

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 phù 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 phản 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 xóp 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.

Ngoài ra, đồ đựng chế tạo bằng chất dẻo còn có những loại khác không cần có nút để làm kín, như túi, ống hàn kín bằng nhiệt,...

Đồ đựng và nút làm bằng chất dẻo có thể dùng để đựng nhiều dạng thuốc theo đường dùng khác nhau như thuốc tiêm (chai, túi, ống), thuốc nhỏ mắt, thuốc tra mắt (lọ, ống), thuốc uống và thuốc dùng ngoài (chai, lọ) hoặc vài loại đặc biệt khác.

Đồ đựng và nút làm bằng chất dẻo có nhiều ưu điểm như nhẹ, bền, rẻ tiền,... nhưng cũng có những nhược điểm như có thể thấm hơi nước, thấm khí từ môi trường, chống tia cực tím không cao, có thể phóng thích chất phụ gia gây độc cho người sử dụng, làm ô nhiễm môi trường.

Nguyên liệu chất dẻo dùng chế tạo đồ đựng thuốc bao gồm một hay nhiều polymer và có thể thêm một số chất phụ gia. Các chất dẻo để chế tạo đồ đựng thuốc thường dùng như polyethylen terephthalat (PET), polyethylen (PE), polypropylen (PP), polyvinyl clorid (PVC), olefin vòng, polyamid, polycarbonat, poly (ethylen-vinyl acetat). Nếu nhà sản xuất dược phẩm muốn dùng một loại chất dẻo làm từ các polymer khác ngoài những loại kể trên, phải xem xét và được sự đồng ý của cơ quan có thẩm quyền.

Những chất thêm vào (còn gọi là phụ gia) có thể là chất chống oxy hóa, chất ổn định, chất làm dẻo, làm bóng, chất màu. Những chất chống tĩnh điện và những chất cho vào để tháo khuôn chỉ được phép dùng cho đồ đựng các loại thuốc uống, thuốc dùng ngoài. Những chất phụ gia được sử dụng cho mỗi loại chất dẻo thường được chỉ rõ trong tiêu chuẩn dược điển. Những chất phụ gia khác có thể sử dụng, nhưng phải được xem xét và chấp nhận bởi cơ quan quản lý cho từng trường hợp.

Đồ đựng bằng chất dẻo phải được sản xuất từ các nguyên liệu mà trong thành phần không được có những chất có thể bị chiết ra bởi thuốc đựng trong đó với một lượng có thể làm ảnh hưởng tới hiệu quả hoặc độ ổn định của sản phẩm hoặc gây độc hại. Tái sử dụng những nguyên liệu thừa (mảnh vụn, đầu thừa) từ những nhà máy sản xuất đồ đựng với những tỷ lệ và loại đã xác định rõ có thể được phép sau khi thẩm định thích hợp. Tuy nhiên, không được phép sử dụng những nguyên liệu đã từng đưa vào sản xuất trước đó và cấm tuyệt đối việc sử dụng lại các chai lọ trước đó đã dùng đựng thuốc.

Sự lựa chọn một đồ đựng bằng chất dẻo thích hợp cần dựa trên những kiến thức về thành phần của chất dẻo (như nguyên liệu ban đầu, chất màu, phụ gia) để có thể đánh giá chất gây hại tiềm tàng. Trong những trường hợp đặc biệt, cần có thêm thông tin chi tiết để đánh giá ảnh hưởng khi sử dụng lâu dài và với nhóm người bệnh dễ bị tổn thương. Đồ đựng bằng chất dẻo được lựa chọn cho bất kỳ một chế phẩm thuốc cụ thể nào cũng phải đảm bảo rằng những thành phần của thuốc tiếp xúc với đồ đựng không được hấp phụ lên bề mặt của đồ đựng và cũng không được thấm vào trong đồ đựng một lượng đáng kể tới mức làm ảnh hưởng tới chất lượng của thuốc. Đồng thời, nguyên

liệu chất dẻo cũng không được phóng thích các chất với lượng có thể gây ảnh hưởng tới độ ổn định của thuốc hoặc có nguy cơ độc hại.

YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG CHUNG

Để lựa chọn nguyên liệu thỏa mãn các tiêu chuẩn nêu trên, cần sản xuất một số mẫu đồ đựng giống nhau theo quy trình đã xác định và trải qua thử nghiệm thực tế trong điều kiện mô phỏng mà đồ đựng có thể phải áp dụng, ví dụ như tiệt khuẩn (đồ đựng mẫu). Để kiểm tra sự tương hợp của đồ đựng và chất đựng ở trong, đảm bảo không có sự thay đổi có hại đến chất lượng chế phẩm thì phải thực hiện nhiều phép thử khác nhau như: Kiểm tra để đảm bảo không có sự thay đổi về tính chất lý, hóa học; xác định chất bị mất và chất được sinh ra do sự thấm hút, phát hiện sự thay đổi pH; đánh giá về những thay đổi gây ra bởi ánh sáng; những thử nghiệm hóa học và những thử nghiệm sinh học cần thiết. Những đồ đựng sản xuất hàng loạt phải phù hợp với đồ đựng được sản xuất làm mẫu về mọi phương diện. Chúng phải đảm bảo không có thay đổi về thành phần, về phương pháp sản xuất và quan trọng nhất là không dùng nguyên liệu phế loại. Cần chú ý rằng những thay đổi về thành phần của chất dẻo hoặc tái chế hoặc kiểm soát quy trình không đầy đủ có thể gây ra những ảnh hưởng làm cho các phép thử mất hiệu lực. Những mẫu lấy từ nơi sản xuất phải được kiểm tra để đảm bảo phù hợp với đồ đựng mẫu đã được lựa chọn và phải xây dựng các phép thử để có khả năng phát hiện sự sai khác nếu có so với đặc tính của đồ đựng mẫu. Các phần sau của phụ lục này sẽ mô tả những thử nghiệm hóa học, sinh học để áp dụng kiểm tra đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm dược. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng những thử nghiệm này chưa đủ để xác định chắc chắn về độ an toàn hoặc sự thích hợp của đồ đựng bằng chất dẻo mà cần phải xem xét kết quả thử nghiệm kết hợp với thông tin nêu trên. Tiêu chuẩn của đồ đựng phải phù hợp và nhà sản xuất phải thường xuyên rà soát lại nếu thành phần của chất dẻo hoặc chất lượng của thành phần hoặc quy trình sản xuất và chế tạo bị thay đổi.

Đồ đựng và nút bằng chất dẻo phải có chất lượng riêng biệt để đựng thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt, thuốc tra mắt, thuốc uống và thuốc dùng ngoài hay các dạng thuốc khác.

Đồ đựng dùng cho các chế phẩm tiêm, thuốc nhỏ mắt yêu cầu phải đáp ứng các các phép thử phản ứng sinh học (Phụ lục 17.3.4). Để bảo vệ môi trường, 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 (trường hợp có yêu cầu) thì không được dùng để đựng các chế phẩm thuốc.

Các đồ đựng dùng cho chế phẩm không yêu cầu vô khuẩn thì không yêu cầu thực hiện các phép thử phản ứng sinh học. Đảm bảo tính tương hợp của thuốc với đồ đựng và tính ổn định của thuốc đựng trong đó là trách nhiệm của nhà sản

xuất đồ đựng và người sử dụng (các nhà sản xuất dược phẩm). Muốn vậy, những đơn vị này cần phải có một hệ thống đảm bảo chất lượng có năng lực với nhà cung cấp, đại lý có trách nhiệm để đảm bảo đáp ứng các yêu cầu cho đồ đựng như đã nêu trong phụ lục này.

Để phê duyệt một nhà cung cấp và các nguyên liệu sản xuất đồ đựng của họ, cần thực hiện toàn bộ các phép thử nêu trong mỗi chuyên mục cụ thể đối với từng loại đồ đựng của phụ lục này và *Phụ lục 17.9 - Nguyên liệu làm đồ đựng*. Sau đó, với từng lô, người sử dụng đồ đựng (các nhà sản xuất dược phẩm) chỉ cần thực hiện những phép thử sau:

- Phương pháp phổ hồng ngoại (xem Phụ lục 17.9 đối với từng loại nguyên liệu dùng sản xuất đồ đựng tương ứng);
- Kiểm tra bằng cảm quan;
- Độ rò rỉ (hay độ kín);
- Tất cả các phép thử liên quan tới độ trong và màu sắc, độ hấp thụ, độ acid và kiềm.

Các phép thử sau đây cung cấp phương pháp thử và các chỉ tiêu để đánh giá hệ bao gói đồ đựng - nút dùng cho các dạng thuốc uống thể rắn và lỏng. Các phép thử này cũng có thể được dùng để kiểm tra hệ bao gói dùng cho các dạng thuốc phân liều khác khi có thuyết minh thích hợp.

ĐỘ THẨM HƠI NƯỚC

Phép thử kiểm tra độ thẩm hơi nước được dựa trên phương pháp ASTM D7709¹ nhằm xác định tốc độ thẩm hơi nước một cách tin cậy, rõ ràng để phân biệt khả năng chống thẩm ẩm của các loại đồ đựng, giúp các nhà sản xuất, nhà đóng gói xây dựng các quy định về đồ đựng. Phương pháp thử này sẽ thiết lập một giá trị đại diện cho độ thẩm hơi nước của đồ đựng và nút cần đánh giá. Một số loại đồ đựng khác có thể áp dụng phương pháp này để xác định độ thẩm hơi nước. Tuy nhiên, cần mô tả rõ nếu có bất kỳ thay đổi nào. Nếu sử dụng các phương pháp khác để đánh giá, cần mô tả chi tiết để chứng minh việc áp dụng là phù hợp.

Phương pháp dùng chất hút ẩm

Tùy theo loại đồ đựng mà áp dụng phương pháp kiểm tra độ thẩm hơi nước khác nhau như sau:

Phương pháp 1: Kiểm tra các đồ đựng đa liều (multiple unit, multi-dose container).

Phương pháp 2: Kiểm tra các đồ đựng đơn liều (single unit) và đồ đựng theo liều (unit-dose) cần khả năng chống thẩm ẩm cao và siêu chống thẩm ẩm.

Phương pháp 3: Kiểm tra các đồ đựng đơn liều (single unit) và đồ đựng theo liều (unit-dose) cần khả năng chống ẩm thấp.

Yêu cầu phương pháp phải có độ nhạy và độ chính xác phù hợp để cho phép xác định được khả năng chống thẩm ẩm của đồ đựng.

Điều kiện của phép thử khi kiểm tra đồ đựng giống như các điều kiện thường dùng trong đánh giá độ ổn định của thuốc đóng trong đồ đựng cấp I (nhiệt độ 40 °C và độ ẩm tương đối 75 %).

Thiết bị

Cân phân tích: Cân phải có tải trọng đủ để cân mẫu thử và phải có độ nhạy đủ để xác định sự khác biệt nhỏ về khối lượng giữa các lần cân. Độ không đảm bảo đo phải nhỏ hơn 5 % giá trị khối lượng tăng lên sau mỗi lần cân liên tiếp. Độ không đảm bảo đo của cân thường cao gấp ba lần độ phân giải/độ nhạy. Ví dụ một cân có độ phân giải 0,1 mg là chấp nhận được để kiểm tra các đồ đựng có mức tăng khối lượng sau mỗi khoảng thời gian khi thử nghiệm nhiều hơn hoặc bằng 6 mg $[(0,1 \times 3)/5 \%$], gấp 60 lần độ nhạy của cân.

Buồng thử nghiệm có khả năng duy trì điều kiện ở 40 ± 2 °C và độ ẩm tương đối 75 ± 5 %. Có thể sử dụng các điều kiện khác miễn sao độ nhạy của cân đủ để đo chênh lệch khối lượng nhỏ giữa các lần cân liên tiếp và phải ghi lại trong báo cáo kết quả thử nghiệm.

Chất hút ẩm

Phương pháp 1: Chất hút ẩm là calci clorid khan ở dạng hạt. Các chất hút ẩm khác có dạng lỗ xốp (nhôm hoạt hóa), silica gel có thể phù hợp. Nếu sử dụng calci clorid khan thì cần làm khô trước ở nhiệt độ 215 ± 5 °C trong $7\frac{1}{4} \pm 1/4$ h để đảm bảo rằng bất kỳ phân tử nào ở dạng hexahydrat (ngậm 6 phân tử nước) sẽ được chuyển đổi hoàn toàn thành dạng khan. Để nguội trong bình hút ẩm ít nhất 2 h trước khi sử dụng. Lưu ý rằng calci clorid khan có thể chứa calci hexahydrat, chỉ mất nước khi nhiệt độ đạt tới 200 °C.

Phương pháp 2 và 3: Sử dụng các viên hút ẩm cỡ nhỏ, trung bình, lớn chuyên dụng được đóng gói sẵn. Chất đổi chiều dùng cho các hạt hút ẩm ở dạng rây phân tử (nhôm hoạt hóa) ở dạng vừa với kích thước và hình dạng của hốc vi. Các viên hút ẩm này nói chung đạt khối lượng như trên nhãn khi chưa mở bao gói ban đầu, vì vậy không cần sấy khô. Trước khi dùng, nếu khối lượng trung bình của 10 viên vượt quá 3 % khối lượng được đưa ra trên phiếu kiểm nghiệm sản phẩm thì cần sấy khô tại 250 ± 5 °C trong ít nhất 2 h. Bảo quản viên hút ẩm trong đồ đựng hoàn toàn kín và trong điều kiện rất khô sau khi mở bao gói.

Quy trình thử

Phương pháp 1: Lấy ngẫu nhiên 15 đồ đựng và 15 nút của mẫu cân kiểm tra (loại đồ đựng đa liều). Cho chất hút ẩm vào mỗi đồ đựng đến khoảng 2/3 dung tích, đậy nắp kín. Nếu là nút xoáy thì đậy kín bằng cách xoáy nắp với lực chỉ ra ở Bảng 17.3.1. Đối với các loại nút khác, sử dụng đóng nắp theo thiết kế của đồ đựng.

Nếu đồ đựng dự định khi dùng sẽ hàn kín bằng màng chống thẩm nước thì cần đảm bảo đồ đựng được đóng kín với màng thiết kế phù hợp với vùng miệng mở của chai/lọ. Dùng loại mực không thể xóa được để ghi nhãn phân biệt từng đồ đựng trong mẫu thử, không nên dùng loại nhãn thông thường. Nếu muốn tăng độ chính xác của phương pháp, có thể đóng kín đồ đựng theo cách nào đó miễn là kín, ví dụ như dùng màng không thấm nước, mà không cần dùng nút của nó. Cân từng đồ đựng ở điều kiện nhiệt độ

và độ ẩm của phòng thí nghiệm. Ghi khối lượng này là của thời điểm T_0 , nhưng không sử dụng để tính toán độ thấm ẩm. Đặt tất cả các đồ đựng đã cân vào trong buồng thử nghiệm (40 °C/75 % RH) trong vòng 1 h sau khi cân. Sau khoảng thời gian 7 ngày ± 1 h, cân lại tất cả các đồ đựng. Tiếp theo đó, cân các đồ đựng vào các ngày 7, 14, 21, 28 và 35 để có được 5 dữ liệu ở trạng thái ổn định. (Khoảng thời gian từ thời điểm 0 đến ngày thứ 7 là khoảng thời gian cân bằng). Trước mỗi lần cân, lấy đồ đựng và để cân bằng trong khoảng 30 min ở điều kiện nhiệt độ và độ ẩm phòng thí nghiệm. Thời gian đưa ra khỏi buồng thử phải dưới 2 h. Ghi lại khối lượng của các lần cân để tính toán.

Bảng 17.3.1 - Lực xoáy áp dụng cho đồ đựng dùng nắp xoáy

Đường kính nắp ^a (mm)	Lực xoáy ^b khi xoáy bằng tay (đơn vị inch-lbs)	Lực xoáy ^b khi xoáy bằng tay (đơn vị Newton-mét)
8	5	0,56
10	6	0,68
13	8	0,90
15	5 - 9	0,56 - 1,02
18	7 - 10	0,79 - 1,13
20	8 - 12	0,90 - 1,36
22	9 - 14	1,02 - 1,58
24	10 - 18	1,13 - 2,03
28	12 - 21	1,86 - 2,37
30	13 - 23	1,47 - 2,60
33	15 - 25	1,69 - 2,82
38	17 - 26	1,92 - 2,94
43	17 - 27	1,92 - 3,05
48	19 - 30	2,15 - 3,39
53	21 - 36	2,37 - 4,07
58	23 - 40	2,60 - 4,52
63	25 - 43	2,82 - 4,86
66	26 - 45	2,94 - 5,08
70	28 - 50	3,16 - 5,65
83	32 - 65	3,62 - 7,35
86	40 - 65	4,52 - 7,35
89	40 - 70	4,52 - 7,91
100	45 - 70	5,09 - 7,91
110	45 - 70	5,09 - 7,91
120	55 - 95	6,22 - 10,74
132	60 - 95	6,78 - 10,74

Ghi chú:

a. Nắp có đường kính nằm ở khoảng giữa các giá trị liên tiếp trong bảng trên sẽ áp dụng lực xoáy của nắp có đường kính lớn hơn trong khoảng giá trị liên tiếp (ví dụ: nắp có đường kính 9 cm sẽ áp dụng lực xoáy của nắp có đường kính 10 cm được ghi trên bảng).

b. Một dụng cụ đẩy nắp xoáy thích hợp sẽ cho biết cả hai giá trị theo các đơn vị đo như trong bảng trên.

Phương pháp 2: Dùng 10 đơn vị đồ đựng cần kiểm tra cho mỗi đơn vị thử nghiệm. Lấy tối thiểu 10 hóc để đựng viên của vi cho mỗi đơn vị đồ đựng. Nếu mẫu thử là loại có ít hơn 10 hóc mỗi vi, cần dùng hơn 1 vi sao cho mỗi đơn vị đồ đựng có ít nhất 10 hóc. Cần lấy đủ số hóc để có thể xác định được khối lượng tăng lên sau mỗi khoảng thời gian. Cho đầy chất hút ẩm đã sấy khô trước vào mỗi hóc và làm kín bằng thiết bị sao cho có khả năng đóng được đúng, đầy và hàn kín vi. Tổng khối lượng của chất hút ẩm phải đủ đáp ứng lượng cần thiết để tránh một phần chất hút ẩm bão hòa trước khi hoàn thành phép thử. Cho chất hút ẩm vào các hóc của vi trong điều kiện môi trường có độ ẩm thấp nhất (độ ẩm tương đối phải ≤ 50 %, càng thấp càng tốt). Hàn kín vi càng sớm càng tốt để sao cho chất hút ẩm đã đóng vào vi không tiếp xúc với hơi ẩm của phòng thí nghiệm quá 30 min. Ghi nhãn phân biệt từng đơn vị đồ đựng bằng mực không thể xóa được, không sử dụng nhãn thông thường. Cần lưu ý rằng việc buộc (hoặc gói) các vi lại với nhau khi thử có thể sẽ ảnh hưởng đến dòng khí lưu thông và do vậy làm tăng sự biến thiên dữ liệu.

Cân từng đơn vị đồ đựng ở nhiệt độ và độ ẩm phòng thí nghiệm. Ghi khối lượng này là giá trị thời điểm 0. Đặt các đơn vị đồ đựng vào buồng thử (40 °C/75 % RH) trong vòng 1 h sau khi cân. Sau khoảng thời gian 7 ngày ± 1 h, cân lại tất cả các đồ đựng. Tiếp theo đó, cân các đồ đựng vào các ngày 7, 14, 21, 28 và 35 để có được 5 điểm dữ liệu ở trạng thái ổn định (Khoảng thời gian từ thời điểm 0 đến ngày thứ 7 là khoảng thời gian cân bằng). Trước mỗi lần cân, lấy đồ đựng và để cân bằng trong khoảng 30 min ở điều kiện nhiệt độ và độ ẩm phòng thí nghiệm. Thời gian đưa ra khỏi buồng thử phải giới hạn dưới 2 h. Ghi lại khối lượng của các lần cân để tính toán.

Những đồ đựng là dạng vi có khả năng siêu ngấm hơi nước có thể không cho kết quả đủ độ chính xác và độ nhạy theo phương pháp này. Do vậy, đối với các vi có khả năng siêu chống thấm ẩm, các đơn vị đồ đựng nên dùng nhiều hơn 10 hóc, nhưng không nên quá 30. Ví dụ như loại vi giấy bạc hoặc vi để đóng gói các viên rất nhỏ làm từ các vật liệu khác. Một cách khác, có thể tăng gấp đôi hoặc gấp ba khoảng thời gian giữa các lần cân để có được mức tăng ít nhất là 6 mg sau mỗi khoảng thời gian cân lại cho mỗi đơn vị thử nghiệm.

Phương pháp 3: Chuẩn bị các đơn vị đồ đựng như hướng dẫn trong Phương pháp 2. Đặt tất cả các đơn vị đồ đựng vào buồng thử (40 °C/75 % RH) trong vòng 1 h sau khi cân. Cân từng đơn vị đồ đựng vào cuối ngày 2 (48 ± 1 h). Tại thời điểm này, sự khác biệt về khối lượng (khối lượng tăng lên) được chia cho số lượng các hóc vi và số ngày (2) của mỗi đơn vị đồ đựng và giá trị này được coi là độ thấm hơi nước tính bằng mg/ngày/hóc. Số lượng vi được kiểm tra phụ thuộc vào khả năng ngấm ẩm của vật liệu, kích thước của vi và độ nhạy của cân dùng trong thử nghiệm.

Đối với phương pháp này, bỏ qua yêu cầu khối lượng của 5 lần cân liên tiếp vì chất hút ẩm nhanh chóng trở nên bão hòa khi được đóng gói trong đồ đựng có khả năng chống ẩm thấp và được đặt trong điều kiện ở 40 °C/75 % RH.

Ghi chú: Đối với các loại đồ đựng đơn liều và đồ đựng theo liều có khả năng chống ẩm thấp, khối lượng tăng sau ngày thứ hai cho thấy một biểu đồ cong điển hình về sự bão hòa của chất hút ẩm. Để có được 5 giá trị cân trong vòng 2 ngày là không khả thi và có thể làm tăng sự biến thiên.

Phương pháp 2 và 3 có thể cần phải bỏ nhiều vì với nhau để đạt được mức tăng khối lượng sau mỗi khoảng thời gian đủ lớn để phù hợp với độ nhạy của cân dùng trong thử nghiệm; Các vi được buộc gộp lại để thử được gọi là *đơn vị thử nghiệm*. Chênh lệch khối lượng sau mỗi lần cân phải gấp 20 lần độ nhạy của cân và độ nhạy của cân phải gấp ba lần độ chính xác của cân. Nói cách khác, khối lượng tăng tối thiểu sau mỗi khoảng thời gian nên ít nhất 60 lần độ chính xác của cân.

Tính kết quả

Phương pháp 1 và 2: Phân tích hồi quy cho mỗi đơn vị đồ đựng (xem công thức tính phương trình hồi qui dưới đây). Thông thường, giá trị ban đầu (khối lượng ngày 0) không được dùng để lập đường hồi quy. Độ dốc của đường hồi quy là độ thấm hơi nước của mỗi đơn vị đồ đựng. Với Phương pháp 1, độ dốc là độ thấm hơi nước cho đồ đựng đóng gói nhiều đơn vị thuốc.

Với phương pháp 2, độ thấm hơi nước của mỗi hốc để chứa viên của vi được tính bằng cách chia độ dốc của đường hồi quy cho số lượng hốc của mỗi đơn vị thử.

Phương pháp 3: Tính khối lượng tăng theo mg/ngày/hốc từ ngày 0 đến ngày 2 của 10 đơn vị đồ đựng (xem cách tính dưới đây). Độ thấm hơi nước của mỗi hốc được tính bằng cách chia mức khối lượng tăng lên cho 2 (tức 2 ngày) và số hốc trong mỗi đơn vị đồ đựng.

Phương trình hồi quy:

$$W = I + MT$$

Tính độ dốc M (slop) và hệ số chặn I theo công thức:

$$Slop(M) = \frac{\sum_{i=1}^N [(W_i - \bar{W})(T_i - \bar{T})]}{\sum_{i=1}^N (T_i - \bar{T})^2}$$

$$Hệ\ số\ chặn\ (I) = \bar{W} - M\bar{T}$$

Trong đó:

W = Khối lượng cân (mg)

I = Hệ số chặn của đường hồi quy (điểm mà ở đó đường hồi quy giao cắt với trục hoành)

M = Độ dốc của đường hồi quy

T = Thời điểm

N = Số dữ liệu của các thời điểm (mỗi điểm gồm có 1 giá trị cân và 1 giá trị thời gian)

\bar{W} = Trung bình khối lượng của các lần cân

\bar{T} = Trung bình thời gian của các thời điểm.

Kết quả

Phương pháp 1: Báo cáo độ thấm hơi nước theo giá trị trung bình, tính bằng mg/ngày/đồ đựng và độ lệch chuẩn của 15 giá trị độ dốc. Mô tả chính xác hệ bao gói đồ đựng - nút đã thử (ví dụ: nguyên liệu, kích thước, hình dạng, màu sắc).

Phương pháp 2: Báo cáo độ thấm hơi nước theo giá trị trung bình, tính bằng mg/ngày/hốc và độ lệch chuẩn của 10 giá trị độ dốc. Mô tả chính xác hệ bao gói đồ đựng - nút đã thử (ví dụ: nguyên liệu, kích thước, hình dạng, màu sắc).

Phương pháp 3: Báo cáo độ thấm hơi nước theo giá trị trung bình từ ngày 0 đến ngày 2, tính bằng mg/ngày/hốc, và độ lệch chuẩn của 10 giá trị độ dốc. Mô tả chính xác hệ bao gói đồ đựng - nút đã thử (ví dụ: nguyên liệu, kích thước, hình dạng, màu sắc).

Phương pháp dùng nước

Phương pháp kiểm tra độ thấm hơi nước (phương pháp 4) cho các đồ đựng đơn liều (single unit) và đồ đựng theo liều (unit-dose) có khả năng chống ẩm thấp, cao và rất cao, Yêu cầu phương pháp: Đưa ra được giá trị độ thấm hơi nước cho hệ bao gói đồ đựng - nút và phải có độ nhạy và độ chính xác phù hợp để xác định được khả năng chống thấm ẩm của đồ đựng.

Thực hiện phép thử tại nhiệt độ 40 °C và độ ẩm tương đối là 25 %, ngược lại với điều kiện thử được dùng trong phương pháp dùng chất hút ẩm và đánh giá độ ổn định của thuốc đóng trong đồ đựng cấp 1 (nhiệt độ 40 °C và độ ẩm tương đối là 75 %). Điều kiện thử này nhằm đạt được sự khác biệt về áp suất tương đối khi dùng nước thay cho chất hút ẩm.

Độ thấm hơi nước được xác định dựa trên sự giảm khối lượng thay cho sự tăng khối lượng.

Trang thiết bị

Một hộp kiểm soát độ ẩm có khả năng duy trì độ ẩm tương đối 25 ± 5 %.

Cân phân tích: Cân phải có tải trọng đủ để cân mẫu thử. Cân phải có độ nhạy đủ để xác định sự khác biệt về trọng lượng giữa các lần cân. Độ không đảm bảo đo phải nhỏ hơn 5 % giá trị khối lượng tăng lên sau mỗi lần cân liên tiếp. Độ không đảm bảo đo của cân thường cao gấp ba lần độ phân giải/độ nhạy. Ví dụ, một cân có độ phân giải 0,1 mg được chấp nhận để cân các đồ đựng có mức tăng khối lượng sau mỗi khoảng thời gian thử nghiệm nhiều hơn hoặc bằng 6 mg [(0,1 × 3)/5 %], gấp 60 lần độ nhạy của cân.

Buồng thử nghiệm có khả năng duy trì điều kiện ở 40 ± 2 °C và độ ẩm tương đối 25 ± 5 %.

Lượng nước dùng cho thử nghiệm

Đối với vi, khoảng 10 - 100 mg nước cho 1 hốc (khoảng 1 - 10 giọt) tùy thuộc vào độ thấm hơi nước dự kiến, là đủ cho tất cả các loại vi ở điều kiện 40 ± 2 °C và độ ẩm tương đối

25 ± 5 %. Ví dụ, đối với một hệ bao gói có độ chống thấm hơi nước thấp như vi poly(vinyl clorid) (PVC) đã đóng đầy nước: Độ thấm nước dự kiến là $1,5 \text{ mg}/(\text{ngày} \times \text{hốc})$ tại 40°C và độ ẩm tương đối 75 %. Lượng nước ban đầu cần để tạo được độ ẩm tương đối 100 % tại 40°C trong vi này (thể tích khoảng 0,5 ml) là 0,025 mg, tính theo độ ẩm tuyệt đối. Đối với vi chống thấm ẩm thấp, thông thường 7 ngày đầu để cân bằng, trong 28 ngày tiếp theo sẽ có 3 - 5 lần xác định khối lượng. Tổng thời gian thử nghiệm hoặc thời gian thấm ẩm là 35 ngày. Như vậy, lượng nước cần cho thử nghiệm ít nhất là 52,5 mg được tính như sau:

Lượng nước cần cho thử nghiệm là:

$$1,5 \text{ mg}/(\text{ngày} \times \text{hốc}) \times 35 \text{ ngày} + 0,025 \text{ mg} = 52,5 \text{ mg}/\text{hốc}.$$

Lượng khuyến cáo cho loại bao gói dạng vi khoảng 100 mg/hốc. Công thức tính lượng nước cần cho thử nghiệm có thể dùng để xác định lượng nước tối thiểu cho tất cả các loại vi và lượng nước này nhân với hệ số 2 hoặc 3 để đạt được lượng dư.

Tiến hành

Dùng 10 đơn vị đồ đựng cần kiểm tra cho mỗi đơn vị thử nghiệm. Lấy tối thiểu 10 hốc cho mỗi đơn vị đồ đựng. Nếu mẫu thử là vi có ít hơn 10 hốc thì buộc các vi với nhau sao cho mỗi đơn vị đồ đựng có ít nhất 10 hốc. Cần lấy đủ số hốc để có thể xác định được khối lượng mất đi sau mỗi khoảng thời gian.

Cho lượng nước thích hợp vào mỗi hốc. Làm kín cẩn thận để đảm bảo nước không bị trào ra khỏi các hốc và chỗ hàn. Ghi nhãn phân biệt từng đơn vị thử nghiệm bằng mực không thể xóa được, không sử dụng nhãn thông thường. Đối với vi bằng chất dẻo có khả năng chống thấm ẩm cao, cần gói hoặc bó các vi lại với nhau. Đối với vi bằng chất dẻo có khả năng chống thấm ẩm thấp, không cần gói hoặc bó các vi lại với nhau trừ khi cần đủ số hốc trong 1 đơn vị đồ đựng. Cần lưu ý, việc gói hoặc bó mẫu thử thành các đơn vị đồ đựng có thể sẽ ảnh hưởng đến dòng khí lưu thông trong khi thử và do vậy làm tăng sự biến thiên dữ liệu.

Đặt các đơn vị đồ đựng vào hộp điều chỉnh độ ẩm có độ ẩm tương đối 25 ± 5 % trong 60 min. Cân từng đơn vị, ghi khối lượng cân chính xác tới 0,1 mg và thời gian cân. Đặt tất cả các đơn vị đồ đựng vào buồng thử ($40^\circ\text{C}/25\% \text{ RH}$). Cân các đơn vị đồ đựng sau mỗi khoảng thời gian 7 ngày \pm 1 h. Cân các đơn vị đồ đựng vào các ngày 7, 14, 21, 28 và 35 để có được năm điểm dữ liệu ở trạng thái ổn định. Tại mỗi thời điểm cân, để các đơn vị đồ đựng cân bằng trong khoảng 60 min ở trong hộp điều chỉnh độ ẩm. Ghi lại khối lượng và thời gian của các lần cân. Sau khi cân các mẫu được đặt trở lại buồng thử (Chú ý: thử tự cân các đơn vị đồ đựng là không được thay đổi tại các thời điểm cân xác định khối lượng). Những đồ đựng là dạng vi siêu ngăn thấm nước có thể không cho được kết quả đủ độ chính xác và độ nhạy theo phương pháp này. Do vậy, nên dùng nhiều hơn 10 hốc nhưng không nên quá 30 hốc đối với các đơn vị đồ đựng loại này (ví dụ như loại vi giấy bạc hoặc vi để đóng

gói các viên rất nhỏ làm từ các vật liệu khác). Một cách khác, có thể tăng gấp đôi hoặc gấp ba khoảng thời gian giữa các lần cân để có được mức giảm ít nhất là 6 mg sau mỗi khoảng thời gian cân lại cho mỗi đơn vị thử nghiệm.

Tính kết quả

Phương pháp 4: Phân tích hồi quy cho mỗi đơn vị đồ đựng theo công thức tính phương trình hồi quy của phương pháp 1 và 2, trong đó độ dốc trong phương pháp dùng nước là âm vì độ thấm hơi nước là lượng nước mất đi. Độ thấm hơi nước của mỗi hốc để chứa viên của vi được tính bằng cách chia giá trị tuyệt đối của độ dốc của đường hồi quy cho số lượng hốc của mỗi đơn vị đồ đựng.

Kết quả

Phương pháp 4: Báo cáo độ thấm hơi nước là giá trị trung bình, tính bằng mg/ngày/hốc, và độ lệch chuẩn của 10 giá trị độ dốc của các đơn vị đồ đựng. Mô tả chính xác hệ bao gói đã thử.

PHÂN LOẠI ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DÈO

Các phương pháp sau giúp dược sĩ, nhà sản xuất và nhà đóng gói lựa chọn các đồ đựng thích hợp cho việc đóng gói lại. Đóng gói lại là việc lấy sản phẩm thuốc đã hoàn thành ra khỏi đồ đựng của nhà sản xuất ban đầu và đóng gói vào một đồ đựng khác mà không có một thao tác nào thêm đối với sản phẩm. Các nhà sản xuất thuốc thành phẩm cũng có thể sử dụng các phương pháp này để kiểm tra các hệ thống bao gói đã được làm kín.

Phương pháp dùng chất hút ẩm (Phân loại đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho thuốc uống thể rắn)

Áp dụng phương pháp kiểm tra độ thấm hơi nước đối với các loại đồ đựng như sau:

Phương pháp 5: Đồ đựng đa liều

Phương pháp 6: Đồ đựng đa liều hàn kín bằng cảm ứng

Phương pháp 7: Đồ đựng đơn liều và đồ đựng theo liều.

Chuẩn bị chất hút ẩm

Phương pháp 5 và 6: Cho một lượng calci clorid khan có cỡ hạt 4 - 8 mesh vào một đồ đựng nông, chú ý loại bỏ dạng bột mịn, sấy khô ở nhiệt độ $215 \pm 5^\circ\text{C}$ trong $7\frac{1}{4} \pm 1/4$ h và để nguội trong bình hút ẩm ít nhất 2 h trước khi dùng. Chú ý: calci hexahydrat có thể còn trong calci clorid khan sẽ mất đi ở nhiệt độ từ 200°C .

Phương pháp 7: Sử dụng các hạt hút ẩm cỡ nhỏ, trung bình, lớn chuyên dụng được đóng gói sẵn. Chất đối chiếu dùng cho các hạt hút ẩm ở dạng hạt xộp (nhôm hoạt hóa) phù hợp vừa với kích thước và hình dạng của hốc vi. Các viên hút ẩm này đạt khối lượng như trên nhãn khi chưa mở đồ đựng thì không cần sấy khô. Trước khi dùng, nếu khối lượng trung bình của 10 viên vượt quá 3 % khối lượng được đưa ra trên phiếu kiểm nghiệm sản phẩm thì cần sấy khô tại $250 \pm 5^\circ\text{C}$ trong ít nhất 2 h. Bảo quản viên hút ẩm trong đồ đựng hoàn toàn kín và trong điều kiện rất khô sau khi mở bao gói.

PHỤ LỤC 17

Quy trình thử

Phương pháp 5: Chọn 12 đồ đựng cùng loại có kích thước đồng nhất. Làm sạch bề mặt để hàn kín bằng vải không có xơ, đóng và mở mỗi đồ đựng 30 lần theo lực xoay quy định trong Bảng 17.3.1.

Cho hạt hút ẩm đã chuẩn bị vào 10 đồ đựng và ghi nhãn là “mẫu thử”, đóng đầy đến cách nút trong khoảng 13 mm nếu thể tích đồ đựng ≥ 20 ml, hoặc đóng đến 2/3 dung tích danh định nếu dung tích đồ đựng dưới 20 ml. Nếu phần bên trong của đồ đựng có độ sâu lớn hơn 63 mm, có thể đặt thêm một lớp lót trơ (như các hạt thủy tinh) hoặc miếng đệm ở dưới đáy để giảm khối lượng tổng của đồ đựng và chất hút ẩm đến mức nhỏ nhất; lớp chất hút ẩm trong đồ đựng như vậy phải có độ dày không ít hơn 5 cm. Đậy kín đồ đựng ngay sau khi thêm chất hút ẩm và đóng bằng lực xoay như chỉ ra trong Bảng 17.3.1.

Hai đồ đựng còn lại được dùng làm “mẫu kiểm soát”, cho các hạt thủy tinh vào mỗi đồ đựng sao cho đạt được khối lượng gần bằng với khối lượng của mỗi đồ đựng trong mẫu thử và đóng lại, đậy nắp với lực xoay như chỉ ra trong Bảng 17.3.1. Cân và ghi khối lượng của từng đồ đựng chính xác đến 0,1 mg nếu thể tích đồ đựng nhỏ hơn 20 ml, đến miligam nếu thể tích đồ đựng từ 20 ml đến dưới 200 ml hoặc đến centigram (10 mg) nếu thể tích đồ đựng là ≥ 200 ml và giữ ở nhiệt độ 23 ± 2 °C, độ ẩm tương đối 75 ± 3 %.

Chú ý: Dùng 35 g natri clorid (TT) cho mỗi 100 ml nước và đặt dưới đáy bình hút ẩm để duy trì độ ẩm quy định, có thể áp dụng các phương pháp khác để duy trì độ ẩm này. Sau khoảng thời gian 336 h ± 1 h (14 ngày), cân và ghi khối lượng của từng đồ đựng.

Đóng đầy nước vào 5 đồ đựng có cùng kích thước và chủng loại với đồ đựng đang được thử hoặc dùng một loại chất rắn trơn chảy, không thể nén lại được, như hạt thủy tinh để cho đầy đến vừa bằng bề mặt của nắp khi đóng. Chuyển toàn bộ chất đã đóng trong từng đồ đựng vào một ống đong và xác định thể tích trung bình của đồ đựng, tính bằng mililit.

Phương pháp 6: Tiến hành như hướng dẫn tại Phương pháp 5, trừ các đồ đựng phù hợp với việc hàn kín miệng với màng nhôm – polyetylen bằng cách dùng nhiệt độ hoặc bằng cách thích hợp khác. Nếu muốn tăng độ chính xác của phương pháp thì có thể kiểm tra đồ đựng (mẫu thử) mà không cần đóng nắp miễn là vẫn còn màng không thấm nước đã hàn kín miệng của đồ đựng. Việc để cả nắp có thể gây ra biến thiên kết quả vì miếng lót của nắp có thể hấp thụ nước và đó không phải là phần nước thấm qua đồ đựng.

Phương pháp 7: Sử dụng quy trình này cho các loại đồ đựng dạng “pack” (ví dụ: gói chia liều) và vi để kết hợp một hoặc nhiều vi hoặc đồ đựng đơn liều được hàn kín riêng biệt (gọi chung là gói). Hàn kín một số lượng gói vừa đủ, không ít hơn 4 gói và tất cả không ít hơn 10 đồ đựng đơn liều hoặc vi đã được nhồi 1 viên hút ẩm (mẫu thử).

Hàn kín một số lượng gói rỗng tương ứng, mỗi gói chứa cùng một số lượng vi hoặc đồ đựng đơn liều như đã dùng trong mẫu thử để làm mẫu kiểm soát. Để tất cả các gói vào buồng thử ở nhiệt độ 23 ± 2 °C, độ ẩm tương đối 75 ± 3 % (Chú ý: Dùng 35 g natri clorid (TT) cho mỗi 100 ml nước để đặt dưới đáy bình hút ẩm nhằm duy trì độ ẩm quy định. Có thể áp dụng các phương pháp khác để duy trì độ ẩm này). Sau 24 h và tại các thời điểm là bội số của 24, lấy các gói ra khỏi buồng thử nghiệm và để cân bằng ở điều kiện thí nghiệm trong khoảng 45 min.

Cân và ghi khối lượng của từng gói và đặt trở lại buồng thử. Cân các mẫu kiểm soát cùng một lần và chia khối lượng cân được cho số các mẫu kiểm soát để có khối lượng trung bình mỗi gói rỗng (Chú ý: Nếu có bất kỳ viên hút ẩm nào chuyển sang màu hồng trong quá trình thử hoặc nếu khối lượng trung bình của viên hút ẩm tăng vượt quá 10 % thì phải dừng thử nghiệm và chỉ những kết quả thu được trước đó mới có giá trị). Cân các mẫu thử và mẫu kiểm soát sau mỗi 24 h và sau các khoảng thời gian thử nghiệm thích hợp để tính kết quả. W_f và C_f được xác định như sau: 24 h cho loại D, 48 h cho loại C, 7 ngày cho loại B và không ít hơn 28 ngày cho loại A.

Tính kết quả

Phương pháp 5 và 6: Tính độ thấm hơi nước theo mg/ngày/L như sau:

$$(1000/14V) [(T_f - T_i) - (C_f - C_i)]$$

Trong đó:

V = Thể tích đồ đựng (ml)

T_f = Khối lượng cuối cùng của mỗi đồ đựng trong mẫu thử (mg)

T_i = Khối lượng ban đầu của mỗi đồ đựng trong mẫu thử (mg)

C_f = Khối lượng trung bình cuối cùng của 2 mẫu kiểm soát (mg)

C_i = Khối lượng trung bình ban đầu của 2 mẫu kiểm soát (mg)

Phương pháp 7: Tính kết quả, lấy đến 2 chữ số có nghĩa, độ thấm hơi nước trung bình theo mg/ngày cho mỗi đồ đựng đơn liều hoặc vi trong mỗi gói như sau:

$$[1/(N \times X)] [(W_f - W_i) - (C_f - C_i)]$$

Trong đó:

N = Số ngày giới hạn trong giai đoạn thử (bắt đầu sau 24 h đầu tiên là giai đoạn cân bằng)

X = Số các đơn vị đồ đựng đã hàn kín riêng rẽ trong mỗi gói

W_f = Khối lượng cuối cùng của mỗi gói trong mẫu thử (mg)

W_i = Khối lượng ban đầu của mỗi gói trong mẫu thử (mg)

C_f = Khối lượng cuối cùng của các gói trong kiểm soát (mg)

C_i = Khối lượng ban đầu của các gói trong mẫu kiểm soát (mg).

Kết quả

Phương pháp 5: Hệ bao gói được coi là “*kín hoàn toàn*” (tightly-closed container) nếu không quá 1 trong số 10 đồ đựng của mẫu thử có độ thấm hơi nước vượt quá 100 mg/ngày/L và không có đồ đựng nào vượt quá 200 mg/ngày/L. Hệ bao gói được coi là “*kín*” (well-closed container) nếu không quá 1 trong số 10 đồ đựng của mẫu thử có độ thấm hơi nước vượt quá 2000 mg/ngày/L và không có đồ đựng nào vượt quá 3000 mg/ngày/L.

Phương pháp 6: Hệ bao gói được coi là “*kín hoàn toàn*” (tightly-closed container) nếu không quá 1 trong số 10 đồ đựng trong mẫu thử có độ thấm hơi nước vượt quá 10 mg/ngày/L và không có cái nào vượt quá 25 mg/ngày/L.

Phương pháp 7:

Loại A: Không gói nào có độ thấm hơi nước vượt quá 0,5 mg/ngày/đơn vị;

Loại B: Không gói nào có độ thấm hơi nước vượt quá 5 mg/ngày/đơn vị;

Loại C: Không gói nào có độ thấm hơi nước vượt quá 20 mg/ngày/đơn vị;

Loại D: Không có gói nào đáp ứng yêu cầu về độ thấm hơi nước đã nêu ở trên.

Phương pháp dùng nước (Phân loại đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho thuốc uống thể lỏng)

Quy trình và cách phân loại sau đây (Phương pháp 8) được cung cấp để đánh giá độ thấm hơi nước của các đồ đựng thuốc uống thể lỏng đã nêu được coi là kín. Thông tin thu thập được sử dụng để đưa ra quyết định hợp lý về sự phù hợp của hệ bao gói cho các dạng thuốc lỏng dùng đường uống.

Xác định khối lượng của từng hệ bao gói (chai-màng bọc hoặc nút) gồm khối lượng bì và khi có chứa nước chính xác đến 0,1 mg nếu dung tích chai nhỏ hơn 200 ml, đến miligam nếu dung tích ≥ 200 ml nhưng nhỏ hơn 1000 ml hoặc đến 0,1 g nếu dung tích ≥ 1000 ml.

Quy trình

Phương pháp 8: Lấy 12 chai cùng loại và cùng kích thước, làm sạch bề mặt hàn kín bằng vải không có xơ. Đậy kín từng chai bằng xi hàn, miếng lót (nếu có) và nút. Đánh số cho mỗi hệ bao gói chai – nút và ghi lại khối lượng bì.

Mở nút và dùng pipet, cho nước vào 10 chai đến dung tích danh định (chai thử). Cho hạt thủy tinh vào 2 chai còn lại đến khối lượng bằng với các chai thử để làm mẫu kiểm soát. Nếu dùng nắp xoáy, thì vặn nắp với lực xoáy trong phạm vi quy định ở Bảng 17.3.1 và để các chai đã đậy kín ở nhiệt độ 25 ± 2 °C và độ ẩm tương đối 40 ± 2 %. Sau 336 ± 1 h (14 ngày), cân và ghi khối lượng của từng chai và xác định tỷ lệ nước mất đi, tính bằng % trên 1 năm cho mỗi chai đã thử:

$$\frac{[(W_{1i} - W_T) - (W_{14i} - W_T) - (W_{C1} - W_{C14})] \times 365 \times 100}{\{(W_{1i} - W_T) \times 14\}}$$

Trong đó:

W_{1i} = Khối lượng ban đầu của mỗi chai thử (i) (mg)

W_T = Khối lượng chai rỗng (khối lượng bì)

W_{14i} = Khối lượng của mỗi chai thử (i) tại ngày thứ 14 (mg)

W_{C1} = Khối lượng ban đầu của mẫu kiểm soát tại ngày 1 (mg)

W_{C14} = Khối lượng của mẫu kiểm soát tại ngày thứ 14 (mg).

Kết quả:

Phương pháp 8: Hệ bao gói được coi là “*kín hoàn toàn*” (tightly-closed container) nếu không nhiều hơn 1 trong số 10 chai đã thử có tỷ lệ giảm khối lượng không quá 2,5 %/năm và không có chai nào vượt quá 5,0 %/năm.

ĐỘ TRUYỀN QUANG ĐỐI VỚI ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DÈO

Bộ phận của đồ đựng hoặc hệ bao gói đồ đựng - nút dự định dùng cho chế phẩm cần tránh ánh sáng phải đáp ứng các yêu cầu sau đây. Trong đó tác dụng chắn sáng là nhờ vào các đặc tính của vật liệu cấu tạo nên hệ bao gói đồ đựng - nút.

Nếu hệ bao gói đồ đựng - nút có tác dụng chắn sáng được chứng minh qua thử nghiệm độ ổn định thì không phải thực hiện phép thử này.

Dụng cụ

Nếu không có chỉ dẫn khác, sử dụng máy quang phổ tử ngoại và khả kiến có độ nhạy và độ chính xác phù hợp, thích hợp cho việc đo lượng ánh sáng truyền qua chất dẻo dùng làm đồ đựng chế phẩm dược.

Tiến hành

Chuẩn bị mẫu thử

Cắt phần đồ đựng đại diện có thành dày trung bình 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 không sợi. 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 chụm sáng vuông góc với bề mặt của mặt cắt và độ lệch do phản 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 chất dẻo 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 chất dẻo dùng cho chế phẩm tiêm truyền không được vượt quá giới hạn trong bảng 17.3.2 sau đây:

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 dược {Standard Test Methods for Measuring Water Vapor Transmission Rate (WVTR) of Pharmaceutical Bottles and Blisters}.

17.3.1 ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DẸO 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 gạn 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 DẸO 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.