

Bảng 17.3.2 - Giới hạn độ truyền quang của đồ đựng bằng chất dẻo 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 (%)
1	25
2	20
5	15
10	13
20	12
50	10
> 50	10

Chú thích:

¹ASTM D7709. Phương pháp chuẩn đo độ thẩm hơi nước của các chai/lọ và vi dùng cho chế phẩm được {Standard Test Methods for Measuring Water Vapor Transmission Rate (WVTR) of Pharmaceutical Bottles and Blisters}.

17.3.1 ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DÈO DÙNG CHO CHẾ PHẨM KHÔNG PHẢI THUỐC TIÊM, THUỐC NHỎ MẮT

Độ kín

Đóng đầy nước vào 10 đồ đựng, đậy kín bằng loại nút thích hợp, dốc ngược đồ đựng và để ở nhiệt độ phòng trong 24 h. Không được có đồ đựng nào có dấu hiệu bị rò rỉ.

Khả năng lấy thuốc ra khỏi đồ đựng

Phép thử này áp dụng cho những đồ đựng có thể bóp để lấy những chất đựng ở trong ra. Khi bóp ống đồ đựng phải lấy ra được ít nhất 90 % thể tích hay khối lượng chứa danh định với tốc độ chảy quy định ở nhiệt độ phòng.

Độ thẩm hơi nước

Xem Phụ lục 17.3 Đồ đựng và nút bằng chất dẻo, mục Độ thẩm hơi nước.

Chú ý: phép thử cho đồ bao gói thứ cấp - trường hợp đặc biệt

Để bảo quản cho một số chế phẩm, đồ đựng cần phải để trong bao gói bảo vệ. Trong trường hợp này, đánh giá ban đầu về việc bảo quản được thực hiện trên đồ đựng đã để trong bao gói.

Những thử nghiệm sau đây áp dụng cho đồ đựng thuốc dạng lỏng để uống

Độ trong của dịch chiết nước

Chọn ngẫu nhiên những phần thích hợp của đồ đựng (phần đồ đựng không có nhãn, không có vết in và không dát mỏng) để cho đủ tổng diện tích của mẫu yêu cầu, bao gồm diện tích của cả hai mặt. Cắt những phần này thành những miếng hẹp và dài, sao cho không có mảnh có tổng diện tích hai mặt lớn hơn 20 cm². Rửa những miếng này cho hết bụi

bắn bám trên bề mặt bằng cách lắc rửa với nước ít nhất 2 lần, mỗi lần 30 s, sau đó gạt bỏ nước và để ráo.

Chọn lấy những miếng đã cắt và rửa ở trên để được mẫu thử có tổng diện tích bề mặt là 1250 cm², cho vào một bình (đã được làm sạch với hỗn hợp acid cromic và rửa nhiều lần với nước), thêm 250 ml nước. Đậy miệng bình bằng một cốc thủy tinh và hấp ở 121 °C trong 30 min. Làm một mẫu trắng để so sánh, dùng 250 ml nước.

Để nguội rồi quan sát dịch chiết. Dịch chiết phải không màu, không đục hơn mẫu trắng.

Cẩn không bay hơi

Bốc hơi 100,0 ml dịch chiết nước thu được từ phép thử Độ trong của dịch chiết nước ở trên tới khô, sấy ở 105 °C tới khối lượng không đổi. Cẩn không được nhiều hơn 12,5 mg.

Các phép thử kiểm tra nguyên liệu làm đồ đựng

Các phép thử để kiểm tra nguyên liệu được quy định theo từng loại đồ đựng cụ thể trong các chuyên mục Phụ lục 17.9.

Ghi chú:

Mẫu thử là các phần của đồ đựng mà chưa dán hoặc in nhãn, hoặc chưa bị dát mỏng.

Mẫu thử là các hạt chất dẻo trong trường hợp đồ đựng được tạo ra trong quy trình kín “tạo hình - đóng thuốc - hàn kín”. Với các phép thử kiểm tra các kim loại có thể chiết được: Để xác định các kim loại có thể chiết được, dung dịch thử được chuẩn bị theo mô tả ở chuyên mục cụ thể của mỗi loại nguyên liệu chế tạo đồ đựng tương ứng.

Có thể sử dụng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử nguồn plasma cảm ứng kết nối khối phổ (ICP-MS) hoặc quang phổ hấp thụ nguyên tử (AAS) có độ nhạy thích hợp để xác định.

Giới hạn cho phép được đề cập trong các chuyên mục cụ thể (ví dụ như nhôm, titan,...) là lượng kim loại cho phép có thể chiết được từ đồ đựng bằng chất dẻo. Giới hạn được biểu thị bằng đơn vị phần triệu - ppm (tức là số mcg kim loại có thể chiết được trong mỗi gam chất dẻo).

Những kim loại cần kiểm tra phụ thuộc vào khả năng có mặt của chúng trong quá trình sản xuất đối với mỗi loại chất dẻo. Những chất phụ gia khác nếu được sử dụng cũng cần có giám sát thích hợp.

17.3.2 ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DÈO DÙNG CHO CHẾ PHẨM THUỐC TIÊM

Yêu cầu chung

Nguyên liệu

Đồ đựng thuốc tiêm có thể được chế tạo từ một hay nhiều polymer như polyetylen, polypropylen, polyvinyl clorid. Chỉ những chất dẻo tinh khiết, thực tế không có mùi mới được dùng làm nguyên liệu để chế tạo đồ đựng thuốc tiêm. Có thể thêm các chất phụ gia để chống oxy hóa, làm trơn, hóa dẻo, ổn định nhưng không được dùng các chất để tạo màu.

Đặc tính

Đồ đựng có thể là túi hoặc chai, có các vị trí thích hợp để lắp nối dây truyền dịch và để đưa thuốc tiêm vào khi sử dụng. Đồ đựng thường có thêm các nút gắn, móc treo chắc chắn để có thể chịu được trọng lực của chai hay túi thuốc khi treo lên trong quá trình sử dụng. Mặc dù khó có thể đưa ra các thông số thiết kế chung cho đồ đựng về kích thước, hình dáng, khối lượng, ví dụ cho các loại thuốc tiêm thể tích lớn (LVP), vì nguồn nguyên liệu khác nhau, thiết bị sản xuất khác nhau, nhưng đều phải tuân thủ theo tiêu chuẩn quốc gia và quốc tế. Kích thước, độ bền của cổ, vai của đồ đựng phải thích hợp để sử dụng. Nhà sản xuất các LVP phải có trách nhiệm đảm bảo đồ đựng chịu được trọng lực của thuốc và điều kiện khắc nghiệt khi đóng gói và vận chuyển. Đồ đựng phải chịu được điều kiện tiệt khuẩn sẽ áp dụng. Thiết kế của đồ đựng và phương pháp tiệt khuẩn đã chọn phải phù hợp cho tất cả những phần của đồ đựng có thể tiếp xúc với thuốc đều được tiệt khuẩn. Đồ đựng phải không cho vi sinh vật thâm nhập vào thuốc sau khi đã hàn kín. Sau khi tiệt khuẩn, đồ đựng không được có dấu hiệu bị co lại, méo mó, biến màu, mất độ trong, rạn nứt, chảy dính hoặc bất kỳ sự hư hỏng nào khác. Đồ đựng phải đủ trong để kiểm tra được bằng mắt thường thuốc chứa bên trong, trừ khi có giải thích phù hợp và được chấp nhận.

Ghi nhãn

Ghi nhãn theo lô sản xuất đồ đựng, bao gồm tên và địa chỉ nhà sản xuất, số lô để theo đó có thể truy xuất nguồn gốc đồ đựng và nguyên liệu chất dẻo đã sử dụng để sản xuất.

Kiểm tra bằng cảm quan

Đồ đựng rõ ràng phải nguyên vẹn, không có các lỗi gây rò rỉ thuốc và đồ đựng đã đóng thuốc phải không bị rò rỉ thuốc ra ngoài.

Các phép thử với đồ đựng

Thử độ kín và khả năng lấy thuốc ra khỏi đồ đựng

Phải đáp ứng các phép thử như ghi trong Phụ lục 17.3.1 Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

Độ thấm hơi nước

Xem Phụ lục 17.3 Đồ đựng và nút bằng chất dẻo, mục Độ thấm hơi nước.

Các phép thử với dung dịch “S”

Dung dịch S

Đong đầy nước vào đồ đựng cần kiểm tra đến mức thể tích danh định và đậy nắp bằng cách thông thường, hoặc bằng một miếng màng nhôm thích hợp. Cho vào nồi hấp và gia nhiệt, đảm bảo nhiệt độ đạt được $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ trong thời gian từ 20 min đến 30 min và duy trì ở nhiệt độ này trong 30 min. Nếu nhiệt độ 121°C làm biến dạng đồ đựng thì gia nhiệt ở 100°C trong 2 h. Dùng dung dịch S trong vòng 4 h sau khi chuẩn bị.

Mẫu trắng: Thực hiện theo cách tương tự, sử dụng nước đựng trong bình thủy tinh borosilicat thay cho mẫu thử.

Độ trong và màu sắc

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Cho 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) vào một thể tích dung dịch S tương ứng với 4 % thể tích danh định của đồ đựng. Dung dịch không màu.

Thêm 0,4 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ), dung dịch chuyển màu hồng.

Thêm 0,8 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ) và 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Dung dịch có màu đỏ cam hoặc đỏ.

Độ hấp thụ ánh sáng

Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch S trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 360 nm không được lớn hơn 0,20. Sử dụng mẫu trắng trong mục Dung dịch S làm mẫu trắng trong phép đo.

Các chất khử

Thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và 20,0 ml dung dịch kali permanganat 0,01 N (CĐ) vào 20,0 ml dung dịch S. Đun sôi trong 3 min, làm lạnh ngay. Thêm 1 g kali iodid (TT) và chuẩn độ ngay với dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ), dùng 0,25 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị.

Tiến hành song song với 20,0 ml mẫu trắng chuẩn bị trong mục Dung dịch S.

Chênh lệch thể tích dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ) sử dụng cho mẫu thử và mẫu trắng không được vượt quá 1,5 ml.

Độ trong của đồ đựng

Hỗn dịch đối chiếu: Pha loãng hỗn dịch đục gốc (Phụ lục 9.2) với nước theo tỷ lệ 1/200 để thử cho đồ đựng chế tạo từ polyetylen hoặc polypropylen và 1/400 để thử cho đồ đựng bằng các loại chất dẻo khác.

Sử dụng đồ đựng trước đó đã dùng để chuẩn bị dung dịch S, đóng hỗn dịch đối chiếu đến đủ thể tích danh định. Độ đục của hỗn dịch đối chiếu phải được nhận biết rõ bằng mắt thường khi so sánh với một đồ đựng tương tự đã đóng đầy nước.

Phép thử sinh học

Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm phải đạt **Phép thử phản ứng sinh học** (Phụ lục 17.3.4). Ưu tiên áp dụng thử nghiệm *in vitro* (thử trên tế bào) khi có đủ điều kiện thí nghiệm. Tuy nhiên, nếu kết quả thử *in vitro* không đáp ứng thì sẽ áp dụng thử nghiệm *in vivo* (thử trên động vật) để đưa ra quyết định cuối cùng.

Đồ đựng không đạt **Phép thử phản ứng sinh học** thì không được sử dụng để đựng các chế phẩm thuốc tiêm.

Các phép thử kiểm tra nguyên liệu và chất phụ gia làm đồ đựng

Các phép thử để kiểm tra nguyên liệu và chất phụ gia được quy định theo từng loại cụ thể trong Phụ lục 17.9.

17.3.3 ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DÈO DÙNG CHO CHẾ PHẨM NHỎ MẮT

Đồ đựng bằng chất dẻo cho các chế phẩm nhỏ mắt có thể được chế tạo từ chất dẻo được cấu thành từ một hỗn hợp các chất đồng đẳng có khối lượng phân tử nằm trong một khoảng nhất định. Các chất dẻo như vậy thường có chứa những chất khác như cản từ quá trình polyme hóa, các chất phụ gia làm dẻo, các chất ổn định, chống oxy hóa, làm trơn và tạo màu.

Để lựa chọn đồ đựng bằng chất dẻo phù hợp với chế phẩm nhỏ mắt, những yếu tố như thành phần của chất dẻo, quy trình sản xuất và làm sạch, môi trường tiếp xúc, độ bám dính, độ hấp thụ và độ thấm của các chất bảo quản, điều kiện bảo quản, v.v... cần phải được đánh giá thêm bằng những phép thử đặc hiệu thích hợp.

Đồ đựng bằng chất dẻo cho chế phẩm thuốc nhỏ mắt phải đáp ứng những thử nghiệm sau:

Thử độ kín, khả năng lấy thuốc ra khỏi đồ đựng, độ trong của dịch chiết, cản không bay hơi

Phải đáp ứng những phép thử quy định cho đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt (Phụ lục 17.3.1).

Thử kích ứng mắt

Phép thử này để đánh giá đáp ứng khi nhỏ dịch chiết của mẫu thử vào mắt thỏ.

Dung môi chiết: (a) *Thuốc tiêm natri clorid 0,9 %*. (b) Dầu thực vật.

Chuẩn bị mẫu thử và dịch chiết: Tiến hành giống như chuẩn bị mẫu thử và dịch chiết đối với đồ đựng bằng chất dẻo cho phép thử *tiêm toàn thân* (Phụ lục 17.3.4).

Động vật thí nghiệm: Chọn những thỏ trắng khỏe mạnh, không có dấu hiệu mắt bị kích ứng và trước đó chưa dùng để thử kích ứng mắt. Khu vực nuôi thỏ phải không có mùn cưa, vỏ bào hay những vật liệu khác có thể gây kích ứng mắt thỏ. Kiểm tra cả hai mắt thỏ trước khi thử và chỉ dùng những thỏ có mắt không khuyết tật hoặc không bị kích ứng để thí nghiệm.

Thử nghiệm sự thích hợp của mắt thỏ: Dùng một thỏ, nhỏ vào một mắt 100 µl mẫu trắng và nhỏ vào mắt kia 100 µl nước vô khuẩn để tiêm. Mắt thỏ được coi là thích hợp nếu không nhận thấy sự khác nhau đáng kể giữa hai mắt.

Quy trình thử: Dùng 3 thỏ cho mỗi dịch chiết mẫu thử. Nhốt thỏ ở nơi chắc chắn nhưng thoải mái và yên tĩnh. Kéo nhẹ và hạ mí mắt dưới xa con ngươi để làm thành một hốc lõm và nhỏ khoảng 100 µl *nước vô khuẩn để tiêm*, giữ mí mắt khoảng 30 s. Làm tương tự để nhỏ vào mắt kia 100 µl dịch chiết mẫu thử. Quan sát mắt thỏ vào các thời điểm 24 h, 48 h và 72 h sau khi nhỏ.

Phép thử đạt yêu cầu nếu dịch chiết của mẫu thử chứng tỏ không có kích ứng đáng kể so với mẫu trắng và *thử nghiệm sự thích hợp của mắt thỏ* đạt yêu cầu.

Nếu có hiện tượng kích ứng với mắt nhỏ *nước vô khuẩn để tiêm* hoặc *thử nghiệm sự thích hợp của mắt thỏ* không đạt yêu cầu thì làm lại thí nghiệm với 3 thỏ khác. Trong lần thử lại, tất cả các thỏ phải đạt yêu cầu phép thử.

Phép thử sinh học

Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm nhỏ mắt phải đạt *Phép thử phản ứng sinh học* (Phụ lục 17.3.4). Ưu tiên áp dụng thử nghiệm *in vitro* (thử trên tế bào) khi có đủ điều kiện thí nghiệm. Tuy nhiên, nếu kết quả thử *in vitro* không đáp ứng thì sẽ áp dụng thử nghiệm *in vivo* (thử trên động vật) để đưa ra quyết định cuối cùng.

Đồ đựng không đạt *Phép thử phản ứng sinh học* thì không được sử dụng để đựng các chế phẩm nhỏ mắt.

Các phép thử kiểm tra nguyên liệu làm đồ đựng

Các phép thử để kiểm tra nguyên liệu được quy định theo từng loại cụ thể trong Phụ lục 17.9.

17.3.4 PHÉP THỬ PHẢN ỨNG SINH HỌC

1. THỬ NGHIỆM *IN VITRO*

Thử nghiệm *in vitro* (thử trên tế bào) được thiết kế để xác định phản ứng sinh học của tế bào động vật có vú được nuôi cấy trong môi trường sau khi tiếp xúc với các nguyên liệu là chất dẻo và polymer hoặc dịch chiết từ các nguyên liệu mà người bệnh có thể tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp. Lượng mẫu thử đem chiết được lấy theo diện tích bề mặt. Khi diện tích bề mặt không thể xác định được thì dùng 0,1 g mẫu thử với loại có tính đàn hồi (elastomer) hoặc 0,2 g với các loại chất dẻo (plastic) và các loại khác cho mỗi ml dịch chiết. Cần thận trọng khi chuẩn bị mẫu thử để tránh nhiễm vi sinh vật và các yếu tố ngoại sinh.

Có 3 phương pháp được áp dụng:

Phương pháp A: Khuếch tán trên thạch.

Phương pháp B: Tiếp xúc trực tiếp.

Phương pháp C: Thử với dịch chiết.

Việc lựa chọn phương pháp hoặc số lần thử cần thực hiện để đánh giá phản ứng sinh học của một mẫu nguyên liệu hoặc dịch chiết cụ thể nào đó tùy thuộc vào chất liệu, sản phẩm cuối cùng và mục đích sử dụng. Những yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến tính thích hợp của mẫu thử với mục đích sử dụng là thành phần của chất dẻo, quy trình sản xuất và làm sạch, môi trường tiếp xúc, mực in, keo dán, sự hấp thụ, tính thấm của chất bảo quản và điều kiện bảo quản. Để xác định một sản phẩm làm từ nguyên liệu nào đó thích hợp với mục đích sử dụng, cần đánh giá các yếu tố ảnh hưởng này bằng các phép thử đặc hiệu.

Các nguyên liệu không đạt thử nghiệm *in vitro* thì phải tiến hành thử nghiệm *in vivo*.

Mẫu đối chứng dương

Phim polyurethan có chứa kẽm diethyldithiocarbamat hoặc kẽm dibutyldithiocarbamat.