

đựng trong đó được lấy ra một cách dễ dàng và phù hợp với mục đích sử dụng. Đồ đựng phải có khả năng bảo vệ, hạn chế sự làm giảm hàm lượng thuốc chứa đựng trong đó và không tương tác về mặt vật lý cũng như hóa học với các thành phần của thuốc chứa bên trong làm chất lượng thuốc bị biến đổi vượt quá mức giới hạn cho phép hoặc tăng nguy cơ độc tính.

17.1 ĐỒ ĐỰNG BẰNG THỦY TINH DÙNG CHO CHẾ PHẨM DƯỢC

Đồ đựng bằng thủy tinh dùng cho chế phẩm dược là đồ đựng bằng thủy tinh có mặt trong tiếp xúc trực tiếp với thuốc.

Tùy vào bản chất của thuốc mà chọn loại thủy tinh thích hợp để chế tạo đồ đựng sao cho đồ đựng không phóng thích một lượng các chất đủ để ảnh hưởng tới độ ổn định của thuốc hoặc có nguy cơ gây độc. Trong một số trường hợp đặc biệt, cần có các thông tin chi tiết để đánh giá ảnh hưởng khi sử dụng thuốc chứa trong đồ đựng lâu dài và với nhóm người bệnh dễ bị tổn thương.

Đồ đựng chế phẩm tiêm thường dùng loại thủy tinh không màu. Đồ đựng thủy tinh màu cũng có thể được dùng cho những chế phẩm tiêm chứa hoạt chất nhạy cảm với ánh sáng. Những đồ đựng thủy tinh cho chế phẩm để tiêm dù ở dạng lỏng hoặc bột đều phải đảm bảo quan sát được tính chất cảm quan của thuốc đựng ở bên trong.

Đồ đựng thủy tinh màu hay không màu có thể dùng cho những chế phẩm không dùng để tiêm.

Trước khi đóng thuốc, đồ đựng phải được xử lý đạt độ sạch theo yêu cầu của từng dạng thuốc như giới hạn hạt bụi và vi sinh vật,...

Một số loại đồ đựng

Đồ đựng thủy tinh có thể là đồng chất như ống tiêm, nhưng với chai lọ thì phải có nắp, nút thích hợp bằng thủy tinh hoặc vật liệu khác, như cao su, chất dẻo,... Nhóm đồ đựng chế tạo từ thủy tinh có nhiều loại như: Chai, lọ, ống, bơm tiêm,...

Chai, lọ đựng thuốc: Chai, lọ đựng thuốc là loại đồ đựng có thành tương đối dày và được đóng kín bằng một loại nắp, nút và các phụ kiện thích hợp. Nút có thể là thủy tinh, cao su hoặc chất dẻo. Những chất đựng ở trong chai, lọ có thể được lấy ra dùng một lần (đồ đựng đơn liều) hoặc nhiều lần (đồ đựng đa liều). Chai, lọ có thể in, khắc vạch đánh dấu thể tích. Riêng với chai đựng thuốc tiêm truyền và các chế phẩm tương tự phải khắc vạch đánh dấu thể tích từ 2 hướng lên xuống theo chiều cao của chai.

Chai, lọ bằng thủy tinh để đựng thuốc đặc biệt như khí dung ở áp suất cao phải được chế tạo đặc biệt để chịu áp lực cao của khí đẩy và an toàn như độ dày hoặc bao bọc chai, lọ bằng nhựa.

Chai, lọ đựng máu và những chế phẩm của máu: Là những đồ đựng hình trụ, có thành dày thích hợp đáp ứng

yêu cầu về độ bền trong điều kiện sử dụng, có dung tích khác nhau và là những thủy tinh trung tính, trong và không màu.

Ống tiêm rỗng: Là ống có thành mỏng, đầu và miệng ống có thể thuôn nhỏ hoặc cổ bồng miệng loe, miệng ống để hở và được hàn kín sau khi đã đóng đủ thuốc. Thuốc ở trong ống thường chỉ lấy ra dùng một lần. Ống đựng thuốc tiêm phải dùng loại thủy tinh trung tính phù hợp. Cũng có thể sản xuất ống tiêm rỗng đạt độ sạch theo yêu cầu và hàn kín. Khi đóng thuốc, ống được đưa vào máy tự động đốt cắt làm hở miệng ống, đóng thuốc và hàn kín.

Bơm tiêm đựng thuốc bằng thủy tinh: Bơm tiêm bằng thủy tinh có chứa thuốc gắn với kim tiêm và phụ kiện cần thiết khác. Đó là loại đồ đựng đặc biệt dùng cho một số loại thuốc tiêm phân liều, thường ở dạng lỏng và được đóng gói kín, vô trùng và dùng một lần.

Phân loại thủy tinh và độ bền của thủy tinh

Thủy tinh là muối silicat như natri silicat, calci silicat,... chế tạo bằng cách nấu chảy hỗn hợp của silic oxyd (SiO_2) và các chất phụ gia.

Thủy tinh thường trong suốt, không màu. Thủy tinh màu là có thêm một lượng nhỏ oxyd kim loại mà sự lựa chọn tùy thuộc vào sự hấp thụ quang được mong muốn.

Thủy tinh trung tính chứa một lượng đáng kể bor oxyd, nhôm oxyd thay cho một phần oxyd kim loại kiềm và/hoặc oxyd kim loại kiềm thổ. Do thành phần khác biệt nên thủy tinh trung tính có độ bền với nhiệt cao và độ bền với nước rất cao.

Thủy tinh kiềm chứa oxyd kim loại kiềm, chủ yếu là natri oxyd và oxyd kim loại kiềm thổ, chủ yếu là calci oxyd. Với những thành phần như vậy nên thủy tinh kiềm có độ bền với nước vừa phải.

Độ bền với nước của đồ đựng thủy tinh dùng cho chế phẩm dược được biểu thị bằng độ kháng lại sự phóng thích của các chất khoáng hòa tan vào nước trong những điều kiện quy định. Khi tiếp xúc với nước, thủy tinh có thể giải phóng, hòa tan những hợp chất chứa ion kim loại từ cấu trúc phân tử của thủy tinh nhất là ion natri và ion kim loại kiềm, kiềm thổ tạo ra dịch có tính kiềm ít hoặc nhiều. Định lượng độ kiềm này có thể đánh giá được độ bền với nước của thủy tinh, qua đó phân loại và chọn loại đồ đựng thủy tinh phù hợp với dạng thuốc.

Khi cho nước tiếp xúc với mặt trong của đồ đựng thủy tinh trong điều kiện quy định, sau đó định lượng ion có phản ứng kiềm đã phóng thích vào nước, kết quả này gọi là độ bền với nước của đồ đựng thủy tinh.

Khi thử nghiệm bằng cách đập vỡ đồ đựng thủy tinh rồi lấy lượng chính xác, tán bột và cho tiếp xúc với nước trong điều kiện quy định, sau đó định lượng độ kiềm của dịch thu được, kết quả này gọi là độ kiềm hay độ bền với nước của các hạt thủy tinh.

Tùy theo độ bền bề mặt với nước mà đồ đựng thủy tinh được phân loại theo các loại như sau:

Đồ đựng thủy tinh loại I: Là thủy tinh trung tính có độ bền với nước cao do thành phần hóa học của thủy tinh.

Đồ đựng thủy tinh loại II: Thường là thủy tinh kiềm đã xử lý bề mặt thích hợp nên cũng có độ bền với nước cao.

Đồ đựng thủy tinh loại III: Thường là thủy tinh kiềm, chỉ có độ bền với nước vừa phải.

Nhà sản xuất thuốc phải chịu trách nhiệm chọn những đồ đựng thích hợp cho từng loại thuốc khác nhau.

Đồ đựng thủy tinh loại I nói chung thích hợp với tất cả những chế phẩm dược bao gồm cả thuốc tiêm và thuốc không dùng đường tiêm.

Đồ đựng thủy tinh loại II nói chung thích hợp cho những chế phẩm dạng dung dịch nước, có tính acid hay trung tính dùng để tiêm hoặc không dùng đường tiêm.

Đồ đựng thủy tinh loại III nói chung thích hợp cho những chế phẩm không chứa nước hay thuốc trong dung môi dầu dùng để tiêm, bột thuốc pha tiêm (trừ các chế phẩm ở dạng đông khô) và những chế phẩm không dùng đường tiêm.

Trừ đồ đựng thủy tinh loại I, những đồ đựng thủy tinh cho chế phẩm tiêm không được dùng lại. Những đồ đựng thủy tinh để đựng máu và những sản phẩm từ máu tuyệt đối không được dùng lại.

Mặt trong của đồ đựng thủy tinh tiếp xúc với thuốc có thể được xử lý đặc biệt để cải thiện độ bền đối với nước hoặc tạo ra tính không thấm nước,... nhưng phải chứng minh tính an toàn của các biện pháp này. Mặt ngoài cũng có thể được xử lý để làm giảm độ ma sát và tăng khả năng chống sự mài mòn, nhưng không để nhiễm bẩn mặt trong.

Sự phát sinh bong tróc bề mặt tiếp xúc

Khi các đồ đựng bằng thủy tinh được sản xuất dưới các điều kiện khắc nghiệt (ví dụ dưới chương trình nhiệt độ và thời gian quy định) và/ hoặc để tiếp xúc với các chế phẩm dược đặc biệt chúng có thể bị bong các mảng vụn, ví dụ sự tách lớp trên bề mặt tiếp xúc thành các lớp mỏng hoặc các vụn nhỏ. Sự bong tróc thủy tinh là do các phản ứng hóa học xảy ra trên bề mặt theo cơ chế ăn mòn bởi sự hòa tan do thủy phân và trao đổi ion do ảnh hưởng của pH. Quá trình tương tác giữa bề mặt thủy tinh và chế phẩm dược cần có thời gian đủ lâu (âm i) và các vụn nhỏ chỉ xuất hiện sau vài tháng sử dụng đồ đựng.

Một số nguy cơ làm tăng khả năng bong tróc: Thành phần hóa học của chế phẩm, sự có mặt của các đệm citrat hoặc phosphat làm ăn mòn thủy tinh, lực ion của môi trường lỏng là nguyên nhân gây ra sự bong tróc mạnh. Quy trình sản xuất đồ đựng, xử lý bề mặt bên trong đồ đựng, tiệt khuẩn và dây chuyền đóng sản phẩm là các yếu tố quan trọng phải xem xét. Nhà sản xuất nên đánh giá sự phù hợp của đồ đựng và chế phẩm trên từng trường hợp, ví dụ như xem xét đến dạng bào chế, đặc tính các thành phần của chế phẩm và chất lượng thủy tinh.

Nguyên nhân bong tróc bề mặt tiếp xúc của đồ đựng thủy tinh có nguồn gốc khác nhau được đánh giá và phân loại bởi thử nghiệm lão hóa cấp tốc, tiến hành tại nhiệt độ quy định và thời gian ngắn, sử dụng các dung dịch kết hợp với

các chế phẩm dược thành dịch chiết để thử. Sự xuất hiện của các tiểu phân, sự tách pha trên bề mặt bên trong và từng bước tăng nồng độ muối silic trong dịch chiết là các chỉ báo cho xu hướng bị bong tróc ăn mòn. Thử nghiệm lão hóa cấp tốc có thể được sử dụng như công cụ để lựa chọn đồ đựng thích hợp nhất đối với một chế phẩm, nhưng việc so sánh đầy đủ sự tương tác của dược chất với thủy tinh chỉ có thể được đánh giá bằng thử nghiệm độ ổn định trong điều kiện sử dụng bình thường.

CÁC PHÉP THỬ

Đồ đựng bằng thủy tinh phải đáp ứng các phép thử liên quan đến độ bền với nước. Khi đồ đựng có các phần không phải là thủy tinh thì các phép thử chỉ áp dụng với phần là thủy tinh.

Xác định chất lượng của đồ đựng theo mục đích sử dụng, một hoặc các phép thử sau đây là cần thiết.

Phép thử độ bền với nước được thực hiện để phân loại thủy tinh (loại I, II hoặc III) và để kiểm tra độ bền với nước của đồ đựng.

Hơn nữa, đồ đựng dung dịch tiêm phải tiến hành thử arsen và đồ đựng bằng thủy tinh màu phải thử độ truyền quang.

ĐỘ BỀN VỚI NƯỚC

Bảng 17.1.1 - Các loại thủy tinh

Loại đồ đựng bằng thủy tinh	Phép thử phải thực hiện
Loại I và II (phân biệt với đồ đựng bằng thủy tinh loại III)	Phép thử A (thử nghiệm bề mặt)
Loại I (phân biệt với đồ đựng bằng thủy tinh loại II và loại III)	Phép thử B (thử nghiệm đối với hạt thủy tinh) hoặc phép thử C (thử nghiệm độ ăn mòn của acid)
Loại I và II (nếu có nghi ngờ về đồ đựng có độ bền với nước do xử lý bề mặt hay do thành phần của thủy tinh)	Phép thử A và B, hoặc phép thử A và C

Thực hiện chuẩn độ dịch chiết thu được dưới các điều kiện quy định tại Phép thử A, B và C. Phép thử C được thực hiện khi không biết chắc chắn đồ đựng là thủy tinh loại I hay loại II.

Thiết bị

– Nồi hấp tiệt trùng hoặc một dụng cụ tiệt trùng có thể đạt được áp suất (2,5 × 10⁵) N/m² (tương đương với 0,25 MPa = 2,5 bar) hoặc hơn và có thể tiến hành chu kỳ nhiệt như mô tả trong quy trình vận hành nồi hấp dưới đây. Nồi hấp hoặc dụng cụ được trang bị van điều chỉnh áp suất hoặc những thiết bị khác có thể duy trì nhiệt độ ở (121 ± 1) °C. Buồng hấp được trang bị một thiết bị đun nóng, một nhiệt kế tích hợp với nồi, một áp kế, vòi (chỉ cho nồi vận hành không tự động) và một khay đựng có dung lượng phù hợp để đựng chất lỏng, một số đồ đựng cần cho phép thử. Nồi hấp có khả năng kết nối một nhiệt kế hoặc một cặp nhiệt kế ở trong nồi với một thiết bị đo ở bên ngoài để đo được nhiệt độ độc lập với nồi hấp.

Nồi hấp và các thiết bị phụ trợ phải được rửa sạch bằng nước trước khi dùng.

- Nhiệt kế hoặc một cặp nhiệt kế đã được hiệu chuẩn được kết nối với một bộ phận đo.
- Buret có dung tích phù hợp.
- Bình định mức 1000 ml một vạch.
- Pipet và cốc có mỏ.
- Bình nón dung tích 100 ml và 250 ml.
- Bình cách thủy.
- Màng bọc bằng kim loại (nhôm hoặc thép không gỉ).
- Bình đong và cốc có mỏ luôn đủ dùng cho phép thử hoặc được đựng đầy nước và giữ trong nồi hấp tại 121 °C trong ít nhất 1 h trước khi dùng.

Xác định thể tích nước đóng vào đồ đựng

Thể tích nước đóng vào đồ đựng là thể tích nước đưa vào đồ đựng theo yêu cầu của phép thử. Thể tích nước đóng vào chai, lọ phải từ 90 % dung tích tràn đầy. Đối với ống, thể tích này là lượng nước đóng đến vai ống.

Đối với lọ hoặc chai: Lấy ngẫu nhiên 6 đồ đựng trong một lô, hoặc 3 đồ đựng nếu dung tích của đồ đựng trên 100 ml, loại bỏ các bụi bẩn. Cân các đồ đựng rỗng chính xác đến 0,1 g. Để đứng các đồ đựng trên mặt phẳng và đong nước gần đầy đến miệng, tránh tràn ra ngoài và tạo các bọt khí. Điều chỉnh lớp chất lỏng đến miệng đồ đựng. Cân các đồ đựng đã chứa đầy nước, khối lượng thu được được biểu thị bằng số thập phân có hai chữ số sau dấu phẩy đối với các đồ đựng có thể tích danh định nhỏ hơn và bằng 30 ml, và biểu thị bằng số thập phân có một chữ số sau dấu phẩy với đồ đựng có thể tích danh định lớn hơn 30 ml. Tính giá trị trung bình của thể tích nước đã thu được theo mililit và nhân với 0,9. Giá trị thu được của lô thử biểu thị bằng số thập phân có một chữ số sau dấu phẩy là thể tích nước đóng vào mỗi chai, lọ.

Đối với ống: Đặt ít nhất 6 ống đựng đứng trên mặt phẳng, đong nước vào ống bằng buret tới điểm A, nơi thân ống được khắc vạch vai ống (Hình 17.1.1), đọc thể tích (biểu thị với số thập phân có 2 chữ số sau dấu phẩy) và tính giá trị trung bình. Giá trị thu được biểu thị bằng số thập phân có một chữ số sau dấu phẩy là thể tích nước đóng vào mỗi ống của lô thử. Thể tích này có thể xác định bằng cách cân.



Hình 17.1.1 - Thể tích nước đóng vào ống (tới điểm A)

Đối với bút tiêm (cartridge) và xylanh: Lấy 6 đồ đựng cần kiểm tra, đặt lỗ hở nhỏ (phần nối của bút tiêm hay xylanh với kim tiêm) bằng nguyên liệu trơ (ví dụ như nắp đậy) hoặc bằng các dụng cụ khác phù hợp để tránh nước rò rỉ ra ngoài. Xác định thể tích nước đóng vào đồ đựng theo cách mô tả ở phần *Đối với lọ hoặc chai* và nhân kết quả thu được với 0,9. Giá trị thu được được biểu thị bằng số thập phân có một chữ số sau dấu phẩy là thể tích nước đóng vào mỗi đồ đựng của lô thử.

Phép thử A: Độ bền với nước của đồ đựng thủy tinh (Phép thử bề mặt)

Áp dụng với đồ đựng chưa qua sử dụng. Thể tích của dung dịch thử được quy định trong Bảng 17.1.2.

Bảng 17.1.2 - Thể tích của dung dịch thử và số lần chuẩn độ

Thể tích nước đóng vào đồ đựng (ml)	Thể tích dung dịch thử cần cho một lần chuẩn độ (ml)	Số lần chuẩn độ
Tới 3	25,0	1
Trên 3 đến 30	50,0	2
Trên 30 đến 100	100,0	2
Trên 100	100,0	3

Làm sạch: Loại bỏ các bụi bẩn trên đồ đựng. Ngay trước khi thử, đong đầy nước đến miệng các đồ đựng và để yên, làm đầy tràn bằng nước trong 20 ± 5 min. Đổ hết nước đi và rửa bằng nước hai lần và một lần rửa bằng nước (TT₁), để đồ đựng ráo nước.

Các ống đã hàn kín không rửa trước khi thử. Các ống này có thể được làm ấm trên cách thủy hoặc trong tủ sấy tại 40 °C trong khoảng 2 min trước khi mở để tránh chênh lệch áp suất khi mở.

Làm đầy: Đong đầy nước (TT₁) vào các đồ đựng tới thể tích nước đóng vào đồ đựng được xác định ở trên. Đậy mỗi đồ đựng bằng vật liệu trơ, ví dụ bằng cốc có mỏ úp ngược sao cho đáy của cốc có mỏ vừa với miệng của đồ đựng hoặc ống và lọ được cuốn bằng màng nhôm sạch. Đặt các xylanh và bút tiêm vào trong một cốc có mỏ và phủ miệng cốc bằng màng nhôm sạch.

Các đồ đựng có thể tích từ 2 ml hoặc nhỏ hơn, khi lượng nước không giữ đủ trong quá trình hấp có thể được đậy bằng cách thích hợp, ví dụ bằng nắp, nút bằng nguyên liệu trơ như silicon và giữ chặt bằng các dụng cụ kẹp thích hợp. Đặt các mẫu thử, đã chia thành nhóm trong đĩa thủy tinh hoặc cốc có mỏ hoặc các dụng cụ chứa thích hợp khác, vào khay trong nồi hấp có chứa nước ở nhiệt độ phòng. Đảm bảo các mẫu được giữ ở trên mức nước trong nồi hấp.

Tiến hành hấp

Chu kỳ nhiệt độ chuẩn: Nồi hấp được vận hành sao cho nhiệt độ trong đồ đựng cần kiểm tra theo chu kỳ nhiệt như sau: nhiệt độ tăng từ nhiệt độ phòng đến 100 °C trong vòng 20 min đến 30 min; duy trì ở 100 °C ± 1 °C trong vòng (10 ± 1) min; nhiệt độ trong đồ đựng tăng từ 100 °C đến 121 °C

trong vòng 20 min đến 22 min; duy trì ở 121 °C ± 1 °C trong (60 ± 1) min; để nguội tới 100 °C trong 40 - 44 min.

Hiệu chỉnh nồi hấp: Trước khi sử dụng lần đầu, nồi hấp và hệ thống đo nhiệt độ cần được hiệu chỉnh để đảm bảo sự cài đặt nồi hấp vận hành là phù hợp, đạt được nhiệt độ bên trong đồ đựng là 121 °C ± 1 °C.

Ghi chú: Có thể quan sát được sự khác nhau giữa nhiệt độ đo trong buồng hấp và bên trong đồ đựng.

Lấy một bộ đồ đựng có thể tích trung bình (khoảng 10 ml) và đóng đầy nước (TT₁). Chọn một số đồ đựng để vừa đầy khay hấp trong buồng hấp của nồi. Đưa đầu dưới của nhiệt kế đã được hiệu chỉnh hoặc cặp nhiệt kế đã hiệu chỉnh vào trong một đồ đựng qua lỗ trên nắp nồi có đường kính tương tự như thân của nhiệt kế và nối nhiệt kế này với một máy đo nhiệt độ ở bên ngoài. Nếu đồ đựng quá nhỏ để đưa một cặp nhiệt kế thì đặt cặp nhiệt kế trong một đồ đựng tương tự có kích thước phù hợp đã đóng đầy nước (TT₁). Đậy nắp nồi hấp hoặc nắp an toàn và vận hành nồi hấp để đạt được quy định về nhiệt độ trong đồ đựng. Khi nồi hấp vận hành ổn định, mở lỗ thoát khí và gia nhiệt cho nồi hấp với tốc độ đều đặn sao cho hơi ẩm thoát mạnh ra từ lỗ thoát khí sau 20 - 30 min, duy trì sự thoát hơi nước thêm 10 min. Đóng lỗ thoát khí, theo dõi sự tăng nhiệt độ trên máy đo của cặp nhiệt kế đã hiệu chỉnh bởi sự so sánh với nhiệt độ đọc được trên nồi hấp và điều chỉnh cài đặt nồi hấp để đạt được chu kỳ nhiệt độ như mong muốn. Giữ nhiệt độ ổn định nhất có thể.

Dùng máy đo nhiệt độ của cặp nhiệt kế đã hiệu chỉnh để điều chỉnh vận hành nồi hấp luôn đạt được sự dao động nhiệt độ ở 121 °C ± 1 °C. Khi nồi hấp nguội đi, lỗ thoát khí giúp tránh sự hình thành chân không. Để cho an toàn (giảm sự sôi) không mở nồi hấp trước khi nhiệt độ nước trong đồ đựng giảm đến 95 °C. Chuyển mẫu vẫn còn nóng từ nồi hấp ra ngoài và làm nguội cẩn thận tới nhiệt độ phòng trong 30 min.

Ghi lại sự cài đặt nồi hấp để thực hiện chu kỳ nhiệt độ và sử dụng nồi hấp đã được cài đặt vận hành này cho thử nghiệm tiếp theo.

Định kỳ đánh giá, hiệu chỉnh nồi hấp. Thực hiện tái đánh giá dựa trên các tiêu chuẩn đảm bảo chất lượng, tái hiệu chỉnh tại thời gian thích hợp và lưu giữ các ghi chép.

Vận hành nồi hấp:

Sử dụng nồi hấp đã được cài đặt trong quá trình hiệu chỉnh và theo chu kỳ nhiệt độ đã được mô tả ở trên. Các bộ đồ đựng có thể tích khác nhau có thể được hấp trong thời gian vận hành tương tự. Lượng đồ đựng thủy tinh được hấp nên tương tự về kích thước và khối lượng với các đồ đựng đã sử dụng trong quá trình hiệu chỉnh. Không cần sử dụng cặp nhiệt kế đã hiệu chỉnh trong khoảng thời gian nồi hấp đang trong thời hạn được sử dụng sau khi đã hiệu chỉnh.

Tại cuối mỗi chu kỳ, chuyển các mẫu còn nóng ra khỏi nồi hấp và làm nguội cẩn thận tới nhiệt độ phòng trong 30 min. Ghi chú: Phụ thuộc vào mỗi loại nồi hấp, kích

thước nồi hấp và sự truyền nhiệt mà chu kỳ nhiệt độ trong mỗi đồ đựng có thể thay đổi cùng với khả năng tải của nồi hấp. Vì vậy có thể cần điều chỉnh lượng đồ đựng sẽ hấp đối với mỗi nồi hấp.

Tiến hành chuẩn độ

Tiến hành chuẩn độ trong vòng 1 h tính từ khi chuyển đồ đựng ra khỏi nồi hấp. Gộp các dịch lỏng trong mỗi đồ đựng và trộn đều. Lấy chính xác thể tích dung dịch thu được theo bảng 17.1.2 (dung dịch thử) vào bình nón để chuẩn độ. Lấy một thể tích nước (TT₁) bằng thể tích dung dịch thử vào bình nón tương tự khác làm mẫu trắng.

Thêm vào mỗi bình 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT) cho mỗi 25 ml dung dịch.

Chuẩn độ mẫu trắng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD). Chuẩn độ dung dịch thử bằng cùng dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD) đến khi màu của dung dịch thu được giống màu của dung dịch mẫu trắng đã chuẩn độ. Tính hiệu số của thể tích dung dịch acid đã dùng chuẩn độ dung dịch thử và mẫu trắng và biểu thị theo ml của dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD) trên 100 ml dung dịch thử. Các giá trị thu được nhỏ hơn 1,0 ml sẽ được để dưới dạng chữ số thập phân có 2 chữ số sau dấu phẩy, các giá trị bằng và lớn hơn 1,0 ml để dưới dạng chữ số thập phân có 1 chữ số sau dấu phẩy.

Giới hạn

Các giá trị hoặc giá trị trung bình thu được từ kết quả của không ít hơn 2 lần chuẩn độ không được lớn hơn giá trị trong Bảng 17.1.3.

Bảng 17.1.3 - Giới hạn cho phép trong phép thử độ bền với nước của đồ đựng thủy tinh

Thể tích nước đóng vào đồ đựng (ml)	Thể tích tối đa dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD) tiêu thụ cho 100 ml dung dịch thử (ml)	
	Đồ đựng bằng thủy tinh loại I và II	Đồ đựng bằng thủy tinh loại III
Tới 0,5	3,0	30,0
Trên 0,5 đến 1	2,0	20,0
Trên 1 đến 2	1,8	17,6
Trên 2 đến 3	1,6	16,1
Trên 3 đến 5	1,3	13,2
Trên 5 đến 10	1,0	10,2
Trên 10 đến 20	0,80	8,1
Trên 20 đến 50	0,60	6,1
Trên 50 đến 100	0,50	4,8
Trên 100 đến 200	0,40	3,8
Trên 200 đến 500	0,30	2,9
Trên 500	0,20	2,2

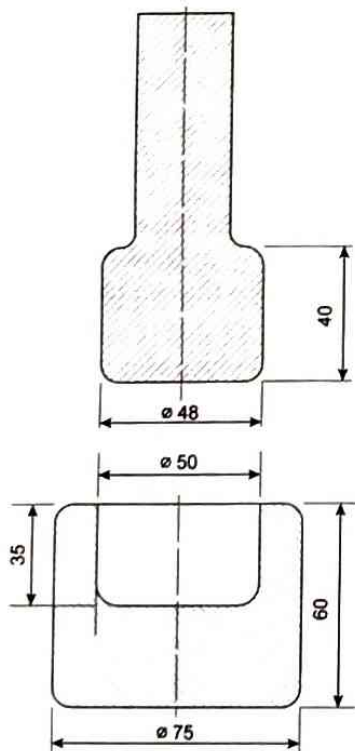
Phép thử B: Độ bền với nước của các hạt thủy tinh (phép thử đối với hạt thủy tinh)

Kiểm tra sự tối luyện hạt thủy tinh đối với các yêu cầu thương mại.

Phép thử này được thực hiện trên thời (phôi) đã dùng để sản xuất các ống thủy tinh hoặc trên đồ đựng bằng thủy tinh.

Dụng cụ

- Cối, chày (Hình 17.1.2), dụng cụ đập và nam châm.
- Máy nghiền bi có thể được dùng thay cho cối chày và dụng cụ đập. Máy nghiền bi có thể bằng đá, zirconi hoặc thép không gỉ, có thể tích 250 ml, hai bi nghiền có đường kính 40 mm hoặc 3 bi nghiền có đường kính 30 mm là thích hợp.
- Bộ 3 rây có lỗ rây hình vuông và khung đều bằng thép không gỉ, bao gồm các rây có cỡ rây như sau:
 - (a) Rây số 710
 - (b) Rây số 425
 - (c) Rây số 300
- Máy lắc rây hoặc máy rây có thể được sử dụng.
- Một nam châm ổn định;
- Màng bọc bằng kim loại (nhôm, thép không gỉ);
- Tủ sấy có khả năng duy trì nhiệt độ ở $140\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- Cân tải trọng tới 500 g có độ chính xác tới 0,005 g;
- Bình hút ẩm;
- Bể siêu âm.



Hình 17.1.2 - Cối chày dùng trong phương pháp tạo hạt thủy tinh (kích thước tính bằng mm)

Tiến hành

Rửa sạch các đồ đựng bằng nước và sấy khô. Bọc ít nhất 3 đồ đựng thủy tinh trong giấy bọc sạch và nghiền, chia làm

2 mẫu, mỗi mẫu khoảng 100 g gồm các mảnh vỡ không lớn hơn 30 mm theo chiều dài hoặc chiều rộng.

Nếu sử dụng cối, chày, dụng cụ đập thì đặt vào trong cối 30 - 40 g các mảnh đồ đựng có kích thước từ 10 - 30 mm lấy từ 1 trong 2 mẫu ở trên, dùng chày hoặc dụng cụ đập để đập mạnh một lần. Chuyển toàn bộ phần đã đập trong cối vào rây (a), rây lấy các mảnh vỡ to nhất. Nhắc lại việc đập như trên cho đến khi các mảnh vỡ qua hết rây (a) là rây thô nhất trong bộ rây này. Lắc bộ rây bằng tay trong thời gian ngắn và bỏ các hạt (mảnh) còn lại trên rây (a) và (b). Tiếp tục đập phần thủy tinh vừa được loại ra và rây sao cho đến khi còn khoảng 10 g thủy tinh trên rây (a). Loại bỏ phần này và phần qua rây (c). Lắp lại bộ rây và lắc trong 5 min. Chuyển các mảnh thủy tinh đã qua rây (b) và còn lại trên rây (c) vào một chén cân và cân.

Nếu sử dụng máy nghiền bi thì đổ vào phễu đựng của máy 50 g các mảnh thủy tinh có kích thước 10 - 30 mm từ một trong hai mẫu đồ đựng trên, cho bi vào và nghiền trong khoảng 2 min đối với các loại đồ đựng bằng thủy tinh có thành mỏng (thành dày tới 1,5 mm) và trong khoảng 5 min đối với các loại đồ đựng bằng thủy tinh dày (thành dày hơn 1,5 mm). Chuyển các hạt thủy tinh vào rây (a), rây khoảng 30 s và thu lấy các hạt trên rây (c). Chuyển các hạt trên rây (a) và (b) vào máy nghiền và nghiền lại như chỉ dẫn ở trên. Gộp các hạt thu được trên rây (c).

Lắp lại cách nghiền và rây như trên với mẫu đồ đựng thủy tinh còn lại và thu 2 mẫu hạt thủy tinh, mỗi mẫu phải nhiều hơn 10 g. Trải đều các hạt thủy tinh trên một mảnh giấy phản quang và loại bỏ các tiểu phân sắt bằng cách dùng một nam châm đưa qua bề mặt các hạt thủy tinh đã được trải đều. Chuyển mỗi mẫu vào một cốc có mỏ để rửa sạch. Thêm vào mỗi cốc 30 ml *aceton* (TT) và làm sạch bề mặt các hạt thủy tinh bằng dụng cụ thích hợp, có thể dùng một đĩa thủy tinh được phủ nhựa hoặc cao su. Sau khi làm sạch bề mặt hạt thủy tinh, để lắng và gạn bỏ hầu hết *aceton*, thêm 30 ml *aceton* (TT) khác, khuấy đều, để lắng và lại gạn bỏ *aceton*, thêm 30 ml *aceton* (TT) khác.

Cho nước vào bể siêu âm ở nhiệt độ phòng, đặt cốc có mỏ chứa hạt thủy tinh và *aceton* ở trên vào bể siêu âm sao cho mực nước ngoài cốc ngang với mức *aceton* trong cốc, siêu âm trong 1 min. Khuấy cốc và để lắng, gạn bỏ hầu hết *aceton*, thêm 30 ml *aceton* (TT) khác và lặp lại quá trình rửa bằng siêu âm. Nếu còn vẫn đục thì lặp lại quy trình rửa bằng siêu âm với *aceton* (TT) đến khi dịch rửa trong. Khuấy và gạn hết *aceton*, làm khô các hạt thủy tinh bằng cách đặt cốc chứa các hạt thủy tinh lên một đĩa ẩm để loại hết phần *aceton* còn sót lại, sau đó sấy ở $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 20 min trong tủ sấy. Chuyển các hạt thủy tinh đã khô vào các bình cân riêng biệt, đậy nắp bình và để nguội trong bình hút ẩm. Lấy vào 2 bình nón riêng biệt, mỗi bình 10,00 g các hạt thủy tinh sạch và khô, thêm 50 ml nước (TT₁) vào mỗi bình bằng một pipet (mẫu thử). Lấy 50 ml nước (TT₁) vào bình nón thứ 3 làm mẫu trắng. Phân tán các hạt đều

trên đáy bình bằng cách lắc nhẹ bình. Đậy các bình bằng các đĩa thủy tinh trung tính hoặc bằng màng nhôm đã được rửa sạch bằng nước hoặc bằng các cốc có mô úp ngược sao cho mặt trong của cốc vừa với miệng bình nón. Đặt tất cả các bình nón vào giỏ hấp của nồi hấp chứa nước ở nhiệt độ phòng và đảm bảo chúng ở trên mức nước trong nồi hấp. Vận hành nồi hấp tương tự như hướng dẫn ở thử nghiệm A nhưng duy trì nhiệt độ ở $121\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 30 ± 1 min. Không mở nồi hấp cho đến khi đã nguội đến $95\text{ }^{\circ}\text{C}$. Lấy các bình nón trong nồi hấp ra và làm nguội dưới dòng nước ngay khi có thể, tránh sốc nhiệt. Thêm vào mỗi bình 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Chuẩn độ mẫu trắng ngay bằng dung dịch acid hydrochloric 0,02 N (CĐ), tiếp tục chuẩn độ các mẫu thử bằng cùng dung dịch acid đến khi có màu giống như màu của dung dịch mẫu trắng đã chuẩn độ. Tìm hiệu số giữa thể tích dung dịch acid hydrochloric 0,02 N chuẩn độ mẫu thử và thể tích acid chuẩn độ mẫu trắng. Ghi chú: Để thu được điểm tương đương rõ ràng, dung dịch trong sẽ được gạn vào một bình 250 ml riêng biệt. Rửa các hạt thủy tinh 3 lần, mỗi lần với 15 ml nước (TT₁) bằng cách khuấy và gộp nước rửa vào bình trên. Thêm 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Chuẩn độ và tính toán như mô tả sau đây. Trong trường hợp này, thêm 45 ml nước (TT₁) và 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT) vào mẫu trắng. Tính giá trị trung bình của các hiệu số thể tích acid ở trên, và tính số millilit dung dịch acid hydrochloric 0,02 N tiêu thụ cho 1 gam mẫu thử và giá trị này tương đương với lượng kiềm được chiết ra tính theo microgam natri oxyd trên 1 gam hạt thủy tinh.

1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,02 N (CĐ) tương đương với 620 microgam natri oxyd.

Lặp lại phép thử nếu chênh lệch giữa kết quả cao nhất và thấp nhất của các lần chuẩn độ lớn hơn 20 %.

Giới hạn

Đồ đựng thủy tinh loại I: Không được quá 0,1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,02 N (CĐ) trên 1 gam hạt thủy tinh.

Đồ đựng thủy tinh loại II và loại III: Không được quá 0,85 ml dung dịch acid hydrochloric 0,02 N (CĐ) trên 1 gam hạt thủy tinh.

Phép thử C: Xác định xem đồ đựng có sự xử lý bề mặt không (phép thử độ ăn mòn của acid)

Khi không xác định được đồ đựng có xử lý bề mặt hay không và/hoặc để phân biệt đồ đựng thủy tinh loại I và loại II, phép thử C được sử dụng cùng với phép thử A. Hoặc có thể sử dụng phép thử A và B. Phép thử C được tiến hành trên mẫu đồ đựng chưa qua sử dụng hoặc trên các mẫu đã sử dụng trong phép thử A.

Đối với lọ hoặc chai: Thể tích của dung dịch thử cần lấy theo chỉ dẫn tại Bảng 17.1.2.

Rửa các đồ đựng cần thử 2 lần bằng nước, đong hỗn hợp acid hydrofluoric - acid hydrochloric (1 : 9) đến mức dung tích lớn nhất có thể đựng được, để yên 10 min. Đồ hết hỗn

hợp acid ra và rửa đồ đựng bằng nước 5 lần. Ngay trước khi thử rửa lại bằng nước. Dùng các đồ đựng này để hấp tương tự như mô tả trong phép thử A và xác định độ bền bề mặt với nước. Nếu kết quả thu được cao hơn so với phép thử A (khoảng 5 - 10 lần) thì mẫu đồ đựng đã có xử lý bề mặt.

Đối với ống, bút tiêm (cartridges) và xylanh

Ghi chú: Ống, bút tiêm (cartridges) và xylanh làm bằng thủy tinh thường không xử lý bề mặt trong vì độ bền hóa học cao do phụ thuộc vào thành phần hóa học của nguyên liệu làm thủy tinh.

Áp dụng phương pháp thử như với lọ hoặc chai. Nếu ống tiêm không xử lý bề mặt thì một giá trị mới thu được sẽ hơi thấp hơn so với giá trị thu được từ thử nghiệm trước (thử nghiệm với phép thử A).

Phân biệt đồ đựng thủy tinh loại I và II

So sánh kết quả thu được ở thử nghiệm C và A với giá trị trong Bảng 17.1.4 sau đây:

Bảng 17.1.4 - Phân biệt đồ đựng thủy tinh loại I và II

Thủy tinh loại I	Thủy tinh loại II
Các kết quả có giá trị gần bằng với các giá trị trong thử nghiệm độ bền bề mặt với nước đối với đồ đựng thủy tinh loại I	Các kết quả có giá trị khác biệt lớn so với các giá trị trong thử nghiệm độ bền bề mặt với nước và tương tự nhưng không lớn hơn các giá trị thu được đối với đồ đựng thủy tinh loại III

ARSEN

Áp dụng cho đồ đựng bằng thủy tinh dùng cho dung dịch tiêm nước.

Không được quá 0,1 phần triệu.

Tiến hành thử trên những ống đã được rửa 5 lần với nước vừa mới cất.

Chuẩn bị dung dịch thử như trong thử độ bền với nước từ một số ống thích hợp để tạo ra 50 ml dung dịch thử. Lấy 10,0 ml dung dịch thử cho vào bình nút mài, thêm 10,0 ml acid nitric (TT) và làm bay hơi cho tới khô trên cách thủy. Làm khô cẩn trọng tủ sấy ở $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 30 min. Để nguội, thêm vào cẩn 10,0 ml dung dịch hydrazin molybdat, lắc để hòa tan và đun 20 min trên cách thủy dưới ống sinh hàn ngược. Để nguội tới nhiệt độ phòng. Xác định độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng cực đại khoảng 840 nm (Phụ lục 4.1) và dùng mẫu trắng là 10,0 ml dung dịch hydrazin molybdat.

Độ hấp thụ của dung dịch thử không được vượt quá độ hấp thụ của dung dịch chuẩn được chuẩn bị trong cùng điều kiện bằng cách dùng 0,1 ml dung dịch arsen mẫu 10 phần triệu As (TT) thay cho dung dịch thử.

Dung dịch hydrazin molybdat: Hòa tan 0,1 g amoni molybdat (TT) vào 10 ml nước có chứa 1,5 ml acid sulfuric (TT). Pha loãng thành 90 ml với nước, thêm 1 ml dung dịch hydrazin sulfat 0,15 % (TT) và thêm nước vừa đủ 100 ml.

ĐỘ TRUYỀN QUANG ĐỐI VỚI THỦY TINH MÀU

Thiết bị

Máy quang phổ từ ngoại và khả kiến được lắp detector diod quang (photodiod detector) hoặc đèn nhân quang (photomultiplier tube) được kết nối với bộ phận tích phân.

Chuẩn bị mẫu thử

Đập vỡ đồ đựng hoặc cắt bằng một cửa tròn có gắn với bộ phận mài mòn ướt, có thể là silicon carbid (carborundum) hoặc đĩa cửa phủ kim cương. Chọn phần đồ đựng đại diện có thành dày và cắt chúng cho phù hợp để gắn vào máy quang phổ. Nếu mẫu thử quá nhỏ để phủ hết phần giữ mẫu thì che phần còn thiếu bằng giấy hoặc băng mờ, với điều kiện là chiều dài của mẫu thử lớn hơn chiều dài của khe. Trước khi đặt vào giá đỡ, rửa, làm khô và lau mẫu bằng khăn lau kính. Gắn mẫu thử bằng sáp, hoặc bằng chất liệu thuận tiện khác, chú ý tránh để lại dấu vân tay hoặc dấu vết khác.

Tiến hành

Đặt mẫu thử vào máy quang phổ theo chiều thẳng với trục xoay tròn của máy song song với khe và theo cách đó chùm sáng vuông góc với bề mặt của mặt cắt và độ lệch do phân xạ là tối thiểu. Đo độ truyền quang của mẫu thử so với không khí trong vùng quang phổ từ 290 nm đến 450 nm liên tục hoặc ở từng khoảng 20 nm.

Giới hạn

Độ truyền quang của đồ đựng bằng thủy tinh màu dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm không được vượt quá 10 % tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng từ 290 nm đến 450 nm, không phân biệt loại và dung tích đồ đựng. Độ truyền quang của đồ đựng bằng thủy tinh màu dùng cho chế phẩm tiêm truyền không được vượt quá giới hạn trong bảng 17.1.5 sau đây:

Bảng 17.1.5 - Giới hạn độ truyền quang của đồ đựng bằng thủy tinh màu dùng cho chế phẩm thuốc tiêm truyền

Thể tích danh định (ml)	Độ truyền quang lớn nhất tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng từ 290 nm đến 450 nm (%)	
	Đồ đựng đã hàn kín	Đồ đựng có nút, nắp
Tới 1	50	25
Trên 1 tới 2	45	20
Trên 2 tới 5	40	15
Trên 5 tới 10	35	13
Trên 10 tới 20	30	12
Trên 20	25	10

17.2 ĐỒ ĐỰNG BẰNG KIM LOẠI CHO THUỐC MỠ TRA MẮT

Kiểm tra tiểu phân kim loại: Tuýp đựng thuốc mỡ tra mắt bằng kim loại uốn gấp được phải đáp ứng phép thử sau đây về tiểu phân kim loại.

Lấy ngẫu nhiên 50 tuýp trong một lô tuýp cần kiểm tra. Rửa sạch từng tuýp bằng máy rung hay máy thổi. Đun chảy một lượng tá dược mỡ mềm thích hợp dùng cho thuốc mỡ tra mắt và đóng đầy vào từng tuýp. Gấp kín đáy tuýp bằng 2 nếp gấp và để qua đêm ở nhiệt độ 15 °C đến 20 °C. Dùng một phễu lọc vi khuẩn bằng thép không gỉ, đáy phễu phẳng có đục lỗ, đường kính trong của phễu đặt vừa giấy lọc kích thước 4,25 cm. Đặt giấy lọc có lỗ xấp xỉ thích hợp lên phễu, làm nóng phễu đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy của mỡ mềm. Mở nắp các tuýp mỡ mềm đã được làm mát, dốc ngược tuýp, bóp đều từ phía đầu kín của tuýp cho mỡ mềm đi qua miệng tuýp đã mở sao cho lấy được nhiều nhất lượng mỡ mềm trong tuýp, thời gian đẩy tá dược ra khỏi tuýp không dưới 20 s. Tập hợp toàn bộ lượng mỡ mềm lấy được từ 50 tuýp trên phễu lọc đã được làm nóng. Hút chân không cho tá dược lỏng chảy hết qua giấy lọc. Rửa thành phễu và giấy lọc ba lần, mỗi lần với 30 ml *cloroform* (TT). Để giấy lọc khô, kẹp giấy lọc giữa 2 phiến kính để quan sát.

Dùng một kính phóng đại có thước đo chia vạch vuông cạnh 1 mm, mỗi cạnh được chia vạch đến 0,2 mm. Quan sát giấy lọc dưới ánh sáng chiếu xiên góc. Đếm số tiểu phân quan sát được trên giấy lọc và ghi lại số lượng từng loại theo kích cỡ như sau: số tiểu phân kim loại dài từ 1 mm trở lên, số tiểu phân kim loại dài từ 0,5 mm đến dưới 1 mm và số tiểu phân kim loại dài từ 0,2 mm đến dưới 0,5 mm. Kiểm tra lại 2 lần nữa khi đặt giấy lọc ở 2 vị trí khác sao cho ánh sáng chiếu tới từ các hướng khác nhau. Tính giá trị trung bình của những tiểu phân kim loại đếm được ứng với 3 khoảng giới hạn kích thước nêu trên từ 3 lần quan sát. Mỗi tiểu phân kim loại phát hiện được trên giấy lọc ứng với một số điểm cụ thể như sau:

Tiểu phân từ 1 mm trở lên	50 điểm
Tiểu phân từ 0,5 mm đến dưới 1 mm	10 điểm
Tiểu phân từ 0,2 mm đến dưới 0,5 mm	2 điểm
Tiểu phân dưới 0,2 mm	0 điểm

Cộng toàn bộ số điểm để đánh giá. Lô tuýp đạt yêu cầu nếu tổng số điểm dưới 100 điểm. Lô tuýp không đạt yêu cầu nếu tổng số điểm trên 150 điểm. Trường hợp tổng số điểm là từ 100 điểm đến 150 điểm, thì thử lại với 50 tuýp khác và lô thử đạt yêu cầu nếu tổng số điểm trong 2 lần thử ít hơn 150 điểm.

17.3 ĐỒ ĐỰNG VÀ NÚT BẰNG CHẤT DÈO

Chất dẻo hay nhựa dẻo là các hợp chất cao phân tử thiên nhiên hoặc tổng hợp. Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm được là những vật dụng được chế tạo theo khuôn mẫu phù hợp để đựng thuốc và mặt trong của chúng tiếp xúc trực tiếp với thuốc. Nếu đồ đựng là chai, lọ, ống hoặc loại tương tự thì thường phải có nút đi kèm. Nút để đậy kín đồ đựng là một phần của đồ đựng, các biện pháp thích hợp như xi sáp, hàn,... có thể được áp dụng để khi đóng nút thì hệ bao gói đồ đựng - nút phải có độ kín đạt yêu cầu.