

PHỤ LỤC 1.14 THUỐC DÙNG TẠI MẮT

Định nghĩa

Thuốc dùng tại mắt là các chế phẩm vô khuẩn được đưa vào nhãn cầu và/hoặc kết mạc, hoặc được đặt vào trong túi kết mạc nhằm phát huy tác dụng tại chỗ. Thuốc có thể ở dạng lỏng, dạng mềm hoặc dạng rắn, có chứa một hoặc nhiều dược chất trong các dung môi hoặc môi trường phân tán thích hợp. Ngoài ra, thuốc có thể có thêm các tá dược như chất điều chỉnh độ đẳng trương hoặc độ nhớt, chất điều chỉnh hoặc ổn định pH, chất làm tăng độ tan, chất ổn định, chất kháng khuẩn, chất chống oxy hóa.

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 dùng tại mắt sử dụng trong các trường hợp mắt bị tổn thương hoặc trong quá trình phẫu thuật mắt không được chứa chất bảo quản và được đóng gói đơn liều, trừ khi có chứng minh phù hợp.

Thuốc dùng tại mắt có thể được phân thành các loại sau:

- Thuốc nhỏ mắt;
- Thuốc rửa mắt;
- Thuốc bột để pha thuốc nhỏ mắt, thuốc rửa mắt;
- Thuốc tra mắt dạng mềm (Thuốc mềm dùng tại mắt);
- Thuốc đặt vào mắt.

Sản xuất

Thuốc dùng tại mắt phải được pha chế, sản xuất bằng các nguyên liệu và phương pháp phù hợp nhằm đảm bảo thu được chế phẩm vô khuẩn đồng thời phòng tránh được 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.

Trong quá trình phát triển một thuốc dùng tại mắt, cần chứng minh đặc tính kháng khuẩn của thuốc. Đặc tính này có thể là chính tác dụng kháng khuẩn của thuốc hoặc của chất bảo quản thích hợp được thêm vào, hoặc bởi đồ đựng thích hợp, nhờ đó đem lại sự bảo vệ cần thiết, tránh được các tác dụng phụ phát sinh do hiện tượng thuốc bị nhiễm vi sinh vật hoặc tăng sinh vi sinh vật trong quá trình bảo quản và sử dụng thuốc. Đối với các thuốc dùng tại mắt đóng gói đa liều, phải chứng minh đặc tính kháng khuẩn của thuốc được duy trì trong suốt hạn dùng, bao gồm cả hạn dùng sau khi mở.

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.

Các thuốc dùng tại mắt không chứa chất bảo quản kháng khuẩn và công thức bào chế cũng không mang lại đặc tính kháng khuẩn như mong muốn phải đóng gói đơn liều, hoặc trong trường hợp đóng gói đa liều, phải sử dụng các đồ đựng có khả năng bảo vệ được thuốc khỏi bị nhiễm vi sinh vật sau khi mở nắp.

Khi sản xuất các loại thuốc dùng tại mắt có chứa các tiểu phân phân tán, cần có các biện pháp để kiểm soát kích thước các tiểu phân sao cho phù hợp với mục đích sử dụng.

Đối với các thuốc dùng tại mắt dạng lỏng hoặc dạng mềm đóng gói đơn liều, lượng thuốc được đóng gói phải đảm bảo đủ để có thể lấy ra được lượng thuốc ghi trên nhãn.

Yêu cầu chất lượng chung

Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7)

Thuốc dùng tại mắt phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Thử vô khuẩn.

Các dụng cụ dùng để lấy thuốc được đóng gói riêng kèm theo 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

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.

Đối với các thuốc dùng tại mắt đóng gói đa liều, phải ghi rõ thời hạn sử dụng thuốc sau khi mở nắp. Thời hạn này thường không quá 4 tuần - trừ khi một thời hạn dài hơn đã được chứng minh là phù hợp.

Đối với các thuốc dùng tại mắt được đóng gói để sử dụng trong một lần, cần ghi rõ thuốc chỉ để sử dụng một lần (loại bỏ phần thuốc còn thừa nếu không sử dụng hết).

Đối với các thuốc đặt dùng tại mắt, tùy từng trường hợp cụ thể, cần ghi rõ hàm lượng dược chất trong 1 đơn vị đóng gói hoặc hàm lượng dược chất được giải phóng trong mỗi khoảng thời gian xác định.

Thuốc nhỏ mắt

Thuốc nhỏ mắt là các chế phẩm dạng lỏng dùng để nhỏ vào mắt. Thuốc có thể ở dạng dung dịch (trong nước hoặc trong dầu), hỗn dịch hoặc nhũ tương, thường được đóng gói đa liều với thể tích tối đa là 10 ml, trừ khi việc đóng gói ở thể tích lớn hơn được chứng minh là phù hợp. Đồ đựng được thiết kế để khi dùng có thể lấy được thuốc liên tiếp ở dạng giọt, có thể bằng cách gắn trực tiếp với một ống có đầu nhỏ giọt hoặc được đẩy bằng một cụm gồm nắp vặn làm từ vật liệu thích hợp kết hợp cùng với một ống nhỏ giọt và một nút cao su hoặc nút nhựa. Cụm nắp vặn kèm ống nhỏ giọt và nút cao su hoặc nhựa này cũng có thể được đóng gói vô khuẩn và cung cấp riêng kèm theo. Cần đảm bảo tính tương thích của các thành phần nhựa và cao su trước khi sử dụng các vật liệu này để làm hệ bao bì đóng thuốc.

Đối với các thuốc nhỏ mắt trong công thức phải sử dụng đồng thời cả chất chống oxy hóa và chất bảo quản kháng khuẩn, cần đảm bảo tính tương thích giữa các chất này.

Đối với các thuốc nhỏ mắt được dùng trong quá trình phẫu thuật, cần đặc biệt thận trọng khi phải sử dụng các tá dược đệm trong công thức để đảm bảo bản chất và nồng độ sử dụng của các tá dược này là phù hợp.

Khi quan sát ở các điều kiện thích hợp, thuốc nhỏ mắt dạng dung dịch phải trong và không có các tiểu phân. Thuốc nhỏ mắt dạng nhũ tương có thể có hiện tượng bị tách lớp nhưng phải trở lại trạng thái phân tán đồng nhất ngay sau khi lắc. Thuốc nhỏ mắt dạng hỗn dịch có thể có hiện tượng các tiểu phân bị lắng xuống đáy nhưng các tiểu phân này phải dễ dàng được phân tán trở lại khi lắc, tạo thành hỗn dịch đồng nhất và duy trì được trạng thái ổn định này trong khoảng thời gian đủ để lấy được đúng liều dùng của thuốc.

Thể tích (Phụ lục 11.1)

Nếu không có chỉ dẫn khác, thuốc nhỏ mắt phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Giới hạn cho phép về thể tích của các thuốc dạng lỏng.

Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường (Phụ lục 11.8, mục A)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các thuốc nhỏ mắt để dùng trong quá trình phẫu thuật, điều trị sơ cứu hoặc điều trị mắt bị tổn thương phải đáp ứng các giới hạn tiểu phân sau đây, tùy thuộc việc áp dụng phương pháp 1 hay phương pháp 2 để thử:

Phương pháp 1 (Dùng thiết bị đếm tiểu phân cản ánh sáng): Số lượng trung bình các tiểu phân có trong các đơn vị đóng gói đem thử là không được lớn hơn 1000/ml đối với các tiểu phân có kích thước bằng hoặc lớn hơn 10 μm và không được lớn hơn 100/ml đối với các tiểu phân có kích thước bằng hoặc lớn hơn 25 μm .

Phương pháp 2 (Dùng kính hiển vi đếm tiểu phân): Số lượng trung bình các tiểu phân có trong các đơn vị đóng gói đem thử là không được lớn hơn 3000/đơn vị đóng gói đối với các tiểu phân có kích thước bằng hoặc lớn hơn 10 μm và không được lớn hơn 300/đơn vị đóng gói đối với các tiểu phân có kích thước bằng hoặc lớn hơn 25 μm .

Các giới hạn nêu trên có thể cao hơn trong trường hợp thuốc ở dạng nhũ tương, hệ phân tán keo hoặc chế phẩm liposom.

Kích thước tiểu phân

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các thuốc nhỏ mắt dạng hỗn dịch phải đáp ứng yêu cầu của phép thử sau: Lắc kỹ thuốc trước khi thử. Chuyển một lượng thuốc thích hợp vào buồng đếm hoặc sử dụng micropipet để nhỏ một lượng thuốc thích hợp lên lam kính (thông thường tương ứng với 10 μg được chất) và quét toàn bộ mẫu thử dưới kính hiển vi. Nên tiến hành quét mẫu ở độ phóng đại thấp (ví dụ ở 50 x) để xác định các tiểu phân có kích thước lớn hơn 25 μm trước, sau đó tiến hành đo kích thước các tiểu phân này ở độ phóng đại lớn hơn (ví dụ từ 200 x đến 500 x). Dựa trên lượng được chất có trong lượng mẫu đem thử, tính toán số lượng các tiểu phân quan sát được trong mỗi 10 μg được chất. Không có quá 20 tiểu phân có kích thước lớn hơn 25 μm , trong đó không có quá 2 tiểu phân có kích thước lớn hơn 50 μm và không có tiểu phân nào có kích thước lớn hơn 90 μm .

Thuốc rửa mắt

Thuốc rửa mắt là các chế phẩm vô khuẩn dạng lỏng trong môi trường nước được dùng để rửa mắt, ngâm mắt hoặc để thấm vào băng băng mắt. Các thuốc rửa mắt đóng gói đa liều chỉ được đóng với thể tích tối đa là 200 ml, trừ khi việc đóng gói ở thể tích lớn hơn được chứng minh là phù hợp.

Khi quan sát ở các điều kiện thích hợp, thuốc rửa mắt dạng dung dịch phải trong và không có các tiểu phân.

Thể tích (Phụ lục 11.1)

Nếu không có chỉ dẫn khác, thuốc rửa mắt phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Giới hạn cho phép về thể tích của các thuốc dạng lỏng.

Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường (Phụ lục 11.8, mục A)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các thuốc rửa mắt để dùng trong quá trình phẫu thuật, như điều trị sơ cứu hoặc điều trị mắt bị tổn thương phải đáp ứng các giới hạn tiểu phân sau đây, tùy thuộc việc áp dụng phương pháp 1 hay phương pháp 2 để thử:

Phương pháp 1 (Dùng thiết bị đếm tiểu phân cản ánh sáng): Trường hợp thuốc được đóng với thể tích ít hơn hoặc bằng 100 ml, số lượng trung bình các tiểu phân có trong các đơn vị đóng gói đem thử không được lớn hơn 6000/đơn vị đóng gói đối với các tiểu phân có kích thước bằng hoặc lớn hơn 10 μm và không được lớn hơn 600/đơn vị đóng gói đối với các tiểu phân có kích thước bằng hoặc lớn hơn 25 μm . Trường hợp thuốc được đóng với thể tích lớn hơn 100 ml, số lượng trung bình các tiểu phân có trong các đơn vị đóng gói đem thử không được lớn hơn 25/ml đối với các tiểu phân có kích thước bằng hoặc lớn hơn 10 μm và không được lớn hơn 3/ml đối với các tiểu phân có kích thước bằng hoặc lớn hơn 25 μm .

Phương pháp 2 (Dùng kính hiển vi đếm tiểu phân): Trường hợp thuốc được đóng với thể tích ít hơn hoặc bằng 100 ml, số lượng trung bình các tiểu phân có trong các đơn vị đóng gói đem thử không

được lớn hơn 3000/đơn vị đóng gói đối với các tiểu phân có kích thước bằng hoặc lớn hơn 10 µm và không được lớn hơn 300/đơn vị đóng gói đối với các tiểu phân có kích thước bằng hoặc lớn hơn 25 µm. Trường hợp thuốc được đóng gói với thể tích lớn hơn 100 ml, số lượng trung bình các tiểu phân có trong các đơn vị đóng gói đem thử không được lớn hơn 12/ml đối với các tiểu phân có kích thước bằng hoặc lớn hơn 10 µm và không được lớn hơn 2/ml đối với các tiểu phân có kích thước bằng hoặc lớn hơn 25 µm.

Thuốc bột để pha thuốc nhỏ mắt, thuốc rửa mắt

Thuốc bột để pha thuốc nhỏ mắt, thuốc rửa mắt là các chế phẩm rắn trước khi dùng phải được hòa tan hoặc phân tán trong một chất lỏng vô khuẩn thích hợp theo chỉ dẫn. Các thuốc này có thể có thêm các tá dược nhằm chống lại sự kết tụ của các tiểu phân sau khi được pha. Sau khi được hòa tan hoặc phân tán, tùy thuộc loại thuốc thu được sau khi pha, thuốc phải đáp ứng các yêu cầu của thuốc nhỏ mắt hoặc thuốc rửa mắt tương ứng.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Thuốc bột để pha thuốc nhỏ mắt, thuốc rửa mắt đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều đơn vị liều. Phép thử này cũng có thể được thay thế bằng phép thử Độ đồng đều hàm lượng và/hoặc phép thử Độ đồng đều khối lượng được đề cập dưới đây khi 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)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, thuốc bột để pha thuốc nhỏ mắt, thuốc rửa mắt đóng gói đơn liều có hàm lượng dược chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2 % so với khối lượng bột thuốc trong một liều phải đáp ứng yêu cầu tại Phương pháp 1 của phép thử Độ đồng đều hàm lượng. Đối với thuốc có từ 2 dược chất trở lên, chỉ yêu cầu thử độ đồng đều hàm lượng với thành phần dược chất nào có hàm lượng nhỏ như quy định ở trên.

Độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3)

Thuốc bột để pha thuốc nhỏ mắt, thuốc rửa mắt đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều khối lượng. Thuốc đã thử Độ đồng đều hàm lượng của tất cả các thành phần dược chất thì không phải thử Độ đồng đều khối lượng.

Thuốc tra mắt dạng mềm

Thuốc tra mắt dạng mềm hay thuốc mềm dùng tại mắt 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 đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.12 Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc.

Thuốc được đóng gói đơn liều hoặc đa liều với khối lượng nhỏ trong đồ đựng vô khuẩn được thiết kế phù hợp có kèm theo một ống thông vô khuẩn dùng để tra thuốc vào mắt được gắn liền với đồ đựng hoặc được cung cấp kèm theo đồ đựng. Đồ đựng phải kín để thuốc không bị nhiễm vi sinh vật và có hình dạng thích hợp để đảm bảo sự thuận tiện trong quá trình sử dụng mà không gây nhiễm khuẩn vào thuốc ở bên trong. Khối lượng thuốc tối đa được đóng gói trong mỗi đơn vị đóng gói là 10 g, trừ khi chứng minh được việc đóng gói ở khối lượng lớn hơn là phù hợp.

Kích thước tiểu phân

Các thuốc tra mắt dạng mềm có chứa các tiểu phân rắn được phân tán phải đáp ứng yêu cầu của phép thử sau: Phết nhẹ nhàng một lượng chế phẩm tương ứng với ít nhất 10 µg dược chất lên lam kính thành một lớp mỏng và quét toàn bộ mẫu dưới kính hiển vi. Nên tiến hành quét mẫu ở độ phóng đại thấp (ví dụ ở 50 x) để xác định các tiểu phân có kích thước lớn hơn 25 µm trước, sau đó tiến hành đo kích thước các tiểu phân này ở độ phóng đại lớn hơn (ví dụ từ 200 x đến 500 x). Dựa trên lượng dược chất có trong lượng mẫu đem thử, tính toán số lượng các tiểu phân quan sát được trong mỗi 10 µg dược chất. Không có quá 20 tiểu phân có kích thước lớn hơn 25 µm, trong đó không có quá 2 tiểu phân có kích thước lớn hơn 50 µm và không có tiểu phân nào có kích thước lớn hơn 90 µm.

Thuốc đặt vào mắt

Thuốc đặt vào mắt là các chế phẩm đơn liều dạng rắn hoặc mềm có kích thước và hình dạng thích hợp để đặt vào trong túi kết mạc. Thuốc thường bao gồm một nhân chứa dược chất được đặt vào một chất mang hoặc được bao bởi một màng kiểm soát tốc độ giải phóng dược chất. Dược chất, với tính chất tan ít hoặc nhiều trong nước mắt, được giải phóng trong một khoảng thời gian xác định. Thuốc được đóng gói trong đồ đựng vô khuẩn và đơn liều.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Thuốc đặt vào mắt phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Độ đồng đều đơn vị liều. Phép thử này cũng có thể được thay thế bằng phép thử Độ đồng đều hàm lượng được đề cập dưới đây khi 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)

Khi được áp dụng, thuốc đặt vào mắt phải đáp ứng yêu cầu tại Phương pháp 2 của phép thử Độ đồng đều hàm lượng.

Khả năng giải phóng dược chất

Tiến hành một phép thử thích hợp để chứng minh khả năng giải phóng dược chất phù hợp.

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:02