + 1)$, trong đó n là tổng số lần lấy thuốc của một đơn vị đóng gói ghi trên nhãn. Cân đồ đựng và xác định khối lượng của từng liều với 4 liều tiếp theo bằng quy trình được mô tả ở trên.

Tiếp tục lấy thuốc ra khỏi đồ đựng và loại bỏ lượng thuốc này đến khi trong đồ đựng chỉ còn lại số lần lấy thuốc tương đương 3 liều. Cân đồ đựng và xác định khối lượng của từng liều với 3 liều cuối cùng này bằng quy trình mô tả ở trên.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, chế phẩm đạt yêu cầu của phép thử nếu khối lượng của 9 trong số 10 liều có giá trị nằm trong khoảng 75 % đến 125 % khối lượng trung bình của 10 liều và tất cả các liều đều có khối lượng nằm trong khoảng 65 % đến 135 % khối lượng trung bình của 10 liều. Nếu có 2 hoặc 3 liều có khối lượng nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % nhưng trong khoảng 65 % đến 135 % khối lượng trung bình của 10 liều, lặp lại toàn bộ quy trình thử trên với 2 đơn vị đóng gói nữa. Không có quá 3 liều trong tổng số 30 liều được thử có khối lượng nằm ngoài khoảng 75 % đến 125 % và không có liều nào có khối lượng nằm ngoài khoảng 65 % đến 135 % khối lượng trung bình của 30 liều. Trừ khi có chỉ dẫn khác, khối lượng trung bình của các liều đem thử phải nằm trong khoảng 85 % đến 115 % khối lượng liều phân phối dự kiến.

Có thể áp dụng một quy trình thử khác nếu chứng minh được sự phù hợp.

Tổng số lần lấy thuốc của một đơn vị đóng gói

Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc có định liều đóng gói đa liều đáp ứng yêu cầu của phép thử sau: Lấy 1 đơn vị đóng gói và tiến hành lấy thuốc ra khỏi đồ đựng theo hướng dẫn sử dụng cho đến khi hết thuốc trong đồ đựng. Đếm số lần lấy thuốc. Tổng số lần lấy thuốc ra khỏi đồ đựng không được ít hơn số lần lấy thuốc của một đơn vị đóng gói ghi trên nhãn.

Độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3)

Các thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc đóng gói đa liều phải đáp ứng yêu cầu tại phương pháp 4 của phép thử Độ đồng đều khối lượng.

Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7)

Các thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc có yêu cầu vô khuẩn phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Thử vô khuẩn.

Các dụng cụ dùng để lấy thuốc được đóng gói riêng kèm theo thuốc mềm dùng tại mắt nếu có cũng phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này. Sử dụng kỹ thuật vô khuẩn để lấy dụng cụ ra khỏi đồ đựng và chuyển vào ống chứa môi trường nuôi cấy. Dụng cụ phải được ngâm ngập trong môi trường nuôi cấy. Ủ và đánh giá kết quả theo quy định.

Định tính, Định lượng và các yêu cầu chất lượng khác

Phải đạt yêu cầu chất lượng chung của từng loại thuốc và theo quy định trong chuyên luận riêng.

Bảo quản

Các thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc trong công thức có sử dụng nước hoặc các thành phần dễ bay hơi khác phải được bảo quản trong đồ đựng kín hoàn toàn. Các thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc có yêu cầu vô khuẩn phải được bảo quản trong đồ đựng vô khuẩn, kín hoàn toàn, chống đánh tráo.

Ghi nhãn

Nhãn phải đáp ứng các quy định hiện hành.

Nếu thuốc có sử dụng chất bảo quản, ghi rõ tên chất bảo quản.

Nếu thuốc là chế phẩm vô khuẩn, ghi rõ thông tin này trên nhãn.

Đối với các thuốc đóng gói đa liều, phải ghi rõ thời hạn sử dụng thuốc sau khi mở nắp.

CÁC LOẠI THUỐC MỀM DÙNG TRÊN DA VÀ NIÊM MẠC THEO DẠNG BÀO CHẾ

Thuốc mỡ

Thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc là các chế phẩm mềm gồm các chất lỏng hoặc chất rắn được phân tán trong tá dược nền một pha. Thuốc mỡ có thể được đóng gói đơn liều hoặc đa liều.

Thuốc mỡ kỵ nước

Các thuốc mỡ kỵ nước chỉ có khả năng hấp thụ một lượng nhỏ nước. Các tá dược nền điển hình được sử dụng trong công thức bào chế các thuốc mỡ loại này là các parafin lỏng nhẹ, parafin lỏng, parafin cứng, các loại dầu thực vật, các loại mỡ động vật, các glycerid tổng hợp, các loại sáp và polyalkylsiloxan lỏng.

Thuốc mỡ nhũ hóa thân nước

Các thuốc mỡ nhũ hóa thân nước có thể hấp thụ một lượng nước lớn hơn và nhờ vậy có thể tạo ra các loại nhũ tương kiểu nước trong dầu hoặc dầu trong nước sau khi được làm đồng nhất, tùy thuộc vào bản chất của chất nhũ hóa được sử dụng. Các chất nhũ hóa có thể được sử dụng với mục đích này là các chất nhũ hóa nước trong dầu (như cồn sáp lanolin, ester của sorbitan, monoglycerid và alcol béo) hoặc các chất nhũ hóa dầu trong nước (như các alcol béo sulfat, polysorbat, macrogol cetostearyl ether hoặc

ester của acid béo với macrogol). Các tá dược nền được sử dụng là các tá dược dùng trong thuốc mỡ kỵ nước.

Thuốc mỡ thân nước

Các thuốc mỡ thân nước sử dụng tá dược nền có thể trộn lẫn được với nước, thường có thành phần là hỗn hợp các macrogol lỏng và rắn (các polyethylen glycol). Chúng có thể chứa một lượng nước thích hợp.

Thuốc kem

Thuốc kem dùng trên da và niêm mạc là các chế phẩm mềm có hình thức đồng nhất thường bao gồm một pha thân dầu và một pha thân nước, một trong hai pha được phân tán mịn vào pha còn lại. Thuốc kem được đóng gói đơn liều hoặc đa liều.

Thuốc kem thân dầu

Các thuốc kem thân dầu có pha liên tục hay môi trường phân tán là pha thân dầu, sử dụng các chất nhũ hóa nước trong dầu (như cồn sáp lanolin, ester của sorbitan và monoglycerid).

Thuốc kem thân nước

Các thuốc kem thân nước có pha liên tục hay môi trường phân tán là pha nước, sử dụng các chất nhũ hóa dầu trong nước (như các loại xà phòng natri hay trolamin, alcol béo sulfat, polysorbat và ester của các alcol béo và acid béo polyoxyl), được phối hợp thêm với các chất nhũ hóa nước trong dầu nếu cần.

Thuốc gel

Thuốc gel dùng trên da và niêm mạc là các chế phẩm mềm sử dụng tá dược nền một pha dạng lỏng được gel hóa bằng các tác nhân tạo gel thích hợp. Dược chất được hòa tan hoặc phân tán trong tá dược nền. Thuốc gel được đóng gói đơn liều hoặc đa liều.

Thuốc gel thân dầu

Các thuốc gel thân dầu (còn gọi là các oleogel) có tá dược nền thường bao gồm parafin lỏng phối hợp với polyethylen hoặc các dầu béo, được gel hóa bằng keo silic hoặc các loại xà phòng nhôm hoặc kẽm.

Thuốc gel thân nước

Các thuốc gel thân nước (còn gọi là các hydrogel) có tá dược nền thường bao gồm nước, glycerol hoặc polyethylen glycol được gel hóa với các tác nhân tạo gel thích hợp như các poloxamer, tinh bột, dẫn chất cellulose, carbomer và nhôm magnesi silicat.

Thuốc bột nhão

Thuốc bột nhão dùng trên da và niêm mạc là các chế phẩm mềm có chứa một tỷ lệ lớn chất rắn được nghiền mịn hoặc rất mịn và phân tán trong tá dược nền. Thuốc bột nhão được đóng gói đơn liều hoặc đa liều.

Thuốc đắp

Thuốc đắp dùng trên da là các chế phẩm mềm có chứa dược chất ở dạng rắn hoặc lỏng được phân tán trong tá dược nền thân nước có khả năng giữ nhiệt. Chúng thường được phết thành lớp mỏng trên một miếng băng thích hợp và được làm nóng trước khi đắp lên da.

CÁC LOẠI THUỐC MỀM DÙNG TRÊN DA VÀ NIÊM MẠC THEO VỊ TRÍ DÙNG THUỐC

Thuốc mềm dùng trên da

Thuốc mềm dùng trên da là các chế phẩm ở dạng mỡ, kem, gel, bột nhão hay thuốc đắp để bôi hoặc đắp lên da nhằm phát huy tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Thuốc được đóng gói ở dạng đơn liều hoặc đa liều.

Thuốc mềm dùng tại mắt

Thuốc mềm dùng tại mắt hay thuốc tra mắt dạng mềm là các chế phẩm vô khuẩn ở dạng mỡ, kem hoặc gel với thể chất đồng nhất dùng để tra vào kết mạc hoặc mí mắt nhằm phát huy tác dụng tại chỗ. Thuốc được đóng gói đơn liều hoặc đa liều với khối lượng nhỏ trong đồ đựng vô khuẩn.

Thuốc mềm dùng tại mắt đáp ứng yêu cầu tại Phụ lục 1.14 Thuốc dùng tại mắt.

Thuốc mềm dùng tại mũi

Thuốc mềm dùng tại mũi là các chế phẩm ở dạng mỡ, kem hoặc gel được đưa vào khoang mũi nhằm phát huy tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Thuốc được đóng gói đơn liều hoặc đa liều trong đồ đựng được thiết kế phù hợp để đưa thuốc vào khoang mũi và tránh được hiện tượng thuốc bị nhiễm bẩn trong quá trình sử dụng.

Thuốc mềm dùng tại mũi phải đáp ứng yêu cầu tại Phụ lục 1.15 Thuốc dùng tại mũi.

Thuốc mềm dùng tại tai

Thuốc mềm dùng tại tai là các chế phẩm ở dạng mỡ, kem hoặc gel được đưa vào ống tai ngoài thông qua một dụng cụ thích hợp được gắn vào đồ đựng hoặc bằng cách tẩm thuốc vào một nút bông để đặt vào ống tai ngoài nhằm phát huy tác dụng tại chỗ. Thuốc được đóng gói đơn liều hoặc đa liều. Dụng cụ lấy thuốc đi kèm được thiết kế phù hợp để tránh hiện tượng thuốc bị nhiễm bẩn trong quá trình sử dụng.

Thuốc mềm dùng tại tai phải đáp ứng yêu cầu tại Phụ lục 1.16 Thuốc dùng tại tai.

Thuốc mềm dùng tại niêm mạc miệng

Thuốc mềm dùng tại niêm mạc miệng là các chế phẩm ở dạng mỡ, kem, gel hoặc bột nhão ưa nước được dùng tại khoang miệng hoặc một vị trí cụ thể tại khoang miệng như răng (các loại thuốc mỡ, kem, gel và bột nhão nha khoa) hay lợi (các loại thuốc mỡ, gel, kem và bột nhão bôi lợi) hay các vị trí niêm mạc miệng khác (như các thuốc dán vào niêm mạc miệng) nhằm phát huy tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Thuốc được đóng gói đơn liều hoặc đa liều.

Thuốc mềm dùng tại âm đạo

Thuốc mềm dùng tại âm đạo là các chế phẩm ở dạng mỡ, kem hoặc gel được dùng tại âm đạo nhằm phát huy tác dụng tại chỗ. Thuốc thường được đóng đơn liều trong đồ đựng có kèm một dụng cụ thích hợp để đưa thuốc vào âm đạo.

Thuốc mềm dùng tại trực tràng

Thuốc mềm dùng tại trực tràng là các chế phẩm ở dạng mỡ, kem hoặc gel được dùng tại trực tràng nhằm phát huy tác dụng tại chỗ. Thuốc thường được đóng đơn liều trong đồ đựng có kèm một dụng cụ thích hợp để đưa thuốc vào trực tràng.