

PHỤ LỤC 10.14 XÁC ĐỊNH DUNG MÔI TỒN DƯ

Quy trình mô tả trong phụ lục này được áp dụng để xác định dung môi tồn dư trong các trường hợp:

1. Định tính dung môi nhóm 1 và dung môi nhóm 2 tồn dư trong dược chất, tá dược, hay dược phẩm;
2. Thử giới hạn dung môi nhóm 1 và dung môi nhóm 2 khi chúng tồn tại trong dược chất, tá dược, hay dược phẩm;
3. Định lượng dung môi nhóm 2 khi lượng tồn dư lớn hơn 1000 ppm (0,1 %) hoặc định lượng dung môi nhóm 3 tồn dư khi có yêu cầu.

Các dung môi tồn dư nhóm 1, nhóm 2, nhóm 3 được liệt kê tại các bảng trong Phụ lục 10.14.1 Quy định đối với tạp chất là dung môi tồn dư.

Chuyên luận này giới thiệu 3 cách pha mẫu thử và các điều kiện kỹ thuật tiêm pha hơi các mẫu thử hóa hơi lên hệ thống sắc ký khí. Sử dụng hai hệ sắc ký, hệ sắc ký A thường được chọn trước, còn hệ sắc ký B thường được dùng để củng cố kết quả phát hiện. Việc chọn cách pha mẫu thử tùy thuộc vào độ tan của mẫu thử. Trong một số ít trường hợp cách pha mẫu tùy thuộc dung môi tồn dư cần kiểm tra.

Các dung môi tồn dư sau đây không dễ dàng phát hiện được bằng các điều kiện tiêm pha hơi ghi trong chuyên luận này: formamid, 2-ethoxyethanol, 2-methoxyethanol, ethylen glycol, N-methylpyrrolidon và sulfolan. Phải áp dụng các qui trình khác thích hợp để kiểm tra sự tồn dư của các dung môi trên.

Khi dùng qui trình của chuyên luận này để định lượng các dung môi tồn dư, phải tiến hành thẩm định qui trình.

TIẾN HÀNH

Thực nghiệm bằng phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2) với kỹ thuật tiêm pha hơi tĩnh (static head-space injection).

Pha mẫu thử

Cách 1: Dùng để kiểm tra dung môi tồn dư trong các chất tan trong nước.

Dung dịch mẫu thử (1): Hòa tan 0,200 g mẫu thử trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với nước.

Cách 2: Dùng để kiểm tra dung môi tồn dư trong các chất không tan trong nước.

Dung dịch mẫu thử (2): Hòa tan 0,200 g mẫu thử trong N,N-dimethylformamid (DMF) (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Cách 3: Dùng để kiểm tra N,N-dimethylacetamid và/hoặc N,N-dimethylformamid khi biết rõ hoặc nghi ngờ có một hoặc cả hai dung môi này tồn dư trong mẫu thử.

Dung dịch mẫu thử (3): Hòa tan 0,200 g mẫu thử trong 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon (DMI) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Khi không có cách pha mẫu nào nêu trên phù hợp với mẫu thử, thì cách pha mẫu thử và điều kiện tiêm pha hơi tĩnh áp dụng phải được chứng minh là phù hợp.

Dung dịch dung môi (a): Hòa tan 1,0 ml dung dịch dung môi tồn dư nhóm 1 chuẩn trong 9 ml dimethyl sulfoxid (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với nước.

Các dung dịch đối chiếu pha tương ứng với các giới hạn sau: benzen 2 ppm; carbon tetraclohid 4 ppm; 1,2-dicloroethan 5 ppm; 1,1-dicloroethen 8 ppm; 1,1,1-tricloroethan 10 ppm.

Dung dịch dung môi (b): Hòa tan một lượng thích hợp dung môi tồn dư nhóm 2 trong dimethyl sulfoxid (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Tiếp tục pha loãng với nước để thu được dung dịch có nồng độ bằng 1/20 giới hạn quy định tại Bảng 10.14.1-2 trong Phụ lục 10.14.1 Quy định đối với tạp chất là dung môi tồn dư.

Dung dịch dung môi (c): Hòa tan 1,00 g dung môi hoặc các dung môi có trong mẫu thử với dimethyl sulfoxid (TT) hoặc nước (nếu thích hợp) và pha loãng thành 100,0 ml với nước. Tiếp tục pha loãng với nước để thu được dung dịch có nồng độ bằng 1/20 giới hạn quy định tại Bảng 10.14.1-1 hoặc Bảng 10.14.1-2. trong Phụ lục 10.14.1 Quy định đối với tạp chất là dung môi tồn dư.

Dung dịch mẫu trắng: Chuẩn bị như cách pha dung dịch *dung môi* (c) nhưng không thêm dung môi cần xác định (để kiểm tra pic nhiễu).

Dung dịch thử: Lấy 5,0 ml dung dịch mẫu thử và 1,0 ml dung dịch mẫu trắng cho vào một lọ đựng mẫu tiêm.

Dung dịch đối chiếu (a) (nhóm 1): Lấy 1,0 ml dung dịch *dung môi* (a) và 5,0 ml chất pha loãng thích hợp vào một lọ đựng mẫu tiêm.

Dung dịch đối chiếu (a₁) (nhóm 1): Lấy 1,0 ml dung dịch *dung môi* (a) và 5,0 ml dung dịch mẫu thử vào một lọ đựng mẫu tiêm.

Dung dịch đối chiếu (b) (nhóm 2): Lấy 1,0 ml dung dịch *dung môi* (b) và 5,0 ml chất pha loãng thích hợp vào một lọ đựng mẫu tiêm.

Dung dịch đối chiếu (c): Lấy 1,0 ml dung dịch *dung môi* (c) và 5,0 ml dung dịch mẫu thử vào một lọ đựng mẫu tiêm.

Dung dịch đối chiếu (d): Lấy 1,0 ml dung dịch mẫu trắng và 5,0 ml chất pha loãng thích hợp vào một lọ đựng mẫu tiêm.

Đóng kín các lọ đựng mẫu tiêm nói trên bằng nút cao su có bao lớp polytetrafluoroethylen và giữ bởi một vòng chụp ngoài bằng nhôm. Lắc mạnh để có một dung dịch đồng nhất.

Các điều kiện tiêm pha hơi tĩnh có thể dùng:

Thông số hoạt động	Cách pha mẫu		
	1	2	3
Nhiệt độ cân bằng (°C)	80	105	80
Thời gian cân bằng (min)	60	45	45
Nhiệt độ dòng chảy (°C)	85	110	105
Khí mang	Nitrogen hoặc heli dùng cho sắc ký khí ở áp suất thích hợp		
Thời gian điều áp (s)	30	30	30
Thể tích tiêm (ml)	1	1	1

Điều kiện sắc ký

Hệ sắc ký A

Cột mao quản silica nung chảy hoặc cột có nòng rỗng, dài 30 m, đường kính trong 0,32 mm hoặc 0,53 mm được phủ bằng cyanopropyl(3)phenyl(3)methyl(94)polysiloxan (dày 1,8 µm hoặc 3 µm).

Khí mang: Nitrogen dùng cho sắc ký khí hoặc heli dùng cho sắc ký khí, tỷ lệ chia dòng 1 : 5, tốc độ dòng khoảng 35 cm/s.

Detector ion hóa ngọn lửa [có thể dùng detector khối phổ hoặc để phát hiện dung môi tồn dư nhóm 1 ở dạng hợp chất clor hóa có thể dùng detector thu (bắt) điện tử].

Duy trì nhiệt độ cột ở 40 °C, trong 20 min, sau đó gia tăng nhiệt độ với tốc độ 10 °C/min cho đến khi đạt 240 °C, giữ ở 240 °C trong 20 min. Nhiệt độ buồng tiêm 140 °C, nhiệt độ detector 250 °C.

Khi có ảnh hưởng của nền mẫu, sử dụng hệ sắc ký sau:

Hệ sắc ký B

Cột mao quản silica nung chảy hoặc cột có nòng rỗng, dài 30 m, đường kính trong 0,32 mm hoặc 0,53 mm, được phủ macrogol 20 000 (dày 0,25 µm).

Khí mang: Nitrogen dùng cho sắc ký khí hoặc heli dùng cho sắc ký khí, tỷ lệ chia dòng 1 : 5, tốc độ dòng khoảng 35 cm/s.

Detector ion hóa ngọn lửa [có thể dùng detector khối phổ hoặc để phát hiện dung môi tồn dư nhóm 1 ở dạng hợp chất clor hóa có thể dùng detector thu (bắt) điện tử].

Duy trì nhiệt độ cột ở 50 °C trong 20 min, sau đó gia tăng nhiệt độ với tốc độ 6 °C/min cho đến khi đạt 165 °C. Giữ ở 165 °C trong 20 min. Nhiệt độ buồng tiêm ở 140 °C, nhiệt độ detector ở 250 °C.

Phân tích trên hệ A

Tiêm 1 ml pha hơi của dung dịch đối chiếu (a), ghi sắc ký đồ ở các điều kiện sao cho có thể xác định được tỷ lệ tín hiệu/nhiều của 1,1,1-tricloroethan. Tỷ lệ tín hiệu/nhiều của 1,1,1-tricloroethan không được nhỏ hơn 5; xem sắc ký đồ tại Hình 10.14.1.

Tiêm 1 ml pha hơi của dung dịch đối chiếu (a_1). Pic của các dung môi nhóm 1 thường được phát hiện.

Tiêm 1 ml pha hơi của dung dịch đối chiếu (b), ghi sắc ký đồ ở các điều kiện sao cho hệ số phân giải giữa acetonitril và dicloromethan có thể xác định được. Hệ sắc ký A sẽ thích hợp nếu hệ số phân giải giữa acetonitril và dicloromethan không nhỏ hơn 1,0 và sắc ký đồ có dạng như Hình 10.14.2.

Tiêm 1 ml pha hơi của dung dịch thử lên cột phân tích của hệ A. Nếu sắc ký đồ thu được không có pic nào tương ứng với một trong các pic của những dung môi tồn dư trong sắc ký đồ cho bởi các dung dịch đối chiếu (a) và (b) thì mẫu thử đạt yêu cầu. Nếu sắc ký đồ của mẫu thử có pic tương ứng với pic của một trong những dung môi tồn dư trong sắc ký đồ cho bởi các dung dịch đối chiếu (a) và (b), thì phải tiếp tục phân tích trên hệ B.

Phân tích trên hệ B

Tiêm 1 ml pha hơi của dung dịch đối chiếu (a) ghi sắc ký đồ ở các điều kiện sao cho có thể xác định được tỷ lệ tín hiệu/nhiều của benzen. Tỷ lệ tín hiệu/nhiều của benzen không được nhỏ hơn 5. Xem sắc ký đồ tại Hình 10.14.3.

Tiêm 1 ml pha hơi của dung dịch đối chiếu (a_1). Pic của các dung môi nhóm 1 thường được phát hiện.

Tiêm 1 ml pha hơi của dung dịch đối chiếu (b), ghi sắc ký đồ ở các điều kiện sao cho hệ số phân giải giữa acetonitril và 1,1,2-tricloroethen có thể xác định được. Hệ sắc ký B sẽ thích hợp nếu hệ số phân giải giữa acetonitril và 1,1,2-tricloroethen không nhỏ hơn 1,0 và sắc ký đồ có dạng như Hình 10.14.4.

Tiêm 1 ml pha hơi của dung dịch thử. Nếu sắc ký đồ thu được không có pic nào tương ứng với một trong các pic của dung môi tồn dư trong sắc ký đồ cho bởi các dung dịch đối chiếu (a) và (b) thì mẫu thử đạt yêu cầu. Nếu sắc ký đồ của mẫu thử có pic tương ứng với một trong những pic của dung môi tồn dư trong sắc ký đồ cho bởi các dung dịch đối chiếu (a) và (b) và phù hợp với kết quả phân tích trên hệ A thì tiến hành như sau:

Tiêm 1 ml pha hơi của dung dịch đối chiếu (c) lên cột phân tích của hệ A hoặc hệ B. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic dung môi tồn dư (hay của các dung môi tồn dư) không dưới 50 % của thang đo.

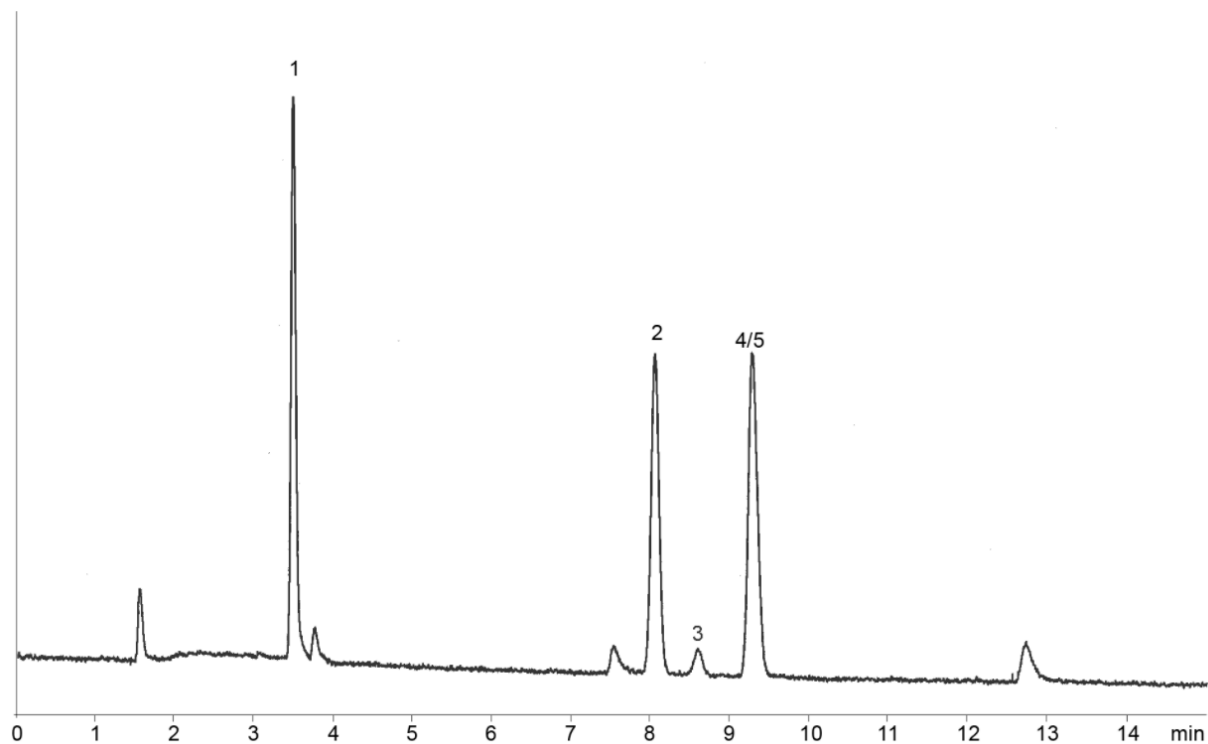
Tiêm 1 ml pha hơi của dung dịch đối chiếu (d) lên cột. Phải không có pic nhiễu nào được phát hiện.

Tiêm 1 ml pha hơi của dung dịch thử và 1 ml pha hơi của dung dịch đối chiếu (c) lên cột. Tiêm lặp lại 2 lần nữa.

Diện tích pic trung bình của dung môi tồn dư trong sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 1/2 diện tích trung bình của pic tương ứng trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (c). Thử nghiệm chỉ có giá trị nếu độ lệch chuẩn tương đối của các hiệu số giữa ba cặp diện tích pic của chất phân tích thu được từ dung dịch đối chiếu (c) và dung dịch thử nhỏ hơn 15 %.

Sơ đồ quy trình được thể hiện trong Hình 10.14.5 - Sơ đồ các bước tiến hành định tính và thử giới hạn các dung môi tồn dư.

Khi hàm lượng dung môi tồn dư thuộc nhóm 2 hoặc nhóm 3 ở mức 0,1 % hoặc lớn hơn thì có thể tiến hành định lượng bằng phương pháp thêm chuẩn.

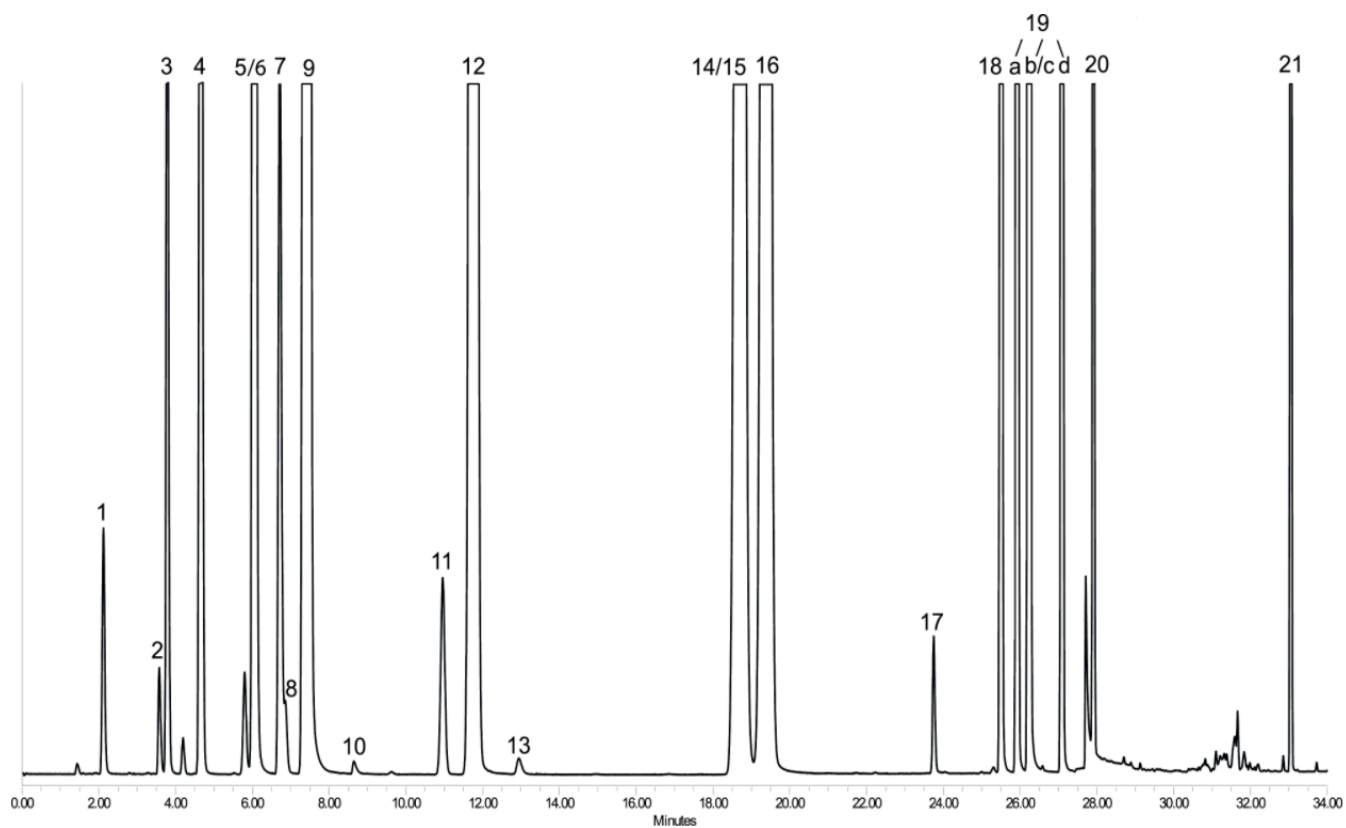


1. 1,1-dicloroethylen
2. 1,1,1-tricloroethan

3. carbon tetrachlorid
4. Benzen

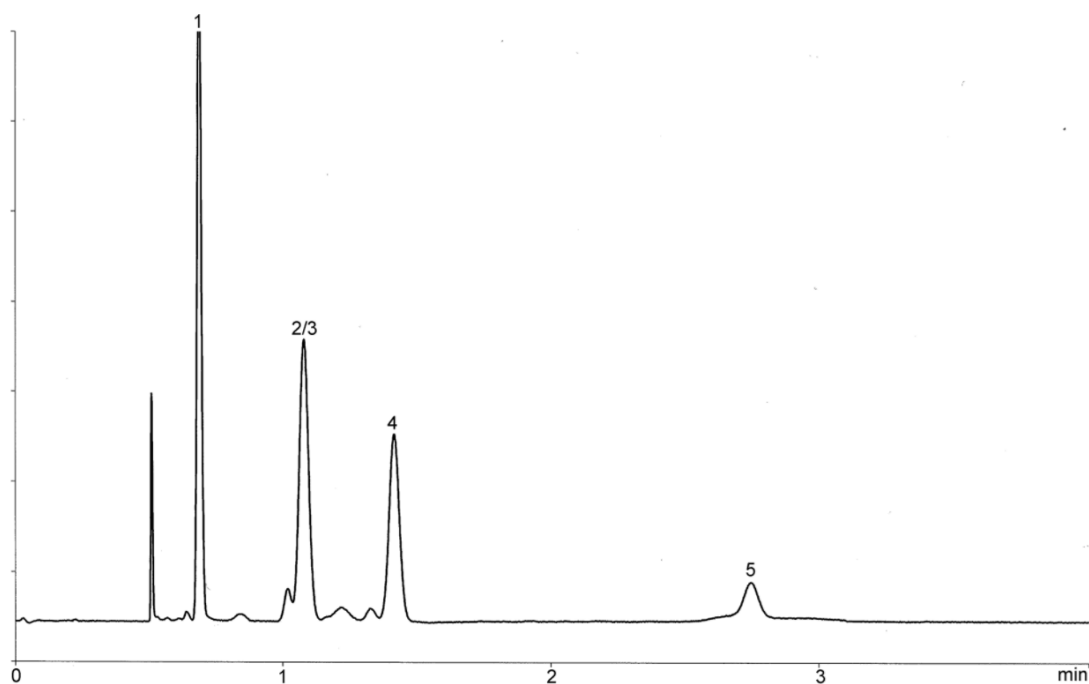
5. 1,2-dicloroethan

Hình 10.14.1 - Sắc ký đồ các dung môi nhóm 1 phân tích trên hệ thống A sử dụng detector ion hóa ngọn lửa



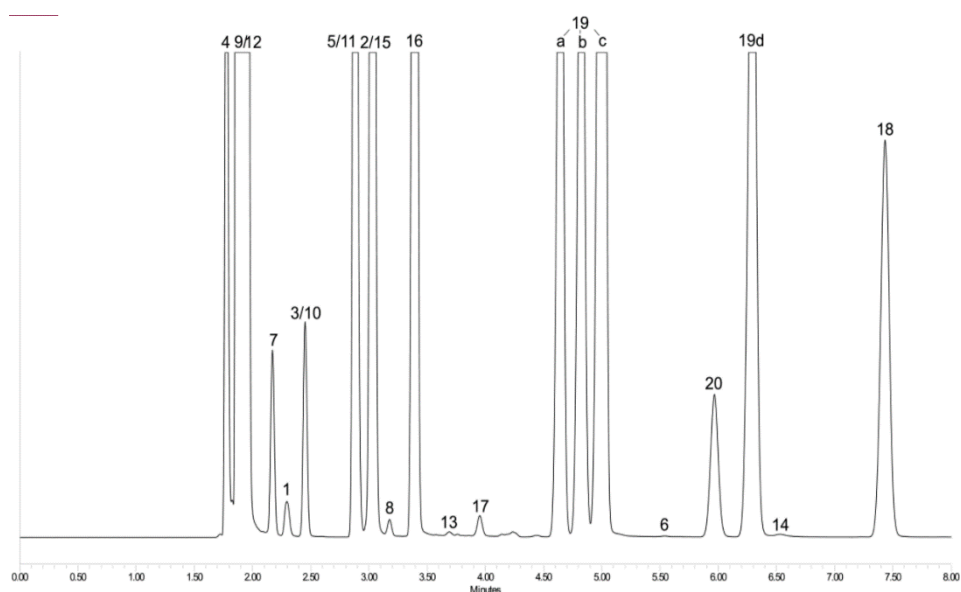
- | | | | |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| 1. methanol | 8. cloroform | 15. methylisobutylketon | 19. xylen mix |
| 2. acetonitril | 9. cyclohexan | 16. toluen | a. ethylbenzen |
| 3. dicloromethan | 10. 1,2-dimethoxyethan | 17. methylbutylketon | b. p-xylen |
| 4. hexan | 11. 1,1,2-tricloroethen | 18. clorobenzen | c. m-xylen |
| 5. 1,2-dicloroethen | 12. methylcyclohexan | 20. cumen | d. o-xylen |
| 6. nitromethan | 13. 1,4-dioxan | 21. tetralin | |
| 7. tetrahydrofuran | 14. pyridin | | |

Hình 10.14.2 - Sắc ký đồ các dung môi nhóm 2 (dung dịch dung môi (b)) phân tích trên hệ thống A sử dụng detector ion hóa ngọn lửa



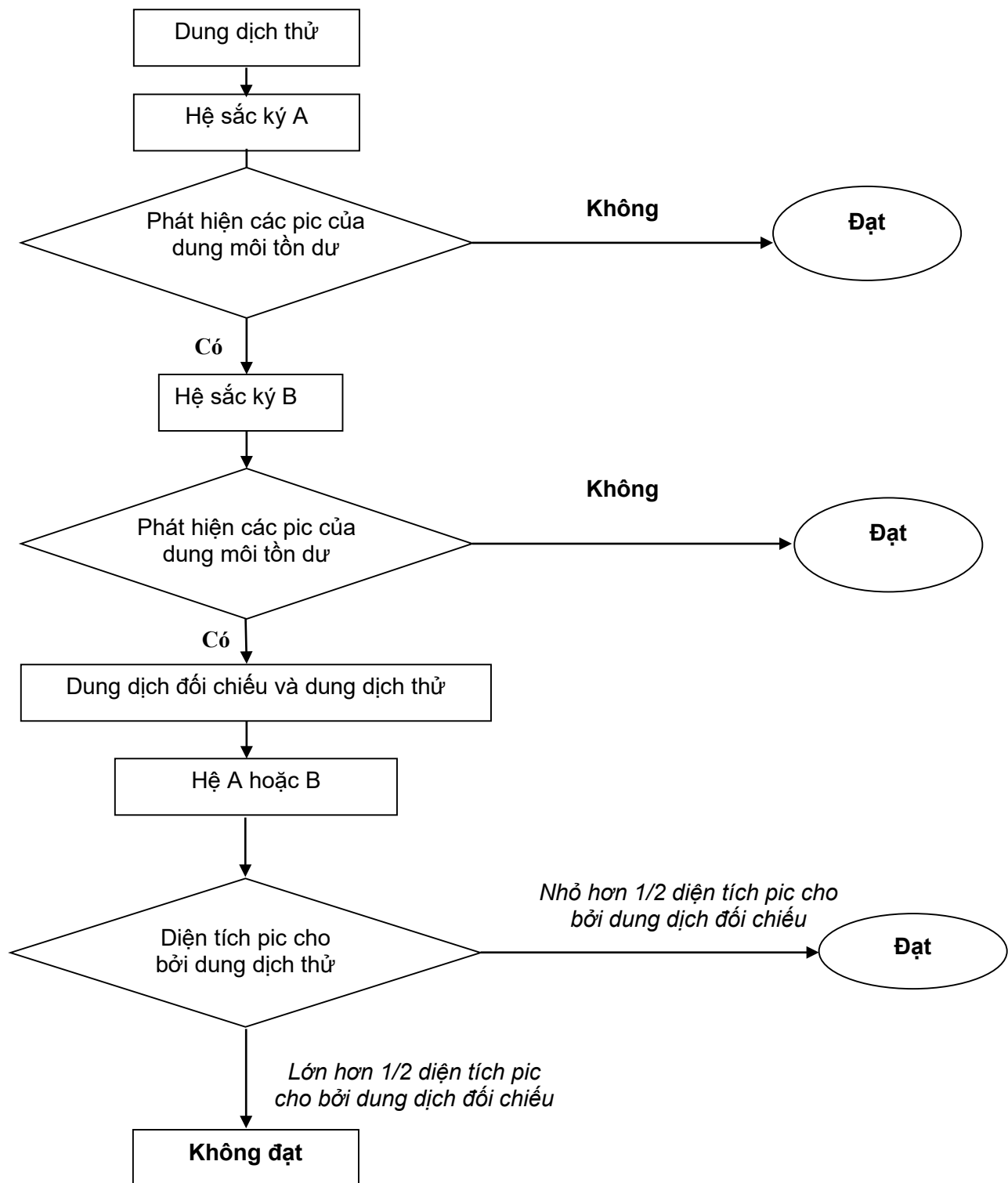
- | | | |
|------------------------|------------------------|---------------------|
| 1. 1,1-dicloroethylen | 3. carbon tetrachlorid | 5. 1,2-dicloroethan |
| 2. 1,1,1-tricloroethan | 4. Benzen | |

Hình 10.14.3 - Sắc ký đồ các dung môi nhóm 1 phân tích trên hệ thống B sử dụng detector ion hóa ngọn lửa



- | | | | |
|---------------------|-------------------------|---|----------------|
| 1. methanol | 8. cloroform | 15. methylisobutylketon | 19. xylen mix |
| 2. acetonitril | 9. cyclohexan | 16. toluen | a. ethylbenzen |
| 3. dicloromethan | 10. 1,2-dimethoxyethan | 17. methylbutylketon | b. p-xylen |
| 4. hexan | 11. 1,1,2-tricloroethen | 18. clorobenzen | c. m-xylen |
| 5. 1,2-dicloroethen | 12. methylcyclohexan | 20. cumen | d. o-xylen |
| 6. nitromethan | 13. 1,4-dioxan | 21. tetralin ($t_R = 27 \text{ min}$) | |
| 7. tetrahydrofuran | 14. pyridin | | |

Hình 10.14.4 - Sắc ký đồ các dung môi nhóm 2 (dung dịch dung môi (b)) phân tích trên hệ thống B sử dụng detector ion hóa ngọn lửa



Hình 10.14.5 - Sơ đồ các bước tiến hành định tính và thử giới hạn các dung môi tồn dư

10.14.1 QUY ĐỊNH ĐỐI VỚI TẠP CHẤT LÀ DUNG MÔI TỒN DƯ

(Theo tài liệu CPMP/ICH/82260/2006)

1. MỞ ĐẦU

Mục tiêu của Quy định này là đề ra lượng dung môi cho phép tồn dư trong dược phẩm, nhằm bảo đảm sự an toàn của người bệnh. Quy định khuyến cáo dùng các dung môi ít độc và đưa ra những giới hạn độc tính có thể chấp nhận được đối với một số dung môi.

Dung môi tồn dư trong dược phẩm là các chất hữu cơ bay hơi, được sử dụng hoặc sinh ra trong quá trình sản xuất các dược chất, tá dược hoặc trong quá trình bào chế các dược phẩm. Các dung môi này không loại bỏ được hoàn toàn trong quá trình sản xuất. Sự chọn lọc dung môi thích hợp dùng trong tổng hợp các dược chất có thể nâng cao sản lượng hoặc quyết định các đặc tính như dạng tinh thể, độ tinh khiết, độ tan của sản phẩm. Vì vậy, đôi khi dung môi là một yếu tố quyết định trong quy trình tổng hợp.

Quy định này không đề cập đến các dung môi dùng với vai trò tá dược hoặc các solvat.

Tuy nhiên hàm lượng dung môi trong các sản phẩm loại này phải được xác định và chứng minh hợp lý. Vì các dung môi tồn dư không có tác dụng điều trị, các dung môi này phải được loại bỏ đến mức tối đa để đạt được các yêu cầu kỹ thuật của sản phẩm, việc thực hành tốt sản xuất (GMP) hoặc các yêu cầu chất lượng khác. Dược phẩm phải chứa một mức dung môi tồn dư không được cao hơn các dữ liệu an toàn.

Phải tránh dùng dung môi Nhóm 1 (Bảng 10.14.1-1), trừ khi đánh giá lợi ích của việc sử dụng chúng được xác định ưu việt hơn hẳn các nguy cơ. Các dung môi Nhóm 2 (Bảng 10.14.1-2) có độc tính ít nguy hiểm hơn cũng phải dùng hạn chế, để bảo vệ người bệnh khỏi nguy cơ tác dụng có hại. Tốt nhất là dùng các dung môi Nhóm 3 ít độc (Bảng 10.14.1-3).

Danh sách các dung môi này không đầy đủ, các dung môi khác có thể được sử dụng và sẽ được tiếp tục bổ sung. Giới hạn khuyến nghị của dung môi Nhóm 1 và Nhóm 2 hoặc phân loại dung môi có thể thay đổi khi có thêm dữ liệu an toàn mới.

Dữ liệu an toàn của một sản phẩm thuốc mới chứa dung môi mới có thể dựa trên hướng dẫn này hoặc hướng dẫn ICH Q3A - Tạp chất trong hoạt chất mới hoặc ICH Q3B - Tạp chất trong sản phẩm thuốc mới, hoặc cả ba hướng dẫn.

2. PHẠM VI ÁP DỤNG

Các dung môi tồn dư trong dược chất, tá dược và dược phẩm thuộc phạm vi áp dụng của quy định này. Vì thế phải thực hiện phép thử tìm dung môi tồn dư trong quá trình sản xuất hay tinh chế để kiểm soát sự hiện diện của chúng. Chỉ cần kiểm tra đối với các dung môi đã được sử dụng hay được sản sinh ra trong quá trình sản xuất hoặc tinh chế các dược chất, tá dược hoặc dược phẩm đó. Mặc dù các nhà sản xuất có thể chọn phương pháp xác định hàm lượng dung môi tồn dư trong sản phẩm, ta vẫn có thể tính hàm lượng đó, đi từ hàm lượng dung môi tồn dư trong các thành phần dùng để sản xuất ra sản phẩm đó. Nếu kết quả tính toán bằng hoặc thấp hơn giới hạn cho phép đã được khuyến cáo trong quy định này, thì không cần tiến hành thí nghiệm trên sản phẩm. Trái lại, nếu kết quả tính được vượt mức giới hạn cho phép, sản phẩm phải được thử nghiệm để biết chắc chắn lượng tồn dư dung môi đó có nằm trong phạm vi cho phép không. Sản phẩm cũng phải được thử nghiệm nếu dùng dung môi trong quá trình sản xuất.

Quy trình này không áp dụng cho dược chất, tá dược hoặc sản phẩm mới đang trong giai đoạn nghiên cứu lâm sàng và cũng không áp dụng cho các dược phẩm đang được lưu hành trên thị trường.

Quy định này áp dụng cho mọi dạng bào chế và mọi đường dùng thuốc. Trong một vài trường hợp, có thể cho phép giới hạn dung môi tồn dư cao hơn như khi dùng trong thời gian ngắn (30 ngày hay ít hơn), hoặc với dạng thuốc dùng tại chỗ. Việc chứng minh sự đúng đắn của giới hạn cao này phải dựa trên cơ sở của từng trường hợp.

Xem Chú thích 2 (ở bên dưới) để biết thêm thông tin cơ bản có liên quan tới các dung môi tồn dư.

3. CÁC NGUYÊN TẮC CƠ BẢN

3.1 Phân loại dung môi tồn dư theo mức độ nguy hiểm

Thuật ngữ “liều có thể dung nạp được cho mỗi ngày” (*tolerable daily intake, TDI*) được Chương trình quốc tế về an toàn hóa chất (IPCS) sử dụng và thuật ngữ “liều có thể dùng mỗi ngày” (*acceptable daily intake, ADI*) được Tổ chức Y tế Thế giới, các Viện và các cơ quan quản lý sức khỏe quốc gia và quốc tế khác sử dụng để chỉ giới hạn hàm lượng các hóa chất độc có thể dùng mỗi ngày.

Thuật ngữ mới “liều phơi nhiễm được phép mỗi ngày” (*permitted daily exposure, PDE*) được nêu trong Quy định này là một lượng dung môi tồn dư trong dược phẩm có thể đưa vào cơ thể, để tránh nhầm với liều **ADI của cùng dung môi**.

Các dung môi tồn dư ghi trong Quy định này được liệt kê ở Chú thích 1 Danh sách các dung môi theo tên thông thường và cấu trúc của chúng. Các dung môi này được phân làm 3 nhóm, tùy thuộc khả năng gây độc đối với sức khỏe con người, như sau:

Nhóm 1: Các dung môi phải tránh sử dụng

Các chất gây ung thư cho người hay có khả năng gây ung thư cho người rõ rệt. Các chất gây nhiễm độc môi trường.

Nhóm 2: Các dung môi phải hạn chế sử dụng

Các chất gây ung thư trên động vật, không độc cho gen hoặc các tác nhân có thể gây độc không hồi phục như độc tính trên thần kinh hoặc gây quái thai. Các dung môi nghi có độc tính đáng kể, nhưng hồi phục được.

Nhóm 3: Các dung môi độc tính thấp

Các dung môi có độc tính thấp trên người: Không cần xác định liều gây tác hại cho sức khỏe.

Các dung môi Nhóm 3 có liều phơi nhiễm được phép mỗi ngày (PDE) bằng hoặc lớn hơn 50 mg/ngày.

3.2 Phương pháp xác định giới hạn phơi nhiễm

Phương pháp dùng để xác định liều PDE của các dung môi tồn dư được giới thiệu trong Chú thích 3. Tóm tắt các dữ liệu về độc tính dùng để thiết lập PDE được công bố trong *Pharmeuropa Vol 1, No 1, Supplement April/1997*.

3.3 Phương pháp xác định giới hạn dung môi Nhóm 2

Có hai cách có thể áp dụng để xác định giới hạn cho các dung môi Nhóm 2.

Cách 1:

Có thể dùng hàm lượng (nồng độ) giới hạn tính theo phần triệu (ppm) ghi trong Bảng 10.14.1-2. Các nồng độ này được tính theo công thức (1) với lượng chế phẩm dùng mỗi ngày **giả sử** là 10 g.

$$\text{Nồng độ (ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE (mg/ngày)}}{\text{Liều (g/ngày)}} \quad (1)$$

Giới hạn này áp dụng cho mọi dược chất, tá dược hoặc dược phẩm. Cách 1 có thể áp dụng nếu liều dùng hàng ngày không được biết hoặc không được quy định cụ thể. Khi mọi tá dược, dược chất có trong công thức bào chế đáp ứng với giới hạn cho bởi cách 1, các thành phần của chế phẩm có thể dùng theo bất kỳ tỷ lệ nào. Không cần tính toán gì thêm, nếu liều dùng mỗi ngày không quá 10 g. Chế phẩm có liều dùng lớn hơn 10 g mỗi ngày phải tính theo cách 2.

Cách 2:

Không nhất thiết mỗi thành phần của dược phẩm đều phải đáp ứng giới hạn đã đưa ra trong cách 1. Có thể dùng PDE tính theo mg/ngày ghi trong Bảng 10.14.1-2, cùng với liều tối đa mỗi ngày và công thức (1) để xác định hàm lượng dung môi tồn dư cho phép trong dược phẩm. Các giới hạn này được chấp nhận miễn là chứng minh được rằng dung môi tồn dư đã được giảm đến lượng thực tế tối thiểu. Các giới hạn này phải thực tế có liên quan đến độ chính xác của phép phân tích, điều kiện sản xuất, các thay đổi hợp lý của quá trình sản xuất và các giới hạn phải thực hiện các tiêu chuẩn công nghệ đương thời. Có thể áp dụng cách 2 bằng cách cộng các lượng dung môi tồn dư trong mỗi thành phần của chế phẩm. Tổng lượng dung môi dùng trong ngày phải thấp hơn PDE.

Hãy xét một ví dụ áp dụng cách 1 và cách 2 cho dung môi acetonitril trong một dược phẩm. PDE của acetonitril là 4,1 mg/ngày. Như vậy, giới hạn tính theo cách 1 là 410 ppm. Lượng dùng tối đa mỗi ngày

của dược phẩm là 5,0 g; dược phẩm chứa 2 tá dược. Thành phần dược phẩm và hàm lượng tối đa của acetonitril tồn dư thể hiện trong bảng sau đây:

Thành phần	Lượng trong công thức bào chế	Hàm lượng acetonitril	Lượng phơi nhiễm mỗi ngày
Dược chất	0,3 g	800 ppm	0,24 mg
Tá dược 1	0,9 g	400 ppm	0,36 mg
Tá dược 2	3,8 g	800 ppm	3,04 mg
Dược phẩm	5,0 g	728 ppm	3,64 mg

Tá dược 1 đáp ứng giới hạn tính theo cách 1.

Tá dược 2, dược chất và dược phẩm không đáp ứng giới hạn tính theo cách 1.

Tuy thế, dược phẩm tính theo cách 2 đáp ứng giới hạn 4,1 mg/ngày, và như vậy phù hợp với yêu cầu của quy định này.

Hãy xét một ví dụ khác, coi acetonitril là dung môi tồn dư. Lượng dùng tối đa mỗi ngày của một dược phẩm là 5,0 g, dược phẩm có chứa 2 tá dược. Thành phần dược phẩm và hàm lượng tối đa của acetonitril tồn dư thể hiện trong bảng sau:

Thành phần	Lượng trong công thức chế	Hàm lượng acetonitril	Lượng phơi nhiễm mỗi ngày
Dược chất	0,3 g	800 ppm	0,24 mg
Tá dược 1	0,9 g	2000 ppm	1,80 mg
Tá dược 2	3,8 g	800 ppm	3,04 mg
Dược phẩm	5,0 g	1016 ppm	5,08 mg

Trong ví dụ này, dược phẩm không đáp ứng giới hạn tính theo cách 1 và cả cách 2 bằng cách cộng. Nhà sản xuất phải thử nghiệm dược phẩm để xem quá trình bào chế có làm giảm mức độ tồn dư của acetonitril không. Nếu suốt quá trình bào chế, mức acetonitril không giảm tới giới hạn cho phép, khi đó nhà sản xuất phải tiến hành các bước làm giảm lượng acetonitril trong dược phẩm. Nếu tất cả các bước này không làm giảm được mức tồn dư của acetonitril, trong trường hợp đặc biệt, nhà sản xuất có thể cung cấp bản tóm tắt những cố gắng để giảm lượng dung môi tồn dư, nhằm đạt quy định này, và đưa ra lý lẽ phân tích nguy cơ/lợi ích khi dùng chế phẩm có chứa dung môi tồn dư ở mức cao này.

3.4 Quy trình phân tích dung môi tồn dư

Phương pháp phân tích dung môi tồn dư thông thường là dùng kỹ thuật sắc ký như sắc ký khí. Nếu thích hợp, dùng phương pháp xác định dung môi tồn dư mô tả trong dược điển. Ngoài ra, nhà sản xuất có thể tự do chọn lựa một quy trình phân tích có hiệu lực thích hợp nhất để áp dụng riêng. Nếu chỉ hiện diện dung môi Nhóm 3 thôi, có thể dùng một phương pháp không đặc hiệu như phương pháp Xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6).

Thẩm định các phương pháp xác định dung môi tồn dư phải tuân thủ các quy định của ICH (Hội nghị quốc tế về hài hòa các yêu cầu kỹ thuật để đăng ký các thuốc dùng cho người) ghi trong “Văn bản thẩm định quy trình phân tích” (*Text on validation of analytical procedures*) và “Mở rộng văn bản thẩm định quy trình phân tích” (*Extension of the ICH Text on validation of analytical procedures*).

3.5 Báo cáo mức dung môi tồn dư

Nhà sản xuất dược phẩm cần nắm chắc thông tin về nồng độ dung môi tồn dư cho phép trong dược chất và tá dược để dược phẩm sản xuất ra đạt được mức của Quy định này.

Sau đây là các ví dụ về các thông tin mà nhà cung cấp tá dược hay dược chất có thể cung cấp cho nhà sản xuất dược phẩm. Nhà cung cấp có thể chọn một trường hợp thích hợp trong số các trường hợp sau đây:

Chỉ có các dung môi Nhóm 3 hiện diện. Mất khối lượng do làm khô không quá 0,5 %.

Chỉ có các dung môi Nhóm 2 (X, Y...) hiện diện. Tất cả phải thấp hơn giới hạn tính theo cách 1 (ở đây, nhà cung cấp chỉ rõ tên các dung môi Nhóm 2: X, Y...).

Chỉ có các dung môi Nhóm 2 (X, Y...) và các dung môi Nhóm 3 hiện diện. Các dung môi Nhóm 2 tồn dư phải dưới mức giới hạn tính theo cách 1 và các dung môi Nhóm 3 tồn dư không quá 0,5 %.

Nếu chắc chắn hiện diện các dung môi Nhóm 1 thì phải định tính và định lượng chúng. Khái niệm “dung môi chắc chắn hiện diện” là những dung môi được dùng trong giai đoạn cuối của quy trình sản xuất và các dung môi khác được dùng trước đó mà không được loại bỏ hoàn toàn bằng các biện pháp hữu hiệu. Nếu dung môi Nhóm 2 hoặc Nhóm 3 hiện diện ở mức lớn hơn giới hạn cho phép tính theo Cách 1 (Nhóm 2) hay lớn hơn 0,5 % (Nhóm 3) thì chúng phải được định tính và định lượng.

4. Giới hạn dung môi tồn dư

4.1 Dung môi phải tránh sử dụng

Không được sử dụng các dung môi Nhóm 1 trong việc sản xuất dược chất, tá dược và dược phẩm. Chúng có độc tính không thể chấp nhận được, hoặc có tác hại đến môi trường. Khi buộc phải sử dụng chúng trong quy trình sản xuất một dược phẩm có tác dụng trị liệu vượt trội rõ rệt, phải tuân thủ giới hạn ghi trong Bảng 10.14.1-1; trừ trường hợp buộc phải chấp nhận giới hạn lớn hơn đã được giải thích chứng minh rõ. Dung môi 1,1,1-tricloroethan được xếp trong Bảng 10.14.1-1 vì là một tác nhân nguy hại cho môi trường. Giới hạn 1500 ppm dựa trên cơ sở thông tin về dữ liệu an toàn.

Bảng 10.14.1-1 - Nhóm 1, các dung môi phải tránh sử dụng trong dược phẩm

Dung môi	Nồng độ giới hạn (ppm)	Độc tính
Benzen	2	Gây ung thư
Carbon tetraclohid	4	Độc và nguy hại cho môi trường
1,2-Dicloroethan	5	Độc
1,1-Dicloroethen	8	Độc
1,1,1-Tricloroethan	1500	Nguy hại cho môi trường

4.2 Dung môi phải hạn chế sử dụng

Các dung môi trong Bảng 10.14.1-2 phải được quy định mức giới hạn có trong dược phẩm vì độc tính vốn có của chúng. Các giá trị PDE được đưa ra dao động trong khoảng 0,1 mg/ngày, tương ứng hàm lượng tồn dư trong dược phẩm dao động trong khoảng 10 ppm.

Bảng 10.14.1-2 - Nhóm 2, các dung môi phải hạn chế sử dụng trong dược phẩm

Dung môi	PDE (mg/ngày)	Nồng độ giới hạn (ppm)
Acetonitril	4,1	410
Clorobenzen	3,6	360
Cloroform	0,6	60
Cumen	0,7	70
Cyclohexan	38,8	3880
Cyclopentyl methyl ether	15,0	1500
1,2-Dicloroethen	18,7	1870
Dicloromethan	6,0	600
1,2-Dimethoxyethan	1,0	100
N,N-Dimethylacetamid	10,9	1090
N,N-Dimethylformamid	8,8	880
1,4-Dioxan	3,8	380

2-Ethoxyethanol	1,6	160
Ethylenglycol	6,2	620
Formamid	2,2	220
Hexan	2,9	290
Methanol	30,0	3000
2-Methoxyethanol	0,5	50
Methylbutylketon	0,5	50
Methylcyclohexan	11,8	1180
Methylisobutylketon	45,0	4500
N-Methylpyrrolidon	5,3	530
Nitromethan	0,5	50
Pyridin	2,0	200
Sulfolan	1,6	160
Tertiary-butyl alcohol	35,0	3500
Tetrahydrofuran	7,2	720
Tetralin	1,0	100
Toluen	8,9	890
1,1,2-Tricloroethen	0,8	80
Xylen*	21,7	2170

* Thường dùng hỗn hợp gồm *m*-xylen 60 %; *p*-xylen 14 %; *o*-xylen 9 % và ethyl benzen 17 %.

4.3 Dung môi có độc tính thấp

Các dung môi Nhóm 3 (có trong Bảng 10.14.1-3) có thể coi như ít độc và có nguy cơ thấp đối với sức khỏe con người. Nhóm 3 bao gồm các dung môi không nguy hiểm đối với sức khỏe con người ở hàm lượng thường được chấp nhận trong dược phẩm. Tuy nhiên chưa có các nghiên cứu về độc tính trường diễn và về khả năng gây ung thư của nhiều dung môi thuộc nhóm này. Các dữ liệu hiện có cho thấy các dung môi này tỏ ra ít độc trong các nghiên cứu cấp diễn hoặc ngắn hạn và cho kết quả âm tính với những thử nghiệm độc tính trên gen. Do đó, coi như được phép dùng các dung môi này với lượng 50 mg mỗi ngày hoặc thấp hơn (tương ứng với hàm lượng 5000 ppm hoặc 0,5 % tính theo cách 1) mà không cần phải thuyết minh. Có thể dùng ở mức cao hơn, miễn là thực tế các mức đó có liên quan đến khả năng sản xuất và thực hành sản xuất tốt.

Bảng 10.14.1-3 - Nhóm 3, các dung môi phải được giới hạn vì GMP hoặc vì các yêu cầu chất lượng khác

Acid acetic	Isobutyl acetat
Aceton	Isopropyl acetat
Anisol	Methyl acetat
1-Butanol	3-Methyl-1-butanol
2-Butanol	Methylethylketon
Butyl acetat	Methylisobutylketon
<i>Tert</i> -butylmethyl ether	2-Methyl-1-propanol
Dimethylsulfoxid	2-Methyltetrahydrofuran
Ethanol	Pentan
Ethyl acetat	1-Pentanol
Ethyl ether	1-Propanol
Ethyl format	2-Propanol
Acid formic	Propyl acetat
Heptan	Triethylamin

4.4 Dung môi chưa có đủ thông tin về độc tính

Các dung môi trong Bảng 10.14.1-4 có thể cũng được các nhà sản xuất được chất, tá dược hoặc được phẩm quan tâm. Tuy nhiên, chưa có các dữ liệu đầy đủ về độc tính của chúng để làm cơ sở cho việc xác định PDE. Khi sử dụng các dung môi này trong sản xuất, nhà sản xuất phải giải trình rõ ràng sự tồn dư của các dung môi này trong sản phẩm của mình.

Bảng 10.14.1-4 - Các dung môi chưa có đủ thông tin về độc tính

1,1-Diethoxypropan	Methylisopropylketon
1,1-Dimethoxymethan	Methyltetrahydrofuran
2,2-Dimethoxypropan	Petroleum ether
Isooctan	Acid trichloroacetic
Isopropyl ether	Acid trifluoroacetic

THUẬT NGỮ

Genotoxic carcinogens: Tác nhân gây ung thư do tác động lên gen hay chromosom.

LOEL: Viết tắt của từ “lowest-observed effect level” (mức phát hiện gây hại thấp nhất), liều thấp nhất dùng trong một thử nghiệm hay nhóm các thử nghiệm gây sự gia tăng có ý nghĩa sinh học về tần số hoặc về mức độ nghiêm trọng của bất kỳ các tác dụng nào đó trên người hay động vật bị phơi nhiễm.

Modifying factor: Hệ số hiệu chỉnh, là hệ số được chuyên gia độc chất học xác định và áp dụng cho các dữ liệu định lượng sinh học để tính các thông số an toàn cho người.

Neurotoxicity: Nhiễm độc thần kinh

NOEL: Viết tắt của từ “no-observed effect level” (mức không phát hiện gây hại), liều cao nhất của chất đã dùng mà không gây sự gia tăng có ý nghĩa sinh học về tần số hoặc về mức độ nghiêm trọng của bất kỳ các tác dụng nào đó trên người hay động vật bị phơi nhiễm.

PDE: viết tắt của từ “Permitted daily exposure”.

Permitted daily exposure: Lượng cao nhất có thể dùng trong một ngày của dung môi tồn dư trong dược phẩm.

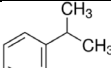
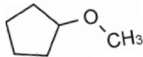
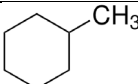
Reversible toxicity: Độc tính phục hồi được, tức là sẽ mất đi sau khi kết thúc phơi nhiễm.

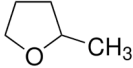
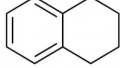
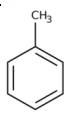
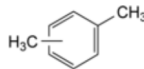
Strongly suspected human carcinogen: Tác nhân nghi ngờ gây ung thư trên người, một chất không có dấu hiệu dịch tế học là có khả năng gây ung thư nhưng lại cho kết quả dương tính về độc tính trên gen và các dấu hiệu rõ ràng về khả năng gây ung thư trên loài gặm nhấm.

Teratogenicity: Độc tính gây quái thai, sự cố gây dị tật về cấu trúc trong quá trình phát triển thai nhi khi sử dụng một chất trong thời kỳ mang thai.

Chú thích 1: Danh sách các dung môi theo tên thông thường và cấu trúc của chúng

Dung môi	Tên khác	Cấu trúc	Phân loại
Acid acetic	Acid ethanoic	CH ₃ COOH	Nhóm 3
Aceton	2-Propanon Propan-2-on	CH ₃ COCH ₃	Nhóm 3
Acetonitril		CH ₃ CN	Nhóm 2
Anisol	Methoxybenzen		Nhóm 3
Benzen	Benzol		Nhóm 1
1-Butanol	<i>n</i> -Butyl alcohol Butan-1-ol	CH ₃ [CH ₂] ₃ OH	Nhóm 3
2-Butanol	<i>sec</i> -Butyl alcohol Butan-2-ol	CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Nhóm 3
Butyl acetat	Acid acetic butyl ester	CH ₃ COO[CH ₂] ₃ CH ₃	Nhóm 3
<i>tert</i> -Butylmethyl ether	2-Methoxy-2-methylpropan	(CH ₃) ₃ COCH ₃	Nhóm 3
Carbon tetrachlorid	Tetrachloromethan	CCl ₄	Nhóm 1

Clorobenzen			Nhóm 2
Cloroform	Tricloromethan	CHCl_3	Nhóm 2
Cumen	Isopropylbenzen (1-Methylethyl)benzen)		Nhóm 2
Cyclohexan	Hexamethylen		Nhóm 2
Cyclopentyl methyl ether	CPME		Nhóm 2
1,2-Dicloroethan	<i>sym</i> -Dicloroethan Ethylen diclorid Ethylen clorid	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Nhóm 1
1,1-Dicloroethen	1,1-Dicloroethylen Vinyliden clorid	$\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$	Nhóm 1
1,2-Dicloroethen	1,2-Dicloroethylen Acetylen diclorid	$\text{ClCH}=\text{CHCl}$	Nhóm 2
Dicloromethan	Methylen clorid	CH_2Cl_2	Nhóm 2
1,2-Dimethoxyethan	Ethyleneglycol dimethyl ether Monoglyme Dimethyl cellosolve	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Nhóm 2
<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	DMA	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	Nhóm 2
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	DMF	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	Nhóm 2
Dimethyl sulfoxid	Methylsulfinylmethan Methyl sulfoxide DMSO	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	Nhóm 3
1,4-Dioxan	<i>p</i> -Dioxan [1,4]Dioxan		Nhóm 2
Ethanol	Ethyl alcohol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	Nhóm 3
2-Ethoxyethanol	Cellosolve	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Nhóm 2
Ethyl acetat	Acid acetic ethyl ester	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	Nhóm 3
Ethyleneglycol	1,2-Dihydroxyethan 1,2-Ethanediol	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Nhóm 2
Ethyl ether	Diethyl ether Ethoxyethan 1,1'-Oxybisethan	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	Nhóm 3
Ethyl format	Acid formic ethyl ester	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$	Nhóm 3
Formamid	Methanamid	HCONH_2	Nhóm 2
Acid formic		HCOOH	Nhóm 3
Heptan	<i>n</i> -Heptane	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_5\text{CH}_3$	Nhóm 3
Hexan	<i>n</i> -Hexan	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_4\text{CH}_3$	Nhóm 2
Isobutyl acetat	Acid acetic isobutyl ester	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Nhóm 3
Isopropyl acetat	Acid acetic isopropyl ester	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	Nhóm 3
Methanol	Methyl alcohol	CH_3OH	Nhóm 2
2-Methoxyethanol	Methyl cellosolve	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Nhóm 2
Methyl acetat	Acid acetic methyl ester	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	Nhóm 3
3-Methyl-1-butanol	Isoamyl alcohol Isopentyl alcohol 3-Methylbutan-1-ol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Nhóm 3
Methylbutylketon	2-Hexanon Hexan-2-on	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{COCH}_3$	Nhóm 2
Methylcyclohexan	Cyclohexylmethan		Nhóm 2
Methylethylketon	2-Butanon MEK Butan-2-on	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	Nhóm 3

Methylisobutylketon	4-Methylpentan-2-on 4-Methyl-2-pentanon MIBK	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Nhóm 2
2-Methyl-1-propanol	Isobutyl alcohol 2-Methylpropan-1-ol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	Nhóm 3
N-Methylpyrrolidon	1-Methylpyrrolidin-2-on 1-Methyl-2-pyrrolidinon		Nhóm 2
2-Methyltetrahydrofuran	2-MTHF 2-Methyloxolan Tetrahydro-2-methylfuran		Nhóm 3
Nitromethan		CH_3NO_2	Nhóm 2
Pentan	n-Pentan	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_3$	Nhóm 3
1-Pentanol	Amyl alcohol Pentan-1-ol Pentyl alcohol	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2\text{OH}$	Nhóm 3
1-Propanol	Propan-1-ol Propyl alcohol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Nhóm 3
2-Propanol	Propan-2-ol Isopropyl alcohol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	Nhóm 3
Propyl acetat	Acid acetic propyl ester	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Nhóm 3
Pyridin			Nhóm 2
Sulfolan	Tetrahydrothiophen 1,1-dioxid		Nhóm 2
Tertiary-butyl alcohol	t-Butyl alcohol tert-butanol TBA	$(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	Nhóm 2
Tetrahydrofuran	Tetramethylen oxid Oxacyclopentan		Nhóm 2
Tetralin	1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen		Nhóm 2
Toluen	Methylbenzen		Nhóm 2
1,1,1-Tricloroethan	Methylcloroform	CH_3CCl_3	Nhóm 1
1,1,2-Tricloroethen	Tricloroethen	$\text{HCIC}=\text{CCl}_2$	Nhóm 2
Triethylamin	N,N-Diethylethanamin	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$	Nhóm 3
Xylen*	Dimethybenzen Xylol		Nhóm 2

* Thường dùng hỗn hợp gồm *m*-xylen 60 %; *p*-xylen 14 %; *o*-xylen 9 % và ethyl benzen 17 %.

Chú thích 2: Thông tin thêm

Quy chế bảo vệ môi trường đối với các dung môi hữu cơ bay hơi

Một số dung môi thường dùng trong sản xuất dược phẩm được liệt kê như các hóa chất độc trong các chuyên luận EHC (Environmental Health Criteria) và IRIS (Integrated Risk Information System). Trong các mục tiêu của các tổ chức như “Chương trình thế giới về an toàn hóa chất” (IPCS - International Programme on Chemical Safety), “Cơ quan bảo vệ môi trường Mỹ (USEPA - United States Environmental Protection Agency) và “Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (USFDA = United States Food and Drug Administration) có xác định các mức phơi nhiễm có thể chấp nhận được. Mục đích là bảo vệ sức khỏe con người và giữ gìn sự trong sạch vẹn toàn của môi trường, chống lại các tác dụng có thể có hại của các hóa chất do phơi nhiễm lâu dài tại môi trường. Các phương pháp dùng để xác định mức tối đa phơi nhiễm an toàn thường được căn cứ trên các thử nghiệm dài hạn. Khi không có các dữ liệu từ những thử nghiệm dài hạn, có thể dùng dữ liệu từ các thử nghiệm ngắn hạn với việc cải

tiến cách tiếp cận như việc sử dụng các yếu tố hệ số an toàn lớn hơn. Cách tiếp cận nói ở trên đây chủ yếu liên quan tới các phơi nhiễm dài hạn hay suốt đời, đối với các cộng đồng dân cư, trong môi trường xung quanh như không khí, thức ăn, nước uống và các môi trường khác.

Dung môi tồn dư trong thuốc

Các giới hạn phơi nhiễm trong Quy định này được thiết lập căn cứ vào các phương pháp và các dữ liệu về độc tính mô tả trong các tiêu chuẩn EHC và trong các chuyên luận của EHC và IRIS. Tuy nhiên, một số giả định đặc biệt về dung môi tồn dư trong việc tổng hợp và bào chế các dược phẩm phải được tính đến khi thiết lập các giới hạn phơi nhiễm. Đó là:

- 1/ Những người bệnh (không phải toàn thể cộng đồng) phải sử dụng thuốc để phòng hoặc chữa bệnh.
- 2/ Việc giả định người bệnh bị phơi nhiễm suốt đời là không cần thiết đối với đa số các dược phẩm, song có thể thích hợp như một giả thiết nghiên cứu, nhằm giảm nguy cơ đến sức khỏe con người.
- 3/ Các dung môi tồn dư là những thành phần không thể tránh được trong sản xuất dược phẩm và còn thường là một phần của thuốc.
- 4/ Các dung môi tồn dư phải không được vượt quá các mức độ khuyến cáo, trừ những trường hợp đặc biệt.
- 5/ Các dữ liệu từ các nghiên cứu độc chất học dùng để xác định các mức chấp nhận được cho các dung môi tồn dư phải được thiết lập bằng cách sử dụng các quy trình thích hợp, chẳng hạn các quy trình do OECD, EPA mô tả và sử dụng cuốn sách đỏ của Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (*FDA Red book*).

Chú thích 3: Phương pháp thiết lập các giới hạn phơi nhiễm

Phương pháp đánh giá nguy cơ của Gaylor - Kodell (Xem: Gaylor, D.W. và Kodell, R. L. - Thuật toán nội suy tuyến tính để đánh giá liều thấp của các chất độc. *J. Environ Pathology*, 4, 305, 1980) thích hợp với các dung môi gây ung thư thuộc Nhóm 1. Chỉ trong các trường hợp đã có các dữ liệu đáng tin cậy về tính gây ung thư thì phải áp dụng ngoại suy bằng cách dùng các mô hình toán học để thiết lập các giới hạn phơi nhiễm. Các giới hạn phơi nhiễm của các dung môi Nhóm 1 có thể được xác định với việc sử dụng một thông số an toàn lớn (từ 10 000 đến 100 000) đối với “mức không phát hiện gây hại” (NOEL). Việc phát hiện và định lượng các dung môi này phải được thực hiện bằng các kỹ thuật phân tích tiên tiến.

Các mức phơi nhiễm chấp thuận được của các dung môi Nhóm 2 ghi trong quy định này được thiết lập bằng cách tính các giá trị PDE theo các quy trình xác định giới hạn phơi nhiễm của các thuốc (xem *Pharmacopeial Forum* 11-12/1989) và theo phương pháp đã được Chương trình thế giới về an toàn hóa chất (IPCS) thừa nhận nhằm đánh giá nguy cơ đối với sức khỏe con người do hóa chất (xem *Environmental Health Criteria* 170, WHO, 1994). Các phương pháp này tương tự như các phương pháp của Cơ quan bảo vệ môi trường Mỹ (USEPA) và của Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (USFDA) và các tổ chức khác nữa. Phương pháp được giới thiệu sơ lược ở đây nhằm cung cấp một hiểu biết tốt hơn nguồn gốc của các liều phơi nhiễm được phép mỗi ngày (PDE). Không nhất thiết phải thực hiện các phép tính toán này mà sử dụng ngay các giá trị PDE đã ghi trong các bảng trình bày ở Mục 4 của Quy định này.

Giới hạn PDE được tính từ “mức không phát hiện gây hại” (NOEL) hoặc từ “mức phát hiện gây hại thấp nhất” (LOEL) trong thử nghiệm trên súc vật như sau:

$$PDE = \frac{NOEL \times \text{thể trọng quy ước}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

PDE thường được tính từ NOEL. Khi không thiết lập được NOEL, có thể dùng LOEL. Các hệ số hiệu chỉnh đề ra ở đây để chuyển đổi các dữ liệu thử nghiệm trên súc vật sang cho người, cũng tương tự như các “hệ số không chắc chắn” (Uncertainty factors) dùng trong “Tiêu chuẩn trong sạch của môi trường” (EHC) (Xem *Environmental Health Criteria* 170, WHO, Geneva, 1994) và “hệ số hiệu chỉnh” (modifying factors) hay “hệ số an toàn” (safety factors) dùng trong *Pharmacopeial Forum*. Giả định 100 % phơi nhiễm toàn thân được sử dụng trong tất cả các tính toán, bất kể dùng thuốc theo đường nào.

Các hệ số hiệu chỉnh

F1 là hệ số ngoại suy giữa các loài:

- F1 = 2, khi ngoại suy từ thử nghiệm trên chó sang người;
- F1 = 2,5, khi ngoại suy từ thử nghiệm trên thỏ sang người;
- F1 = 3, khi ngoại suy từ thử nghiệm trên khỉ sang người;
- F1 = 5, khi ngoại suy từ thử nghiệm trên chuột trắng lớn (rat) sang người;
- F1 = 10, khi ngoại suy từ thử nghiệm trên các loài động vật khác sang người;
- F1 = 12, khi ngoại suy từ thử nghiệm trên chuột nhắt sang người.

F1 tính được khi so sánh tỷ lệ giữa diện tích bề mặt với trọng lượng cơ thể của loài vật tham gia thử nghiệm và của người. Diện tích bề mặt (S) được tính như sau:

$$S = k.M^{0,67}$$

Trong đó:

M là trọng lượng cơ thể (trọng lượng cơ thể của sinh vật tham gia thử nghiệm, dùng trong công thức trên, được liệt kê trong bảng 10.14.2.5);

k = 10

F2 là hệ số chỉ sự khác biệt giữa các cá thể;

F2 = 10, thường dùng cho tất cả các dung môi hữu cơ và dùng thống nhất trong quy định này;

F3 là một hệ số không hằng định, dùng cho các thử nghiệm phơi nhiễm ngắn hạn;

F3 = 1, cho các thử nghiệm kéo dài ít nhất bằng 1/2 đời sống của vật thí nghiệm (1 năm đối với loài gặm nhấm hoặc thỏ, 7 năm đối với chó, mèo hoặc khỉ);

F3 = 1, cho các thử nghiệm về sinh sản, kéo dài trong suốt thời gian hình thành các cơ quan phủ tạng;

F3 = 2, cho các thử nghiệm kéo dài 6 tháng, trên loài gặm nhấm hoặc 3,5 năm trên các con thú không thuộc loài gặm nhấm;

F3 = 5, cho các thử nghiệm kéo dài 3 tháng, trên loài gặm nhấm, hoặc 2 năm trên các con thú không thuộc loài gặm nhấm;

F3 = 10, cho các thử nghiệm ngắn hạn hơn.

Trong mọi trường hợp, khi thử nghiệm kéo dài trong khoảng thời gian nằm giữa 2 mốc thời gian quy định ở trên, thì ta cho F3 giá trị cao, ứng với mốc thời gian thử nghiệm ngắn. Ví dụ: F3 = 2 trong thử nghiệm kéo dài 9 tháng trên loài gặm nhấm (vì 9 tháng nằm trong mốc 1 năm và 6 tháng, do đó lấy F3 bằng F3 của mốc 6 tháng).

F4 là một hệ số áp dụng trong các trường hợp độc tính nghiêm trọng như: Gây ung thư không độc cho gen, độc tính thần kinh, độc tính gây quái thai. Trong các thử nghiệm về độc tính sinh sản, hệ số này được dùng như sau:

F4 = 1, khi gây độc trên bào thai cùng với gây độc trên mẹ;

F4 = 5, khi gây độc trên bào thai, nhưng không gây độc trên mẹ;

F4 = 5, khi gây quái thai cùng với gây độc trên mẹ;

F4 = 10, khi gây quái thai trên bào thai, nhưng không gây độc trên mẹ;

F5 là một hệ số không hằng định, áp dụng khi không thiết lập được “mức không phát hiện gây hại” (NOEL). Khi chỉ có thể xác định được “mức gây hại thấp nhất” (LOEL), có thể cho F5 giá trị cao, có thể tới F5 = 10, tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của độc tính.

Trọng lượng cơ thể quy ước cho người trưởng thành, không phân biệt giới tính ở đây là 50 kg. Trọng lượng này tương đối thấp hơn trọng lượng chuẩn (60 kg đến 70 kg) thường áp dụng trong các tính toán cùng loại (tính liều dùng thuốc) là nhằm mục đích an toàn.

Một số người bệnh có trọng lượng nhẹ hơn 50 kg, những người bệnh này phải được xem xét điều chỉnh bằng cách dùng hệ số an toàn xác định PDE.

Nếu dung môi có trong một công thức được phẩm chuyên dùng cho Nhi khoa, ta phải điều chỉnh thích hợp, vì trọng lượng cơ thể của trẻ thấp.

Ví dụ áp dụng công thức tính PDE:

Hãy xét một thử nghiệm độc tính của acetonitril trên chuột nhắt, thử nghiệm này được tóm tắt trong *Pharmaeuropa Vol 9, No1, Supplement April 1997 page S 24*, “mức không phát hiện gây hại” (NOEL) là 50,7 mg/kg/ngày. PDE của acetonitril trong thử nghiệm này được tính như sau:

$$\text{PDE} = \frac{50,7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{ngày}^{-1} \times 50 \text{ kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4,22 \text{ mg/ngày}$$

Trong đó:

F1 = 12 là hệ số ngoại suy từ thử nghiệm trên chuột nhắt sang người;

F2 = 10 là hệ số khác biệt giữa các cá thể (thống nhất quy định là F2 = 10);

F3 = 5 khi thời gian thử nghiệm chỉ có 13 tuần (> 3 tháng);

F4 = 1 khi không thấy độc tính nghiêm trọng nào;

F5 = 1 khi “mức không phát hiện gây độc hại” (NOEL) được xác định.

Phương trình dùng cho khí lý tưởng $PV = nRT$ được áp dụng để chuyển hàm lượng chất khí trong thử nghiệm dùng phương pháp xông (inhalation studies) từ đơn vị phần triệu thành đơn vị mg/l hay mg/m³.

Hãy xét thử nghiệm độc tính sinh sản trên chuột trắng bằng cách xông khí carbon tetrachlorid (khối lượng phân tử 153,84) đã được tóm tắt trong *Pharmaeuropa Vol 9, No1, Supplement April 1997, p.S9*:

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ atm} \times 153840 \text{ mg mol}^{-1}}{0,082 \text{ L atm K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298 \text{ K}} = \frac{46,15 \text{ mg}}{24,45 \text{ L}} = 1,89 \text{ mg/L}$$

Dùng công thức $1000 \text{ L} = 1 \text{ m}^3$ để suy ra hàm lượng mg/m³

Bảng 10.14.1-5 - Các giá trị dùng tính toán trong tài liệu này

Trọng lượng chuột cống trắng (Rat)	425 g
Trọng lượng chuột cống trắng có thai (Pregnant rat)	330 g
Trọng lượng chuột nhắt (Mouse)	28 g
Trọng lượng chuột nhắt có thai (Pregnant mouse)	30 g
Trọng lượng chuột lang (Guinea – pig)	500 g
Trọng lượng khỉ Ấn Độ (Rhesus monkey)	25 kg
Trọng lượng thỏ (có thai hoặc không có thai)	4 kg
Trọng lượng chó săn nhỏ (Beagle dog)	11,5 kg
Dung lượng hô hấp của chuột trắng (Rat respiratory volume)	290 L/ngày
Dung lượng hô hấp của chuột nhắt	43 L/ngày
Dung lượng hô hấp của thỏ	1440 L/ngày
Dung lượng hô hấp của chuột lang	430 L/ngày
Dung lượng hô hấp của người	28800 L/ngày
Dung lượng hô hấp của chó	9000 L/ngày
Dung lượng hô hấp của khỉ	1150 L/ngày
Lượng nước chuột nhắt dùng	5 ml/ngày
Lượng nước chuột trắng dùng	30 ml/ngày
Lượng thức ăn chuột trắng dùng	30 g/ngày