

Nút dùng cho đồ đựng thuốc tiêm dạng lỏng: Lấy 12 chai đã rửa sạch, sấy khô. Cho vào mỗi chai một lượng nước ít hơn 4 ml so với thể tích danh định. Đậy chai bằng nút cần kiểm tra. Đóng nắp nhôm bên ngoài và để yên trong 16 h. Nút dùng cho đồ đựng thuốc tiêm dạng bột khô: Lấy 12 chai, đậy chai bằng nút cần kiểm tra.

Dùng kim tiêm dưới da gắn vào một bơm tiêm sạch. Đâm kim xuyên qua nút chai, bơm vào chai 1 ml nước và hút ra 1 ml không khí. Tiến hành 4 lần trên mỗi nút chai, mỗi lần đâm ở một vị trí khác nhau. Mỗi kim chỉ sử dụng cho một nút. Nếu kim bị cùn phải thay kim mới. Lọc nước ở trong chai qua màng có lỗ lọc khoảng 0,5 μm . Đếm các mảnh cao su có thể quan sát bằng mắt thường đã rơi ra. Tổng số mảnh cao su đếm được ở 12 chai không được quá 5.

Giới hạn này dựa trên giả định rằng các mảnh có đường kính bằng hoặc lớn hơn 50 μm có thể nhìn thấy bằng mắt thường; trong trường hợp nghi ngờ hoặc chưa rõ ràng, các mảnh được kiểm tra với kính hiển vi để xác minh bản chất và kích thước của các mảnh.

Khả năng tự bịt kín lỗ đâm kim

Phép thử này chỉ áp dụng với nút cao su dùng cho chế phẩm thuốc tiêm đóng đa liều.

Cho nước theo đúng thể tích danh định vào 10 chai. Đậy chai bằng nút cần kiểm tra. Đóng nắp nhôm bên ngoài. Dùng kim tiêm dưới da đâm xuyên qua nút, tiến hành 10 lần trên mỗi nút chai, mỗi lần đâm ở một vị trí khác nhau. Mỗi nút dùng một kim tiêm mới. Xếp chai theo chiều thẳng đứng, nhúng ngập trong *dung dịch xanh methylen 0,1 % (TT)*. Giảm áp suất bên ngoài tới 27 kPa trong 10 min. Trả lại áp suất khí quyển nhưng vẫn để chai chìm trong *dung dịch xanh methylen 0,1 % (TT)* 30 min. Rửa sạch bên ngoài chai. Quan sát các chai. Không có chai nào có vết dung dịch màu.

Độ bền của nút khi tiệt khuẩn

Tiến hành như mô tả trong mục “Dung dịch S”. Nút không được biến dạng hay chảy dính.

Độ kín của nút

Phép thử này chỉ áp dụng với nút cao su dùng cho chế phẩm thuốc tiêm đóng đơn liều.

Tiến hành như mô tả ở mục “Khả năng tự bịt kín lỗ đâm kim” nhưng bỏ qua bước dùng kim tiêm dưới da để đâm xuyên qua nút.

17.6 BƠM TIÊM VÔ KHUẨN BẰNG CHẤT DÈO SỬ DỤNG MỘT LẦN

Bơm tiêm vô khuẩn bằng chất dẻo sử dụng một lần là dụng cụ y tế sử dụng được ngay để đưa thuốc tiêm vào cơ thể. Loại bơm tiêm này đáp ứng vô khuẩn và không có chất gây sốt, chỉ sử dụng một lần không được tái tiệt khuẩn hoặc dùng lại. Bơm tiêm gồm có một ống bơm tiêm hình trụ và một pít tông, giữa ống bơm tiêm và pít tông có thể có một

vòng đàn hồi để làm kín khít, kim tiêm có thể gắn vào ống bơm tiêm và không tháo rời được. Mỗi bơm tiêm được bao gói bảo quản riêng để đảm bảo vô khuẩn.

Ống bơm tiêm phải trong để có thể đọc được dễ dàng lượng thuốc cần dùng và có thể kiểm tra bằng mắt thường bột khí và các phần tử lạ.

Chất dẻo và nguyên liệu có tính đàn hồi làm ống bơm tiêm và pít tông phải đáp ứng các yêu cầu kỹ thuật thích hợp hoặc các yêu cầu của cơ quan y tế có thẩm quyền. Nguyên liệu thông dụng nhất là polypropylen và polyethylen. Loại bơm tiêm này phải đáp ứng các tiêu chuẩn hiện hành về kích cỡ và tính năng.

Có thể tráng dầu silicon (Phụ lục 17.7) vào mặt trong của ống bơm tiêm để giúp vận hành bơm tiêm được nhẹ nhàng nhưng không được thừa dư làm ảnh hưởng tới chất lượng thuốc tiêm khi sử dụng.

Mực, hồ dán, chất kết dính dùng để đánh dấu trên bơm tiêm hoặc trên đồ bao gói và tại những nơi cần thiết khi lắp ráp và đóng gói bơm tiêm, không được để ngấm qua các thành ống.

Dung dịch S: Pha chế dung dịch S một cách cẩn thận không để bị nhiễm bẩn bởi các tiểu phân lạ. Lấy một số lượng bơm tiêm đủ để tạo 50 ml dung dịch. Cho nước để pha thuốc tiêm vào các bơm tiêm đến dung tích quy định và để ở nhiệt độ 37 °C trong 24 h. Gộp các dung dịch lấy ra từ bơm tiêm vào trong một bình thủy tinh borosilicat thích hợp.

Độ trong và màu sắc dung dịch: Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3 Phương pháp 2) và không được có các tiểu phân rắn lạ.

Giới hạn acid - kiềm: Lấy 20 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,3 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CĐ)* hoặc *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (CĐ)*.

Độ hấp thụ ánh sáng: Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch S (Phụ lục 4.1) không được quá 0,4 trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 360 nm.

Ethylen oxyd: Nếu nhãn ghi rõ có dùng ethylen oxyd để tiệt khuẩn thì lượng ethylen oxyd không được lớn hơn 10 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (1,5 m $\times$ 6,4 mm) được nhồi *diatomit silan hóa* và tẩm 30 % (kl/kl) *macrogol 1500*.

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký*.

Tốc độ dòng: 20 ml/min. Detector ion hóa ngọn lửa.

Duy trì nhiệt độ vận hành cột ở 40 °C, buồng tiêm ở 100 °C, detector ở 150 °C.

Kiểm tra đảm bảo không có các pic khác ảnh hưởng lên pic của ethylen oxyd bằng một trong hai cách sau: 1) Tiến hành sắc ký sử dụng bơm tiêm không được tiệt khuẩn hoặc;

2) Tiến hành quy trình sắc ký theo quy định như trên nhưng dùng cột thép không gỉ ($3\text{ m} \times 3,2\text{ mm}$) được nhồi diatomit silan hóa được tẩm 20 % (kl/kl) *triscyanoethoxypropan* (TT). Duy trì nhiệt độ cột ở 60°C .

Dung dịch ethylen oxyd: Tiến hành trong tủ hút. Lấy 50,0 ml *dimethylacetamid* (TT) vào một lọ thủy tinh dung tích 50 ml, nút lọ lại và đóng nút chắc chắn. Cân khối lượng lọ (chính xác đến 0,1 mg). Nạp đầy khí *ethylen oxyd* (TT) vào một bơm tiêm (bằng polyetylen hoặc polypropylen) có dung tích 50 ml. Giữ cho khí tiếp xúc với mặt trong của bơm tiêm khoảng 3 min, rồi đẩy hết khí ra khỏi bơm tiêm và lại nạp đầy 50 ml khí *ethylen oxyd* (TT) vào bơm tiêm. Lắp một kim tiêm (loại tiêm dưới da) vào bơm tiêm và 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 trên. Lắc nhẹ nhàng, tránh không cho kim tiếp xúc với *dimethylacetamid* trong lọ. Cân lại khối lượng lọ. Khối lượng tăng khoảng 45 mg đến 60 mg. Dùng khối lượng tăng này để tính toán nồng độ chính xác của dung dịch khí ethylen oxyd trong *dimethylacetamid* (khoảng 1 g/L).

Xây dựng đường chuẩn: Chuẩn bị 7 lọ thủy tinh (cùng loại như đã dùng để chuẩn bị dung dịch thử), trong mỗi lọ đã có sẵn 150 ml *dimethylacetamid* (TT). Lần lượt cho vào các lọ 0 ml; 0,05 ml; 0,10 ml; 0,20 ml; 0,50 ml; 1,00 ml và 2,00 ml dung dịch ethylen oxyd 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 đóng nút chắc chắn. Đặt các lọ này vào tủ sấy ở nhiệt độ $70^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ trong 16 h. Tiêm 1 ml khí nóng của từng lọ vào cột và vẽ đường chuẩn từ chiều cao của các pic và khối lượng ethylen oxyd có trong mỗi lọ.

Cách tiến hành: Lấy bơm tiêm ra khỏi đồ bao gói và cân bơm tiêm. Cắt bơm tiêm thành từng mảnh có kích thước cạnh không quá 1 cm và cho vào trong một lọ thủy tinh dung tích 250 ml đến 500 ml đã có sẵn 150 ml *dimethylacetamid* (TT). Nút lọ bằng một nút thích hợp và đóng nút chắc chắn.

Đặt lọ vào tủ sấy ở nhiệt độ $70^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ trong 16 h. Lấy 1 ml khí nóng từ lọ và tiêm vào cột. Tính khối lượng ethylen oxyd trong lọ dựa vào đường chuẩn và chiều cao của pic thu được.

Dầu silicon

Tính diện tích bề mặt trong (cm^2) của một bơm tiêm theo biểu thức:

$$2\sqrt{v \cdot \pi \cdot h}$$

Trong đó:

v là dung tích quy định của bơm tiêm (cm^3);

h là chiều cao của phần chia vạch khắc (cm).

Lấy một lượng bơm tiêm đủ để có diện tích bề mặt trong khoảng từ 100 cm^2 đến 200 cm^2 . Hút vào mỗi bơm tiêm một lượng *methylen clorid* (TT) bằng một nửa dung tích quy định và hút tiếp không khí vào cho tới dung tích quy

định. Rửa bề mặt trong tương ứng dung tích quy định với dung môi này bằng cách đảo ngược bơm tiêm 10 lần liên tiếp, dùng ngón tay có bọc màng chất dẻo (trơ với *methylen clorid*) để bịt kín kim tiêm. Đẩy các dịch chiết trong bơm tiêm vào một đĩa đã cân bì và tiến hành chiết như vậy với các bơm tiêm còn lại. Bốc hơi dịch chiết đến khô trên cách thủy. Sấy khô ở nhiệt độ 100°C đến 105°C trong 1 h. Khối lượng cặn không được quá $0,25\text{ mg/cm}^2$ diện tích bề mặt trong.

Định tính cặn bằng phương pháp quang phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Cặn có dải hấp thụ đặc trưng của dầu silicon ở 805 cm^{-1} , 1020 cm^{-1} , 1095 cm^{-1} , 1260 cm^{-1} và 2960 cm^{-1} .

Chất khử

Lấy 20,0 ml dung dịch S, thêm 2 ml *acid sulfuric* (TT) và 20,0 ml *dung dịch kali permanganat 0,002 M* (CĐ). Đun sôi 3 min. Sau đó làm nguội ngay. Thêm 1 g *kali iodid* (TT) và chuẩn độ ngay bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,01 M* (CĐ), dùng 0,25 ml *dung dịch hồ tinh bột* (TT) làm chỉ thị. Song song làm mẫu trắng với 20,0 ml *nước để pha thuốc tiêm* (TT). Hiệu số giữa hai thể tích dung dịch chuẩn độ đã tiêu thụ không được lớn hơn 3,0 ml.

Độ trong suốt

Đóng đầy *nước* vào một bơm tiêm (mẫu trắng) và đóng đầy hỗn dịch chuẩn đục gốc (Phụ lục 9.2) đã pha loãng 10 lần vào một bơm tiêm khác. Dùng hỗn dịch chuẩn đục gốc đã để yên ở $20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ trong 24 h. Quan sát bằng mắt thường trong ánh sáng khuếch tán trên nền đen. Độ đục của hỗn dịch phải được nhận biết rõ khi so sánh với mẫu trắng.

Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7)

Bơm tiêm quy định vô khuẩn phải đáp ứng phép thử vô khuẩn tiến hành như sau: Sử dụng kỹ thuật vô khuẩn, mở đồ bao gói, tháo rời các bộ phận và đặt mỗi thứ vào một bình chứa thích hợp có chứa sẵn một lượng môi trường cấy thích hợp đủ để ngâm chìm hoàn toàn bộ phận đó.

Bơm tiêm quy định chỉ mặt trong là vô khuẩn phải đáp ứng phép thử vô khuẩn tiến hành như sau: Dùng 50 ml môi trường cấy cho mỗi bơm tiêm để thử. Sử dụng kỹ thuật vô khuẩn, tháo bộ phận bảo vệ kim tiêm ra và ngâm chìm kim tiêm trong môi trường cấy. Rửa xít bơm tiêm 5 lần bằng cách kéo pít tông tới mức cao nhất có thể được.

Chất gây sốt (Phụ lục 13.4)

Bơm tiêm có dung tích quy định từ 15 ml trở lên phải đáp ứng phép thử chất gây sốt. Dùng ít nhất 3 bơm tiêm để thử. Cho *dung dịch natri clorid 0,9 %* (TT) không có chất gây sốt vào bơm tiêm tới dung tích quy định và giữ ở nhiệt độ 37°C trong 2 h. Gộp toàn bộ các dung dịch này trong điều kiện vô khuẩn vào một bình chứa không có chất gây sốt và tiến hành thử nghiệm ngay. Dùng dung dịch này để thử chất gây sốt với liều 10 ml/kg cân nặng thử.

Ghi nhãn

Nhãn trên bao bì ghi rõ:

Số lô;

Mô tả bơm tiêm;

Bơm tiêm này chỉ được sử dụng một lần.

Nhãn trên bao bì ngoài ghi rõ:

Phương pháp tiệt khuẩn;

Bơm tiêm này vô khuẩn hoặc chỉ mặt trong bơm tiêm là vô khuẩn;

Tên, địa chỉ và logo nhà sản xuất;

Không được sử dụng bơm tiêm này nếu đồ bao gói bị hỏng hoặc bộ phận bảo vệ vô khuẩn không kín.

17.7 SILICON

1. DẦU SILICON DÙNG BÔI TRƠN

Dầu silicon dùng bôi trơn là một poly(dimethylsiloxan) được tạo thành bằng cách thủy phân và đa trùng ngưng của dicloromethylsilan và clorotrimethylsilan. Dầu silicon dùng bôi trơn có nhiều loại khác nhau, mỗi loại có chỉ số độ nhớt quy định đặt sau tên sản phẩm.

Dầu silicon dùng bôi trơn có độ polymer hóa ($n = 400$ đến 1200) tương đương độ nhớt động học của chúng trong khoảng từ $1000 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ đến $30.000 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

Tính chất

Chất lỏng không màu, trong, có độ nhớt khác nhau. Thực tế không tan trong nước và trong methanol, trộn lẫn được với ethyl acetat, methyl ethylceton và toluen, rất khó tan trong ethanol khan.

Định tính

A. Độ nhớt động học ở 25°C (Xem phép thử Độ nhớt).

B. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của dầu silicon dùng bôi trơn chuẩn. Không tính đến miền phổ từ 850 cm^{-1} đến 750 cm^{-1} vì ở dải phổ này có sự khác biệt nhỏ tùy theo độ polymer hóa.

C. Đốt nóng $0,5 \text{ g}$ chế phẩm trong một ống nghiệm trên ngọn lửa nhỏ đến khi bắt đầu có khói trắng xuất hiện. Úp ngược ống nghiệm này lên một ống nghiệm thứ hai có chứa 1 ml dung dịch muối natri của acid cromotropic (TT) $0,1 \%$ trong acid sulphuric (TT) sao cho khói tiếp xúc với dung dịch. Lắc ống nghiệm thứ hai trong khoảng 10 s và đun nóng trên cách thủy trong 5 min . Dung dịch có màu tím.

D. Trong một chén platin, chuẩn bị như phép thử tro sulfat (Phụ lục 9.9); dùng 50 mg chế phẩm. Cẩn thu được là bột màu trắng và cho phản ứng của silicat (Phụ lục 8.1).

Độ acid

Lấy $2,0 \text{ g}$ chế phẩm, thêm 25 ml hỗn hợp đồng thể tích ethanol (TT) và ether (TT) đã được trung hòa trước với $0,2 \text{ ml}$ dung dịch xanh bromothymol (TT) làm chỉ thị và lắc. Lượng dung dịch natri hydroxyd $0,01 \text{ M}$ (CD) dùng

để chuyển màu của dung dịch thành màu xanh lam không được quá $0,15 \text{ ml}$.

Độ nhớt

Xác định độ nhớt lực học ở 25°C (Phụ lục 6.3). Tính độ nhớt động học, lấy tỷ trọng tương đối là $0,97$. Độ nhớt động học không được nhỏ hơn 95% và không lớn hơn 105% độ nhớt quy định trên nhãn.

Dầu khoáng

Lấy 2 ml chế phẩm vào ống nghiệm và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm . Huỳnh quang của chế phẩm không được đậm hơn huỳnh quang của 2 ml dung dịch có chứa $0,1$ phần triệu quinin sulfat trong dung dịch acid sulfuric $0,005 \text{ M}$ được quan sát trong cùng điều kiện.

Hợp phần phenylat

Chỉ số khúc xạ (Phụ lục 6.1) không được lớn hơn $1,410$.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu.

Hỗn hợp dung môi: Dung dịch amoniac 2 M - dung dịch hydroxylamin hydroclorid $0,2 \%$ ($1 : 9$).

Dung dịch thử: Trộn $1,0 \text{ g}$ chế phẩm với dicloromethan (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Thêm $1,0 \text{ ml}$ dung dịch dithizon $0,002 \%$ trong dicloromethan (TT) mới pha, $0,5 \text{ ml}$ nước và $0,5 \text{ ml}$ hỗn hợp dung môi. Lắc kỹ ngay trong 1 min .

Dung dịch đối chiếu: Song song chuẩn bị dung dịch đối chiếu như sau: Lấy 20 ml dicloromethan (TT) thêm 1 ml dung dịch dithizon $0,002 \%$ trong dicloromethan (TT) mới pha, $0,5 \text{ ml}$ dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) và $0,5 \text{ ml}$ hỗn hợp dung môi. Lắc kỹ ngay trong 1 min .

Màu đỏ của dung dịch thử không được đậm hơn màu đỏ của dung dịch đối chiếu.

Chất bay hơi

Không được quá $2,0 \%$.

Lấy $2,00 \text{ g}$ chế phẩm vào một đĩa có đường kính 60 mm và sâu 10 mm , sấy ở nhiệt độ 150°C trong 24 h .

Nhãn

Theo quy định hiện hành và cần có thông tin sau:

Độ nhớt quy định bằng con số đặt ở sau tên của sản phẩm. Chế phẩm được sử dụng làm chất bôi trơn.

2. CAO SU SILICON DÙNG LÀM NÚT CHAI VÀ ỐNG DẪN

Cao su silicon đáp ứng các yêu cầu dưới đây thì phù hợp để sản xuất nút chai và ống dẫn.

Cao su silicon được điều chế bằng phản ứng liên kết chéo một polysiloxan mạch thẳng cấu tạo chủ yếu từ những nhóm dimethylsiloxy cùng với một số ít nhóm methylvinylsiloxy; các đầu mạch được khóa bằng các nhóm trimethylsiloxy hoặc dimethylvinylsiloxy.

Công thức tổng quát của polysiloxan như sau: