

PHỤ LỤC 17

ĐỒ Đựng CẤP 1 DÙNG CHO CHẾ PHẨM DƯỢC

Đồ đựng cấp 1 dùng cho chế phẩm dược hay đồ đựng, bao bì cấp 1 là một vật phẩm dùng để đựng, tiếp xúc trực tiếp với thuốc chứa trong đó như các loại chai, lọ, ống, bơm tiêm, vi thuốc,... Các loại nắp đậy như nắp xoáy, nút dập, nắp chụp, đệm lót, màng bao,... tiếp xúc trực tiếp với thuốc cũng được coi là một phần của đồ đựng.

Phụ lục này cung cấp những thông tin cần thiết và những tiêu chuẩn cần đáp ứng của các loại đồ đựng và một số nguyên liệu chính cùng một số chất phụ gia để chế tạo đồ đựng cấp 1 dùng cho chế phẩm dược như thủy tinh và chất dẻo,... Trong đó, một số phương pháp thử và các chỉ tiêu để đánh giá hệ bao gói đồ đựng và nút dùng cho các dạng thuốc uống thể rắn và lỏng được nêu trong Phụ lục 17.3 Đồ đựng và nút bằng chất dẻo.

Thuật ngữ

Đồ đựng cấp 1, đồ đựng, bao bì cấp 1 (primary package, container): Là loại đồ đựng có mặt tiếp xúc trực tiếp hoặc có thể sẽ tiếp xúc trực tiếp với thuốc chứa bên trong.

Đồ đựng cấp 2 (secondary package): Là những đồ đựng tiếp xúc trực tiếp với đồ đựng cấp 1 và có tác dụng bảo vệ thêm cho thuốc chứa bên trong đồ đựng.

Nút hoặc nắp (closure): Là một bộ phận của đồ đựng dùng để đậy kín khoảng trống chỗ lấy thuốc ra của đồ đựng (như miệng chai, lọ) để bảo vệ các thuốc đựng bên trong. Có các loại nút khác nhau như nắp xoáy, nút chụp.

Đồ đựng đơn liều (single-dose container): Là những đồ đựng chứa một lượng thuốc dự định dùng toàn bộ hoặc một phần chỉ trong 1 lần duy nhất.

Đồ đựng đa liều (multi-dose container): Là những đồ đựng chứa một lượng thuốc từ 2 liều trở lên.

Đồ đựng kín (well-closed container): Là những loại đồ đựng có khả năng bảo vệ cho thuốc chứa đựng bên trong không bị nhiễm các chất rắn, chất lỏng từ bên ngoài vào và không dễ bị mất các thuốc chứa bên trong ở những điều kiện đóng gói, bảo quản và vận chuyển thông thường.

Đồ đựng kín hoàn toàn (airtight or tightly-closed container): Là những loại đồ đựng không cho thấm các chất rắn, chất lỏng cũng như chất khí ở những điều kiện đóng gói, bảo quản và vận chuyển thông thường. Nếu đồ đựng chứa lượng thuốc dự định để dùng nhiều hơn 1 lần thì phải được thiết kế sao cho vẫn giữ được kín hoàn toàn sau khi đóng lại nắp.

Đồ đựng hàn kín (sealed container): Là loại đồ đựng được hàn kín bằng cách đun chảy nguyên liệu dùng để tạo ra đồ đựng.

Đồ đựng hàn kín chống thấm khí (hermetically sealed container): Là loại đồ đựng không cho không khí hoặc bất kỳ loại khí nào thấm qua ở điều kiện bình thường khi đóng gói, vận chuyển, bảo quản hoặc phân phối,... Loại đồ đựng này thường được hàn kín bằng cách đun chảy nguyên liệu dùng để tạo ra đồ đựng và chỉ dùng cho các loại thuốc đóng gói đơn liều.

Đồ đựng chống đánh tráo (tamper-proof container): Là những loại đồ đựng được đóng kín bằng một nắp thiết kế sao cho có thể nhận thấy nếu đã từng bị mở vì không thể đóng kín lại giống như ban đầu.

Đồ đựng tránh trẻ em tự mở (child-proof container): Là những loại đồ đựng được đóng kín bằng một nắp thiết kế sao cho trẻ em không thể tự mở được.

Đồ đựng tránh ánh sáng (light-resistant container): Là những loại đồ đựng có khả năng bảo vệ cho thuốc chứa bên trong không bị ảnh hưởng bởi ánh sáng nhờ đặc tính của nguyên liệu chế tạo đồ đựng. Ngoài ra, đồ đựng trong, không màu hoặc hơi mờ đục cũng có thể được tránh ánh sáng bằng cách để trong một đồ đựng đục chắn sáng. Trong những trường hợp đó, trên nhãn của đồ đựng phải ghi rõ: luôn bảo quản thuốc trong bao gói hoặc để vào chỗ tối cho đến khi dùng hết thuốc.

Đồ đựng có thể đóng lại (reclosable package): Là loại đồ đựng sau khi mở lần đầu, có thể đóng lại ở mức bảo vệ tương tự và có thể được mở ra, đóng lại nhiều lần cho đến khi lấy hết thuốc bên trong mà vẫn đảm bảo đóng kín. Loại đồ đựng này có thể kết hợp cùng loại **Đồ đựng tránh trẻ em tự mở**.

Đồ đựng không thể đóng kín lại (non-reclosable package): Là loại đồ đựng hoặc một phần của đồ đựng không thể đóng lại sau khi đã mở và lấy ra toàn bộ hoặc một phần thuốc đóng trong đó, ví dụ như các loại vi đóng thuốc viên, túi/gói và các đồ đựng đơn liều. Đồ đựng không thể đóng kín lại cũng có thể bao gồm cả các loại vi, bao gói bằng các lá kim loại hoặc các loại vi hỗn hợp PVC/kim loại tạo thành bằng ép nhiệt hoặc ép lạnh. Loại đồ đựng này cũng có thể kết hợp với loại **Đồ đựng tránh trẻ em tự mở** tùy theo mục đích sử dụng.

Yêu cầu chung

Người sử dụng đồ đựng cấp 1 phải yêu cầu nhà cung cấp đồ đựng đảm bảo rằng thành phần của đồ đựng không được khác nhau giữa các lô và phải giống với loại đã dùng khi kiểm tra tính tương thích của nguyên liệu sản xuất đồ đựng. Nếu có sự thay đổi thành phần công thức chế tạo đồ đựng, phải kiểm tra lại phép thử tính tương thích và phép thử sinh học như đối với nguyên liệu làm đồ đựng, có thể thử các chỉ tiêu hoặc một phần tùy thuộc vào tình trạng và mức độ thay đổi.

Mặt trong của đồ đựng phải được chọn lựa cẩn thận để khi dùng không ảnh hưởng tới bản chất, độ ổn định của thuốc trong quá trình bảo quản, vận chuyển dù chỉ là thời gian ngắn. Đồ đựng phải được thiết kế thích hợp sao cho thuốc

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 bông 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: