

cho mỗi hệ bao gói chai – nút và ghi lại khối lượng bì. Mở nút và dùng pipet, cho nước vào 10 chai đến dung tích danh định (chai thử). Cho hạt thủy tinh vào 2 chai còn lại đến khối lượng bằng với các chai thử để làm mẫu kiểm soát. Nếu dùng nắp xoáy, thì vặn nắp với lực xoáy trong phạm vi qui định ở Bảng 17.3.1 và để các chai đã đậy kín ở nhiệt độ 25 ± 2 °C và độ ẩm tương đối 40 ± 2 %. Sau 336 ± 1 h (14 ngày), cân và ghi khối lượng của từng chai và xác định tỷ lệ nước mất đi, tính bằng % trên 1 năm cho mỗi chai đã thử:

$$\frac{[(W_{1i} - W_T) - (W_{14i} - W_T) - (W_{CI} - W_{CI4})] \times 365 \times 100}{\{(W_{1i} - W_T) \times 14\}}$$

Trong đó:

W_{1i} = Khối lượng ban đầu của mỗi chai thử (i) (mg);

W_T = Khối lượng chai rỗng (khối lượng bì);

W_{14i} = Khối lượng của mỗi chai thử (i) tại ngày thứ 14 (mg);

W_{CI} = Khối lượng ban đầu của mẫu kiểm soát tại ngày 1 (mg);

W_{CI4} = Khối lượng của mẫu kiểm soát tại ngày thứ 14 (mg);

Kết quả:

Phương pháp 8: Hệ bao gói được coi là “kín hoàn toàn - tightly-closed container” nếu không nhiều hơn 1 trong số 10 chai đã thử có tỷ lệ giảm khối lượng không quá 2,5 %/năm và không có chai nào vượt quá 5,0 %/năm.

ĐỘ TRUYỀN QUANG ĐỐI VỚI ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT ĐÈO

Bộ phận của đồ đựng hoặc hệ bao gói đồ đựng-nút dự định dùng cho chế phẩm cần tránh ánh sáng phải đáp ứng các yêu cầu sau đây. Trong đó tác dụng chắn sáng là nhờ vào các đặc tính của vật liệu cấu tạo nên hệ bao gói đồ đựng-nút.

Nếu hệ bao gói đồ đựng-nút có tác dụng chắn sáng được chứng minh qua thử nghiệm độ ổn định thì không phải thực hiện phép thử này.

Dụng cụ

Nếu không có chỉ dẫn khác, sử dụng máy quang phổ tử ngoại và khả kiến có độ nhạy và độ chính xác phù hợp, thích hợp cho việc đo lượng ánh sáng truyền qua chất đẻo dùng làm đồ đựng chế phẩm dược.

Tiến hành

Chuẩn bị mẫu thử

Cắt phần đồ đựng đại diện có thành dày trung bình cho phù hợp để gắn vào máy quang phổ. Nếu mẫu thử quá nhỏ để phủ hết phần giữ mẫu thì che phần còn thiếu bằng giấy hoặc băng mờ, với điều kiện là chiều dài của mẫu thử lớn hơn chiều dài của khe. Trước khi đặt vào giá đỡ, rửa, làm khô và lau mẫu bằng khăn lau không sợi. Gắn mẫu thử bằng sấp, hoặc bằng chất liệu thuận tiện khác, chú ý tránh để lại dấu vân tay hoặc dấu vết khác.

Tiến hành

Đặt mẫu thử vào máy quang phổ theo chiều thẳng với trục xoay tròn của máy song song với khe và theo cách đó chùm sáng vuông góc với bề mặt của mặt cắt và độ lệch do phân xạ là tối thiểu. Đo độ truyền quang của mẫu thử so với không khí trong vùng quang phổ 290 nm đến 450 nm liên tục hoặc ở từng khoảng 20 nm.

Giới hạn

Độ truyền quang của đồ đựng bằng chất đẻo dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm không được vượt quá 10 % tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng 290 nm đến 450 nm, không phân biệt loại và dung tích đồ đựng. Độ truyền quang của đồ đựng bằng chất đẻo dùng cho chế phẩm tiêm truyền không được vượt quá giới hạn trong bảng 17.3.2 sau đây:

Bảng 17.3.2 - Giới hạn độ truyền quang của đồ đựng bằng chất đẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm truyền

Thể tích danh định (ml)	Độ truyền quang lớn nhất tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng 290 nm đến 450 nm (%)
1	25
2	20
5	15
10	13
20	12
50	10
> 50	10

Chú thích:

¹ ASTM D7709. Phương pháp chuẩn đo độ thẩm hơi nước của các chai/lọ và vỉ dùng cho chế phẩm dược {Standard Test Methods for Measuring Water Vapor Transmission Rate (WVTR) of Pharmaceutical Bottles and Blisters}.

17.3.1 ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT ĐÈO DÙNG CHO CHẾ PHẨM KHÔNG PHẢI THUỐC TIÊM, THUỐC NHỎ MẮT

Độ kín

Đóng đầy nước vào 10 đồ đựng, đậy kín bằng loại nút thích hợp, dốc ngược đồ đựng và để ở nhiệt độ phòng trong 24 h. Không được có đồ đựng nào có dấu hiệu bị rò rỉ.

Khả năng lấy thuốc ra khỏi đồ đựng

Phép thử này áp dụng cho những đồ đựng có thể bóp để lấy những chất đựng ở trong ra. Khi bóp ống đồ đựng phải lấy ra được ít nhất 90 % thể tích hay khối lượng chứa danh định với tốc độ chảy qui định ở nhiệt độ phòng.

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 cm². 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 cm², 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.