

PHỤ LỤC 1.16 THUỐC DÙNG TẠI TAI

Định nghĩa

Thuốc dùng tại tai là các chế phẩm được đưa vào ống tai ngoài 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 hoặc chất kháng khuẩn. 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 tại chỗ khi dùng ở nồng độ sử dụng trong công thức.

Thuốc dùng tại tai được đóng gói đơn liều hoặc đa liều, có thể kèm theo một dụng cụ để đưa được thuốc vào ống tai nếu cần, được thiết kế phù hợp để tránh được hiện tượng thuốc bị nhiễm bẩn trong quá trình sử dụng.

Các thuốc dùng tại tai đóng gói đa liều có dung môi hoặc môi trường phân tán là nước phải có chất bảo quản thích hợp ở nồng độ thích hợp, trừ khi bản thân chế phẩm đã có đủ đặc tính kháng khuẩn cần thiết hoặc hoặc chứng minh được chế phẩm vẫn đảm bảo đạt yêu cầu chỉ tiêu vi sinh vật mà không cần chất bảo quản.

Các thuốc dùng tại tai được sử dụng khi tai bị tổn thương, đặc biệt trong trường hợp màng nhĩ bị thủng, hoặc dùng trước khi phẫu thuật phải vô khuẩn. Các thuốc này không được chứa chất bảo quản và phải đóng gói đơn liều, trừ khi chứng minh được việc sử dụng chất bảo quản và/hoặc đóng gói đa liều là phù hợp.

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

- Thuốc nhỏ tai;
- Thuốc xịt tai;
- Thuốc mềm dùng tại tai;
- Thuốc bột dùng tại tai;
- Thuốc rửa tai;
- Băng tẩm thuốc đặt trong tai.

Sản xuất

Phải áp dụng các biện pháp thích hợp trong toàn bộ quá trình sản xuất, đóng gói, bảo quản và phân phối các thuốc dùng tại tai nhằm 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 dùng tại tai 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 dùng tại tai 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 rửa tai đóng gói đơn liều, lượng thuốc được đóng gói phải đảm bảo có thể lấy ra được đủ lượng thuốc danh định khi dùng.

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

Yêu cầu chất lượng chung

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Các thuốc dùng tại tai 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 khối lượng

Thuốc dùng tại tai ở dạng dung dịch đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử sau: Lấy 10 đơn vị đóng gói. Cân riêng biệt lượng thuốc được lấy ra nhiều nhất có thể từ mỗi đơn vị đóng gói. Xác định khối lượng trung bình và so sánh khối lượng của từng đơn vị với khối lượng trung bình. Không quá 2 đơn vị có khối lượng chênh lệch quá 10 % và không có đơn vị nào có khối lượng chênh lệch quá 20 % so với khối lượng trung bình.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Trừ khi có chỉ dẫn khác, thuốc dùng tại tai ở dạng hỗn dịch và nhũ tương đóng gói đơn liều phải đáp ứng yêu cầu tại Phương pháp 1 của phép thử Độ đồng đều hàm lượng. Lắc kỹ từng đơn vị đóng gói, lấy ra lượng thuốc nhiều nhất có thể trong từng đơn vị đóng gói để định lượng.

Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7)

Các thuốc dùng tại tai có yêu cầu vô khuẩn phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Thử vô khuẩn.

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 dùng tại tai 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 dùng tại tai 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 xịt tại tai đóng gói đa liều, nhãn phải ghi:

- Hàm lượng của một liều phân phối (liều xịt), nếu có, liều này có thể là liều được định sẵn (metered dose), hoặc là liều được chia trước (pre-metered dose) nếu được chứng minh là phù hợp)
- Tổng số liều phân phối (liều xịt) của một đơn vị đóng gói, nếu có.

Thuốc nhỏ tai

Thuốc nhỏ tai là các chế phẩm dạng lỏng dùng để nhỏ vào ống tai ngoài. Thuốc nhỏ tai cũng có thể được dùng bằng cách tẩm thuốc vào một nút bông và đặt nút bông đã tẩm thuốc vào ống tai ngoài. Các cách dùng này phải đảm bảo không gây ra các tác dụng không mong muốn trên màng nhĩ. Thuốc có thể ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương, sử dụng các dung môi hoặc môi trường phân tán thích hợp như nước, các glycol hoặc các loại dầu béo.

Thuốc thường được đóng gói đa liều trong các đồ đựng bằng thủy tinh hoặc bằng nhựa thích hợp, được gắn với một ống có đầu nhỏ giọt hoặc được đậy bằng một nắp vặn làm từ vật liệu thích hợp kết hợp cùng với một ống nhỏ giọt và một núm cao su hoặc núm nhựa. Cụm nắp vặn kèm ống nhỏ giọt và núm cao su hoặc nhựa này cũng có thể được cung cấp riêng kèm theo.

Thuốc nhỏ tai 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 tai 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)

Các thuốc nhỏ tai phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Giới hạn cho phép về thể tích của các thuốc dạng lỏng.

Thuốc xịt tai

Thuốc xịt tai là các chế phẩm dạng lỏng dùng để phun sương và xịt vào ống tai ngoài mà không gây ra các tác dụng không mong muốn trên màng nhĩ. Thuốc có thể ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương, sử dụng các dung môi hoặc môi trường phân tán thích hợp như nước, các glycol hoặc các loại dầu béo. Thuốc thường được đóng gói đa liều trong các đồ đựng được gắn với thiết bị phun sương hoặc trong đồ đựng có áp suất cao thích hợp được gắn với đầu phun có hoặc không có van định liều kèm theo. Đồ đựng của thuốc xịt tai có áp suất phải đáp ứng yêu cầu về đồ đựng có áp suất.

Thuốc xịt tai 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 xịt tai 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.

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

Thuốc xịt tai có định liều đóng gói đa liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử được mô tả dưới đây. Đối với các thuốc dạng dung dịch, phép thử này cũng 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 của một liều được giải phóng ra khỏi đồ đựng thuốc để làm thiết bị thu mẫu (xem mô tả thiết bị thu mẫu tại Phụ lục 1.17 Thuốc hít). Lấy một đơn vị đóng gói để thử. Xịt thuốc vào thiết bị thu mẫu, số lần xịt tương đương một liều khuyến cáo tối thiểu. Tiến hành xịt thuốc từ đồ đựng theo hướng dẫn sử dụng. Đối với các bình xịt có áp suất, các lần xịt thuốc cần cách nhau tối thiểu 5 s để tránh hiện tượng bình bị lạnh quá mức. Định lượng toàn bộ lượng thuốc hứng được từ thiết bị thu mẫu. Nếu thuốc chứa nhiều dược chất, tiến hành định lượng tất cả các dược chất có trong thuốc. Lặp lại quy trình xịt thuốc vào thiết bị thu mẫu và định lượng với 2 liều nữa.

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

Tiếp tục xịt thuốc ra khỏi đồ đựng và loại bỏ lượng thuốc này đến khi trong đồ đựng chỉ còn lại số lần xịt thuốc tương đương 3 liều. Tiến hành xịt 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 của phép thử 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.

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

Thuốc xịt tai ở dạng dung dịch có định liều đóng gói đa liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử sau:

Lấy một đơn vị đóng gói, cân và xịt thuốc ra khỏi đồ đựng - số lần xịt tương đương một liều khuyến cáo tối thiểu. Thao tác xịt thuốc từ đồ đựng được thực hiện theo hướng dẫn sử dụng. 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 xịt thuốc ra khỏi đồ đựng và loại bỏ lượng thuốc này đến khi số lần xịt thuốc còn lại trong đồ đựng là $(n/2 + 1)$, trong đó n là tổng số liều xịt 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 xịt thuốc ra khỏi đồ đựng và loại bỏ lượng thuốc này đến khi trong đồ đựng chỉ còn lại số lần xịt 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.

Tổng số liều xịt của một đơn vị đóng gói

Thuốc xịt tai đóng gói đa liều phải đáp ứng yêu cầu của phép thử sau: Lấy 1 đơn vị đóng gói và xịt thuốc ra khỏi đồ đựng cho đến khi hết thuốc trong đồ đựng, cách xịt thuốc theo đúng hướng dẫn sử dụng. Đếm số lần xịt thuốc. Tổng số lần xịt thuốc ra khỏi đồ đựng không được ít hơn tổng số liều xịt ghi trên nhãn.

Tỷ lệ rò rỉ

Trừ khi có chỉ dẫn khác, thuốc xịt tai có định liều được đóng trong đồ đựng có áp suất phải đáp ứng yêu cầu của phép thử sau:

Lấy một số đơn vị đóng gói thích hợp để thử, ví dụ 1 đơn vị đóng gói. Bỏ nhãn và ghi ngày giờ chính xác đến nửa giờ gần nhất. Cân chính xác đồ đựng và ghi lại khối lượng theo miligam (m_1 , mg). Để đồ đựng ở tư thế thẳng đứng ở nhiệt độ $(25,0 \pm 2,0 \text{ }^\circ\text{C})$ trong trong ít nhất 3 ngày, sau đó cân lại đồ đựng, ghi khối lượng (m_2 , mg) và ghi ngày giờ chính xác đến nửa giờ gần nhất. Xác định thời gian giữa 2 lần cân (t) tính bằng giờ. Tính tổng khối lượng hao hụt (mg) trong toàn bộ thời hạn sử dụng của thuốc (D - tính bằng tháng) theo công thức sau:

$$\frac{m_1 - m_2}{t} \times D \times 730$$

trong đó, 730 là số giờ trong 1 tháng.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, chế phẩm đáp ứng yêu cầu của phép thử nếu tổng khối lượng hao hụt trong toàn bộ thời hạn sử dụng không quá 10 % (kl/kl) khối lượng thuốc công bố trên nhãn.

Thuốc mềm dùng tại tai

Đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.12 Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc.

Thuốc bột dùng tại tai

Đáp ứng các yêu cầu quy định tại Phụ lục 1.7 Thuốc bột, mục Thuốc bột dùng tại tai.

Thuốc rửa tai

Thuốc rửa tai là các chế phẩm dạng lỏng được dùng để làm sạch ống tai ngoài. Thuốc thường là các dung dịch trong nước có pH nằm trong giới hạn pH sinh lý.

Thể tích (Phụ lục 11.1)

Thuốc rửa tai phải đáp ứng yêu cầu của phép thử. Giới hạn cho phép về thể tích của các thuốc dạng lỏng.

Băng tẩm thuốc đặt trong tai

Băng tẩm thuốc đặt trong tai là các chế phẩm dạng rắn dùng để đặt vào ống tai ngoài trong một khoảng thời gian xác định. Thuốc thường bao gồm một vật liệu thích hợp như cellulose, collagen hoặc silicon được tẩm một hoặc nhiều dược chất và được đóng gói đơn liều.

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