

**Độ thấm hơi nước:** Xem Phụ lục 17.3 Đồ đựng và nút bằng chất dẻo, mục Độ thấm 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 cm<sup>2</sup>. Rửa những miếng này cho hết bụi 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 cm<sup>2</sup>, 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 qui 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 qui 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 DẼO 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 gấn, 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 đựng được trọng lực của thuốc và điều kiện khắc nghiệt khi đóng gói và vận chuyển. Đồ đựng phải chịu đựng được điều kiện tiệt khuẩn sẽ áp dụng. Thiết kế của đồ đựng và phương pháp tiệt khuẩn đã chọn phải phù hợp so 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, chày 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 rỗng phải nguyên vẹn, không có các lỗi gãy 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  $121\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  trong thời gian từ 20 min đến 30 min và duy trì ở nhiệt độ này trong 30 min. Nếu nhiệt độ  $121\text{ }^{\circ}\text{C}$  làm biến dạng đồ đựng thì gia nhiệt ở  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  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 hydrocloric 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 qui định theo từng loại cụ thể trong Phụ lục 17.9.

**17.3.3 ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT ĐÉO 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, qui 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 qui định cho đồ đựng bằng