

quá liều hoặc bằng cách thích hợp. Cắt bộc lộ mô gần các vị trí cây, để một khoảng thời gian cho mô cắt chảy hết máu. Quan sát cẩn thận mô xung quanh vị trí miếng cấy. Có thể dùng một kính lúp phóng đại và ánh sáng trợ giúp để quan sát cho rõ hơn. Quan sát vị trí cây mẫu thử, mẫu đối chứng xem có bị chảy máu, hoại tử, biến màu và nhiễm vi sinh vật không, ghi kết quả.

Nếu có sự tạo thành khoang hình “nang” hay “kén” bao quanh miếng cấy, đo kích thước của nang, bằng cách xác định độ rộng của nang (khoảng cách từ cạnh mặt ngoài của miếng cấy tới đường viền của nang) dùng thước đo chính xác tới 0,1 mm. Chấm điểm theo Bảng 17.3.4.8.

Bảng 17.3.4.8 - Đánh giá đáp ứng tạo nang trong phép thử cấy ghép

Chiều rộng của nang	Điểm
Không tạo nang	0
Đến 0,5 mm	1
0,6 - 1,0 mm	2
1,1 - 2,0 mm	3
Lớn hơn 2,0 mm	4

Tính điểm trung bình cho mẫu thử và mẫu đối chứng. Mẫu thử nghiệm đạt yêu cầu phép thử nếu hiệu số điểm trung bình của mẫu thử và mẫu đối chứng không lớn hơn 1,0 hoặc nếu hiệu số điểm trung bình của mẫu thử và mẫu đối chứng của hơn 1 vị trí trong 4 vị trí cấy ở mỗi con vật không quá 1,0.

Cấy dưới da chuột cống

Chuẩn bị 10 miếng cấy mẫu thử và 10 miếng mẫu đối chứng âm, kích thước tương tự nhau, ví dụ miếng hình tròn có đường kính khoảng 10 - 12 mm, dày khoảng 0,3 - 1,0 mm. Các cạnh của miếng cấy phải càng nhẵn càng tốt để tránh gây tổn thương thêm khi cấy.

Động vật thí nghiệm: Chuột cống trắng khỏe mạnh, vào thời điểm thí nghiệm cân nặng khoảng 225 - 350 g.

Tiến hành: Vào ngày thí nghiệm hoặc khoảng 20 h trước khi tiến hành, cạo sạch lông ở 2 bên sườn cạnh cột sống.

Hút sạch lông bằng máy hút bụi.

Thực hiện phép thử trong một khu vực sạch. Gây mê 5 con chuột bằng một thuốc mê thích hợp đến mức độ mê đủ sâu để có thể thực hành thí nghiệm. Lau sạch vùng da bằng dung dịch povidon iod. Rạch 2 đường (dài khoảng 1 cm) qua da trên lưng ở khoảng giữa đầu và đuôi chuột bằng dụng cụ vô khuẩn. Dùng que phẫu tích (spatule) nhẹ nhàng tách lớp mô liên kết nối giữa da và cơ để tạo thành một hốc (hay túi) ở dưới da (đáy của hốc xấp xỉ khoảng 20 mm tính từ đường cấy). Cho mỗi miếng cấy vô khuẩn đã chuẩn bị vào mỗi hốc và khâu kín. Cấy 2 miếng mẫu thử và 2 miếng mẫu đối chứng vào mỗi chuột.

Nuôi giữ chuột trong điều kiện tiêu chuẩn trong thời gian ít nhất 7 ngày. Sau đó giết chuột bằng cách dùng CO₂ để giảm oxy hít vào hoặc bằng một lượng thuốc mê quá liều

hoặc bằng cách thích hợp. Để một khoảng thời gian đủ cho mô bị cắt không chảy máu. Cắt lớp da trên lưng quanh vị trí cấy. Quan sát cẩn thận vùng mô xung quanh vị trí miếng cấy. Cắt đôi miếng cấy để có thể quan sát mô tiếp xúc trực tiếp với mẫu thử. Có thể dùng kính lúp phóng đại và thêm nguồn sáng để quan sát cho rõ hơn.

Quan sát vùng mô xung quanh vị trí miếng cấy mẫu thử và mẫu đối chứng xem có bị chảy máu, hoại tử, biến màu hoặc nhiễm vi sinh vật không, ghi kết quả. Nếu có sự tạo thành khoang hình “nang” hoặc “kén” bao quanh miếng cấy, đo chiều rộng của nang từ miếng cấy đến mép ngoài của nang chính xác đến 0,1 mm. Chấm điểm theo Bảng 17.3.4.8.

Tính điểm chiều rộng trung bình của mẫu thử và mẫu đối chứng. Mẫu thử nghiệm đạt yêu cầu của phép thử nếu hiệu số điểm trung bình của mẫu thử và mẫu đối chứng không quá 1,0.

Độc tính bất thường

Mẫu thử phải đạt phép thử độc tính bất thường, tiến hành như quy định chung tại Phụ lục 13.5, thử bằng cách tiêm dịch chiết cho chuột nhắt, quan sát chuột trong 48 h.

17.4 DỤNG CỤ TIÊM TRUYỀN ĐÃ TIỆT KHUẨN (BỘ DÂY TRUYỀN DỊCH)

Dụng cụ tiêm truyền (bộ dây truyền dịch) dùng để dẫn các chế phẩm như thuốc tiêm thể tích lớn, máu và các chế phẩm từ máu vào cơ thể qua đường tĩnh mạch hoặc đường khác thích hợp trong điều trị và dinh dưỡng.

Cấu tạo

Bộ dây truyền dịch có phần chính là một ống dẫn hình trụ bằng chất dẻo gắn chặt với các bộ phận khác gồm: Kim chọc nút chai, bầu đếm giọt, màng lọc máu, khóa (bộ phận điều chỉnh lưu lượng chảy), kim tiêm, màng lọc không khí. Bộ dụng cụ này được sản xuất với các kích cỡ khác nhau theo yêu cầu của trị liệu.

Nguyên liệu và thiết kế sản xuất

Nguyên liệu dùng để chế tạo ra bộ dây truyền dịch thường gồm nhựa dẻo như polyvinyl clorid (PVC), ethylenvinyl acetat (EVA) và kim loại không gỉ. Những nguyên liệu này phải là loại dùng cho y tế. Nguyên liệu dùng làm ống dẫn, bầu đếm giọt phải là loại trong suốt. Việc chọn nguyên liệu cho sản phẩm phải không ảnh hưởng tới chất lượng của dịch được dẫn truyền, đặc biệt không tác động đến các thành phần của máu, cũng như đảm bảo an toàn trong khi dùng. Bộ dây truyền dịch được sản xuất theo các quy định thực hành tốt sản xuất dụng cụ y tế và các quy định riêng của từng quốc gia.

Tất cả các phần của bộ dây truyền dịch đều có thể tiếp xúc với máu, chế phẩm máu hay thuốc tiêm truyền nên phải vô khuẩn và không có chất gây sốt. Mỗi bộ được đóng gói trong đồ đựng riêng để duy trì độ vô khuẩn và chỉ dùng một lần, không được tiệt trùng để dùng lại.

Các phép thử áp dụng cho dụng cụ tiêm truyền

Bộ dây truyền dịch đã tiệt khuẩn, đóng gói đúng quy định phải đáp ứng các phép thử sau:

Chuẩn bị dung dịch thử nghiệm (dung dịch S): Thiết lập một hệ thống quay vòng khép kín gồm 3 bộ dây truyền dịch (được nối liền với nhau) và một bình thủy tinh borosilicat dung tích 300 ml. Lắp nối bình với một bộ phận có thể cấp nhiệt và duy trì nhiệt độ chất lỏng chứa trong bình ở khoảng $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Cho 250 ml nước để pha thuốc tiêm đã làm ấm đến $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ vào bình và cho nước lưu thông trong hệ thống qua các bộ dây theo chiều sẽ được dùng để truyền dịch làm thành một vòng khép kín (nước từ bình - qua dây - trở lại bình) trong 2 h với tốc độ khoảng 1 L/h. Trong quá trình chiết tuần hoàn có thể dùng một bơm kiểu nhu động thích hợp để đẩy nước lưu thông dễ dàng, nhưng không ảnh hưởng tới kết quả các phép thử sau đó. Thu toàn bộ dịch chiết và để nguội (dán nhãn dung dịch S).

Độ trong và màu sắc dung dịch

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

Độ hấp thụ ánh sáng

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S trong khoảng từ 230 nm đến 250 nm phải không lớn hơn 0,30 và trong khoảng từ 251 nm đến 360 nm phải không lớn hơn 0,15.

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 25 ml dung dịch S, thêm 0,15 ml dung dịch chỉ thị chứa 0,1 % *xanh bromothymol* (TT), 0,02 % *đỏ methyl* (TT) và 0,2 % *phenolphthalein* (TT) trong *ethanol* 96 % (TT). Màu của dung dịch phải chuyển sang xanh lam khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,01 N (CD).

Lấy 25 ml dung dịch S, thêm 0,2 ml *dung dịch da cam methyl* (TT). Dung dịch phải bắt đầu chuyển màu khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,01 N (CD).

Cẩn không bay hơi

Bốc hơi 50 ml dung dịch S đến khô trên cách thủy và sấy đến khối lượng không đổi ở 100°C đến 105°C . Song song làm mẫu trắng với 50 ml *nước để pha thuốc tiêm*. Chênh lệch lượng cần thu được của mẫu thử so với mẫu trắng không lớn hơn 1,5 mg.

Chất khử

Phép thử này được tiến hành trong vòng 4 h từ khi chuẩn bị dung dịch S. Lấy 20 ml dung dịch S, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric* 1 M (TT), 20 ml *dung dịch kali permanganat* 0,01 N (CD). Đun sôi 3 min, sau đó làm nguội nhanh. Thêm 1 g *kali iodid* (TT), chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CD), dùng 0,25 ml *dung dịch hồ tinh bột* (TT) làm chỉ thị. Song song làm mẫu trắng với 20 ml *nước để pha thuốc tiêm*. Lượng *dung dịch natri thiosulfat* 0,01 N (CD) dùng cho mẫu thử không lớn hơn quá 2,0 ml so với lượng dùng cho mẫu trắng.

Tiểu phân lạ

Đóng đầy dung dịch *natri lauryl sulfat* (TT) 0,01 % đã được lọc trước qua phễu thủy tinh xốp với đường kính lỗ lọc khoảng 10 μm đến 16 μm và làm nóng đến 37°C vào bộ dây truyền dịch qua đường vào thông thường. Thu chất lỏng từ đường ra của bộ dây và quan sát. Chất lỏng phải trong suốt và thực tế không có các tiểu phân hoặc sợi khi quan sát bằng mắt thường (coi các tiểu phân hoặc sợi với đường kính bằng hoặc lớn hơn 50 μm là có thể quan sát được bằng mắt thường).

Tốc độ dòng chảy

Đặt đầu vào của một bộ dây truyền dịch ở độ cao 1 m so với đoạn ống nằm ngang. Cho 50 ml một dung dịch có độ nhớt bằng 3 mPa.s (*dung dịch polyethylen glycol* 4000 3,3 % (TT) ở 20°C là thích hợp) chảy qua bộ dây với khóa đề ở trạng thái mở hoàn toàn. Thời gian chảy hết lượng dung dịch thử nghiệm phải không quá 90 s.

Độ bền áp lực

Bịt kín một đầu của bộ dây truyền dịch, kê cả ống thông khí (nếu có). Mở các khóa. Nối đầu kia của bộ dây với đầu ra của máy nén khí có bộ phận điều áp. Nhúng chìm một bộ dây vào một thùng nước ở 20°C đến 23°C . Nén khí vào dây với áp suất 100 kPa trong 1 min. Không được có bọt khí thoát ra từ bộ dây.

Độ trong của dây truyền dịch

Hỗn dịch đối chiếu: Pha loãng hỗn dịch đục gốc (Phụ lục 9.2) với *nước* 8 lần để thử các bộ dây truyền dịch có đường kính ngoài của ống dẫn nhỏ hơn 5 mm; pha loãng hỗn dịch đục gốc (Phụ lục 9.2) với *nước* 16 lần để thử các bộ dây truyền dịch có đường kính ngoài của ống dẫn bằng hoặc lớn hơn 5 mm.

Cho hỗn dịch đối chiếu thu được chạy qua bộ dây cần thử. Độ đục và các bọt khí của hỗn dịch đối chiếu khi chảy qua bộ dây phải được nhận biết rõ bằng mắt thường khi so sánh với bộ dây khác cùng lô đã đóng đầy *nước*.

Thử vô khuẩn

Tiến hành phép thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7) với các chỉ dẫn thêm sau:

Nếu bộ dây truyền dịch quy định chỉ có mặt trong là vô khuẩn: Cho 50 ml dung dịch đệm pepton-natri clorid pH 7,0 (được chuẩn bị theo chỉ dẫn ở Phụ lục 13.6) chảy qua bộ dây truyền dịch và thu lấy toàn bộ lượng dung dịch này để thử. Tiến hành thử theo phương pháp màng lọc. Nếu bộ dây truyền dịch quy định cả mặt trong và mặt ngoài đều vô khuẩn: Mở đồ bao gói bằng các dụng cụ tiệt khuẩn trong điều kiện vô khuẩn. Nếu dùng phương pháp màng lọc để thử: Đặt bộ dây vào một đồ đựng vô khuẩn thích hợp có chứa sẵn một lượng dung dịch đệm pepton-natri clorid pH 7,0 đủ để làm ngập bộ dây và ngâm rửa bộ dây trong 10 min. Nếu dùng phương pháp cấy trực tiếp để thử: Đặt cả bộ dây vào trong một đồ đựng vô khuẩn thích hợp có chứa sẵn một lượng môi trường nuôi cấy đủ để ngâm chìm toàn bộ dây đem thử.

Bộ dây truyền dịch phải vô khuẩn.

Chất gây sốt

Nối kết liên tiếp 5 bộ dây truyền dịch với nhau. Cho chảy qua hệ thống này 250 ml dung dịch natri clorid 0,9 % vô khuẩn, không có chất gây sốt với tốc độ chảy không quá 10 ml/min. Thu lấy dịch rửa vào một đồ đựng không có chất gây sốt, dung dịch thu được để tiến hành thử chất gây sốt với liều 10 ml/kg thể trọng thỏ (Phụ lục 13.4).

Bộ dây truyền dịch không được chứa chất gây sốt.

Ethylen oxyd

Nếu trên nhãn có ghi là bộ dây truyền dịch được tiệt khuẩn bằng ethylen oxyd thì dư lượng chất này không vượt quá 0,001 % (kl/kl).

Tiến hành theo phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử. Lấy bộ dây truyền dịch ra khỏi đồ bao gói và cân. Cắt dây thành từng đoạn dài không quá 1 cm và cho vào một lọ (hoặc bình) thủy tinh nút mài dung tích 250 ml đến 500 ml đã chứa sẵn 150 ml *dimethylacetamid* (TT). Nút lọ lại bằng một nút thích hợp và buộc nút thật chắc chắn. Đặt lọ trong một tủ sấy ở 69 °C đến 71 °C trong 16 h. Dùng khí nóng thu được từ lọ để tiêm vào cột sắc ký.

Dung dịch chuẩn gốc: Tiến hành trong tủ hút như sau: Chuyển 50 ml *dimethylacetamid* (TT) vào một lọ (hoặc bình) thủy tinh nút mài 50 ml, nút lọ lại và buộc nút chắc chắn. Cân khối lượng lọ (chính xác đến 0,1 mg). Làm đầy một bơm tiêm (bằng polyethylen hoặc polypropylen) có dung tích 50 ml với khí *ethylen oxyd* (TT). Giữ cho khí tiếp xúc với mặt trong của bơm tiêm khoảng 3 min rồi đẩy hết khí ra khỏi bơm tiêm. Làm đầy lại bơm tiêm với 50 ml khí *ethylen oxyd* (TT) khác. Lắp một kim tiêm (loại dùng tiêm dưới da) vào bơm tiêm, đẩy bớt khí ra khỏi bơm tiêm đến khi thể tích khí trong bơm tiêm còn 25 ml. Tiêm từ từ lượng khí trong bơm tiêm này vào lọ đã chuẩn bị ở trên. Lắc nhẹ nhàng, tránh không cho kim tiêm tiếp xúc với *dimethylacetamid* trong lọ. Cân lại lọ. Sự tăng khối lượng lọ chính là lượng khí *ethylen oxyd* đã được hòa tan. Từ sự tăng khối lượng này (khoảng 45 mg đến 60 mg), tính toán nồng độ chính xác của dung dịch khí *ethylen oxyd* trong *dimethylacetamid* (khoảng 1 g/l).

Pha các dung dịch chuẩn từ 1 đến 7: Chuẩn bị 7 lọ (cùng loại như đã dùng để chuẩn bị dung dịch thử), đánh số từ 1 đến 7, trong mỗi lọ đã chứa sẵn 150 ml *dimethylacetamid* (TT). Lần lượt cho vào các lọ, theo thứ tự từ 1 đến 7, các thể tích chính xác dung dịch chuẩn gốc sau: 0 ml; 0,05 ml; 0,10 ml; 0,20 ml; 0,50 ml; 1,00 ml và 2,00 ml (tương ứng với khoảng 0 µg; 50 µg; 100 µg; 200 µg; 500 µg; 1000 µg và 2000 µg *ethylen oxyd*). Đậy nút các lọ và buộc nút vào cổ lọ cho thật chắc chắn. Đặt các lọ trong tủ sấy ở 69 °C đến 71 °C trong 16 h. Dùng khí nóng thu được từ các lọ để tiêm vào cột.

Điều kiện sắc ký

Cột thép không gỉ (1,5 m × 6,4 mm) nhồi pha tĩnh diatomit silan hóa được tẩm 30 % (kl/kl) *polyethylen glycol* 1500.

Khí mang: *Heli* dùng cho sắc ký khí (TT) với tốc độ dòng 20 ml/min.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ vận hành: Cột ở 40 °C; buồng tiêm ở 100 °C; detector ở 150 °C.

Cách tiến hành:

Xây dựng đường chuẩn: Lần lượt tiêm riêng biệt 1 ml khí nóng thu được từ các lọ đựng dung dịch chuẩn từ 1 đến 7 vào cột sắc ký và xây dựng đường chuẩn từ chiều cao của các pic đáp ứng thu được và lượng ethylen oxyd có trong mỗi lọ tương ứng.

Tiêm 1 ml khí nóng thu được từ lọ đựng dung dịch thử. Dựa vào chiều cao của pic đáp ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và căn cứ vào đường chuẩn đã xây dựng ở trên, tính ra lượng ethylen oxyd có trong mẫu thử.

Cần kiểm tra để đảm bảo rằng không có sự ảnh hưởng của các pic khác lên pic của ethylen oxyd bằng một trong hai cách sau: 1) Tiến hành sắc ký một dung dịch được chuẩn bị như dung dịch thử quy định ở trên, nhưng thay bộ dây truyền dịch cần thử bằng một bộ dây chưa được tiệt khuẩn; 2) Tiến hành quy trình sắc ký theo quy định ở trên, nhưng dùng cột thép không gỉ (3 m × 3,2 mm) nhồi diatomit silan hóa được tẩm 20 % (kl/kl) *triscyanoethoxypropan*, duy trì ở nhiệt độ cột 60 °C.

Đóng gói, bảo quản

Mỗi bộ dây truyền dịch được đóng trong đồ đựng kín thích hợp, duy trì được trạng thái vô khuẩn. Dán nhãn đáp ứng quy cách và ghi rõ kỹ thuật vô khuẩn trong sản xuất. Bảo quản nơi khô ráo, mát và tránh va chạm.

Các phép thử kiểm tra nguyên liệu làm dụng cụ tiêm truyền

Các phép thử để kiểm tra mỗi loại nguyên liệu làm dụng cụ tiêm truyền được quy định tại Phụ lục 17.9.

17.5 NÚT CAO SU DÙNG CHO ĐỒ ĐỰNG THUỐC TIÊM VÀ THUỐC TIÊM TRUYỀN

Nút cao su dùng cho đồ đựng các chế phẩm thuốc tiêm nước, bột, hay bột đông khô là những chất đàn hồi được làm từ các nguyên liệu thu được bằng cách lưu hóa các chất hữu cơ cao phân tử, có nguồn gốc thiên nhiên hay tổng hợp, với các chất phụ gia thích hợp (chất lưu hóa, chất tăng tốc độ lưu hóa, chất ổn định, chất màu).

Các loại nút cao su gồm: Nút chai, lọ; gioăng và nút cho cartridge, mũ che các đầu nối, nút cho pít tông của xy lanh. Việc lựa chọn các thành phần chính và các chất phụ gia khác nhau phụ thuộc vào các đặc tính cần thiết cho sản phẩm trong đồ đựng. Các chỉ tiêu chất lượng áp dụng cho các nút cao su được làm hoàn toàn bằng cao su, nút được bọc, nút hai lớp và nút được bôi trơn. Nút được bọc bao gồm một khối cao su, mang trên toàn bộ hoặc một phần bề mặt của nút một lớp polymer khác. Nút hai lớp bao gồm 2 lớp cao su khác nhau, lớp có độ tinh khiết hóa học cao hơn