

**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 DÈO 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



chất dẻo dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt (Phụ lục 17.3.1).

**Thử kích ứng mắt**

Phép thử này để đánh giá đáp ứng khi nhỏ dịch chiết của mẫu thử vào mắt thỏ.

*Dung môi chiết:* (a) *Thuốc tiêm natri clorid 0,9 %.* (b) Dầu thực vật.

*Chuẩn bị mẫu thử và dịch chiết:* Tiến hành giống như chuẩn bị mẫu thử và dịch chiết đối với đồ đựng bằng chất dẻo cho phép thử *tiêm toàn thân* (Phụ lục 17.3.4).

*Động vật thí nghiệm:* Chọn những thỏ trắng khỏe mạnh, không có dấu hiệu mắt bị kích ứng và trước đó chưa dùng để thử kích ứng mắt. Khu vực nuôi thỏ phải không có mùn cưa, vỏ bào hay những vật liệu khác có thể gây kích ứng mắt thỏ. Kiểm tra cả hai mắt thỏ trước khi thử và chỉ dùng những thỏ có mắt không khuyết tật hoặc không bị kích ứng để thí nghiệm.

*Thử nghiệm sự thích hợp của mắt thỏ:* Dùng một thỏ, nhỏ vào một mắt 100 µl mẫu trắng và nhỏ vào mắt kia 100 µl nước vô khuẩn để tiêm. Mắt thỏ được coi là thích hợp nếu không nhận thấy sự khác nhau đáng kể giữa hai mắt.

*Qui trình thử:* Dùng 3 thỏ cho mỗi dịch chiết mẫu thử. Nhốt thỏ ở nơi chắc chắn nhưng thoải mái và yên tĩnh. Kéo nhẹ và hạ mí mắt dưới xa con ngươi để làm thành một hốc lõm và nhỏ khoảng 100 µl *nước vô khuẩn để tiêm*, giữ mí mắt khoảng 30 s. Làm tương tự để nhỏ vào mắt kia 100 µl dịch chiết mẫu thử. Quan sát mắt thỏ vào các thời điểm 24 h, 48 h và 72 h sau khi nhỏ.

Phép thử đạt yêu cầu nếu dịch chiết của mẫu thử chứng tỏ không có kích ứng đáng kể so với mẫu trắng và *thử nghiệm sự thích hợp của mắt thỏ* đạt yêu cầu.

Nếu có hiện tượng kích ứng với mắt nhỏ *nước vô khuẩn để tiêm* hoặc *thử nghiệm sự thích hợp của mắt thỏ* không đạt yêu cầu thì làm lại thí nghiệm với 3 thỏ khác. Trong lần thử lại, tất cả các thỏ phải đạt yêu cầu phép thử.

**Phép thử sinh học**

Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm nhỏ mắt 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 nhỏ mắt.

**Các phép thử kiểm tra nguyên liệu làm đồ đựng**

Các phép thử để kiểm tra nguyên liệu được qui định theo từng loại cụ thể trong Phụ lục 17.9.

**17.3.4 PHÉP THỬ PHẢN ỨNG SINH HỌC**

**1. THỬ NGHIỆM *IN VITRO***

Thử nghiệm *in vitro* (thử trên tế bào) được thiết kế để xác định phản ứng sinh học của tế bào động vật có vú được nuôi cấy trong môi trường sau khi tiếp xúc với các nguyên liệu là chất dẻo và polymer hoặc dịch chiết từ các nguyên liệu mà người bệnh có thể tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp. Lượng mẫu thử đem chiết được lấy theo diện tích bề mặt. Khi diện tích bề mặt không thể xác định được thì dùng 0,1 g mẫu thử với loại có tính đàn hồi (elastomer) hoặc 0,2 g với các loại chất dẻo (plastic) và các loại khác cho mỗi ml dịch chiết. Cần thận trọng khi chuẩn bị mẫu thử để tránh nhiễm vi sinh vật và các yếu tố ngoại sinh.

Có 3 phương pháp được áp dụng:

Phương pháp A: Khuếch tán trên thạch.

Phương pháp B: Tiếp xúc trực tiếp.

Phương pháp C: Thử với dịch chiết.

Việc lựa chọn phương pháp hoặc số lần thử cần thực hiện để đánh giá phản ứng sinh học của một mẫu nguyên liệu hoặc dịch chiết cụ thể nào đó tùy thuộc vào chất liệu, sản phẩm cuối cùng và mục đích sử dụng. Những yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến tính thích hợp của mẫu thử với mục đích sử dụng là thành phần của chất dẻo, qui trình sản xuất và làm sạch, môi trường tiếp xúc, mực in, keo dán, sự hấp thụ, tính thấm của chất bảo quản và điều kiện bảo quản. Để xác định một sản phẩm làm từ nguyên liệu nào đó thích hợp với mục đích sử dụng, cần đánh giá các yếu tố ảnh hưởng này bằng các phép thử đặc hiệu.

Các nguyên liệu không đạt *thử nghiệm in vitro* thì phải tiến hành *thử nghiệm in vivo*.

**Mẫu đối chứng dương**

Phim polyurethan có chứa kẽm diethyldithiocarbamat hoặc kẽm dibutyldithiocarbamat.

**Thiết bị**

Thiết bị cần thiết cho thử nghiệm bao gồm:

*Nồi hấp:* Có khả năng duy trì nhiệt độ 121 °C ± 2 °C, có bộ phận theo dõi nhiệt độ, áp suất, có van xả; giá xếp mẫu thử phải cao trên mức nước trong nồi. Hệ thống làm lạnh có thể làm lạnh mẫu thử đạt đến 20 °C ngay sau chu trình hấp nhưng không được thấp hơn 20 °C.

*Tủ sấy:* Có thể duy trì nhiệt độ trong khoảng từ 50 °C và 70 °C với sai số cho phép ± 2 °C.

*Tủ âm:* Có thể duy trì nhiệt độ khoảng 37 °C ± 1 °C, không khí có ẩm và có chứa 5 % CO<sub>2</sub>.

*Đồ đựng dịch chiết:* Dùng các ống nghiệm hoặc bình bằng thủy tinh loại 1 có nắp đậy thích hợp. Khi sử dụng, các bình hoặc ống nghiệm được đóng kín bằng một nắp xoáy có miếng lót bằng chất dẻo có tính đàn hồi (elastomer) thích hợp. Bề mặt tiếp xúc của miếng lót phải được bảo vệ