

quy cách và ghi rõ kỹ thuật vô khuẩn trong sản xuất. Bảo quản nơi khô ráo, mát và tránh va chạm.

**Các phép thử kiểm tra nguyên liệu làm dụng cụ tiêm truyền**

Các phép thử để kiểm tra mỗi loại nguyên liệu làm dụng cụ tiêm truyền được qui định tại Phụ lục 17.9.

**17.5 NÚT CAO SU DÙNG CHO ĐỒ ĐỰNG THUỐC TIÊM VÀ THUỐC TIÊM TRUYỀN**

Nút cao su dùng cho đồ đựng các chế phẩm thuốc tiêm nước, bột, hay bột đông khô là những chất đàn hồi được làm từ các nguyên liệu thu được bằng cách lưu hóa các chất hữu cơ cao phân tử, có nguồn gốc thiên nhiên hay tổng hợp, với các chất phụ gia thích hợp (chất lưu hóa, chất tăng tốc độ lưu hóa, chất ổn định, chất màu).

Các loại nút cao su gồm: Nút chai, lọ; gioăng và nút cho cartridge, mũ che các đầu nối, nút cho pit tông của xy lanh. Việc lựa chọn các thành phần chính và các chất phụ gia khác nhau phụ thuộc vào các đặc tính cần thiết cho sản phẩm trong đồ đựng. Các chỉ tiêu chất lượng áp dụng cho các nút cao su được làm hoàn toàn bằng cao su, nút được bọc, nút hai lớp và nút được bôi trơn. Nút được bọc bao gồm một khối cao su, mang trên toàn bộ hoặc một phần bề mặt của nút một lớp polymer khác. Nút hai lớp bao gồm 2 lớp cao su khác nhau, lớp có độ tinh khiết hóa học cao hơn được tiếp xúc với chế phẩm thuốc, lớp còn lại có độ đàn hồi cao hơn để cải thiện khả năng tự đóng kín và chống phân mảnh của nút. Nút cao su được bôi trơn là nút được xử lý bằng dầu silicon hoặc các chất bôi trơn khác.

Nút cao su được dùng cho các chế phẩm thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền khác nhau, đòi hỏi nút có những đặc tính khác nhau. Việc lựa chọn nút cao su cho một chế phẩm thuốc cần đảm bảo để trong quá trình tiếp xúc trực tiếp với thuốc, nút cao su không hấp phụ các thành phần của thuốc, cũng như không đưa (giải phóng) tạp chất vào thuốc, với mức có thể làm biến đổi chất lượng thuốc hoặc gây độc hại. Nút cao su phải có khả năng ngăn các chất xâm nhập vào thuốc làm ảnh hưởng đến chất lượng thuốc, có độ đàn hồi tốt, đảm bảo nút chặt khít miệng chai, lọ, cho phép kim tiêm xuyên qua mà không rơi ra các mảnh vụn cao su, khi rút kim ra lỗ thủng phải tự bít kín ngay để không gây ô nhiễm thuốc, nút phải duy trì tính ổn định trong suốt thời gian bảo quản và sử dụng. Nút cao su phải không gây tương kỵ với thuốc chứa bên trong.

Nút cao su có thể được phân thành 2 loại:

Loại I: Đáp ứng được các yêu cầu nghiêm ngặt nhất và được ưa dùng.

Loại II: Là loại có các tính chất cơ học phù hợp cho các trường hợp sử dụng đặc biệt (ví dụ như loại dùng cho đồ

đựng nhiều liều, chọc nút nhiều lần), do cấu tạo thành phần hoá học mà nút loại II không thể đáp ứng được các yêu cầu nghiêm ngặt như loại I.

Nhà sản xuất dược phẩm phải yêu cầu nhà cung cấp đồ đựng đảm bảo không thay đổi thành phần của đồ đựng sẽ cung cấp so với đồ đựng được thử nghiệm đánh giá về tính tương hợp với sản phẩm. Nếu nhà cung cấp đồ đựng thông báo có thay đổi thành phần sản xuất đồ đựng thì phải thực hiện đánh giá nguy cơ bằng cách lặp lại toàn bộ hoặc một phần các thử nghiệm đánh giá tính tương hợp, phụ thuộc vào sự thay đổi.

Nút cao su được rửa sạch và có thể được tiệt khuẩn trước khi dùng.

**Tính chất**

Nút cao su có tính chất đàn hồi, trong mờ hoặc đục mờ, màu phụ thuộc vào thành phần các chất phụ gia có trong nút. Nút phải đồng nhất và không có bavia và các vật lạ ngẫu nhiên như sợi, tiểu phân lạ hay mảnh vụn cao su. Nút cao su phải không tan trong tetrahydrofuran nhưng có thể xảy ra sự trương nở thuận nghịch đáng kể.

**Định tính**

*Các chỉ tiêu định tính sau đây không nhằm mục đích định tính loại cao su được sử dụng để làm nút đồ đựng mà chỉ nhằm phân biệt giữa nút đồ đựng được làm từ cao su với nút từ cao su silicon hoặc từ các chất dẻo khác. Những phép thử định tính khác có thể được thực hiện với mục đích phát hiện sự khác biệt giữa lô sản xuất so với lô đã dùng trong phép thử tính tương hợp.*

*Một hoặc nhiều phương pháp phân tích có thể được áp dụng cho mục đích này như: Xác định tỷ trọng tương đối, tro sunfat, hàm lượng lưu huỳnh, sắc ký lớp mỏng dịch chiết, phổ hấp thụ tử ngoại của dịch chiết, phổ hấp thụ hồng ngoại của sản phẩm phân hủy bởi nhiệt hoặc đo phổ hồng ngoại bằng phản xạ toàn phần suy giảm.*

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Dùng máy quang phổ hồng ngoại chuyên dạng Fourier (FTIR). Ghi phổ bằng phản xạ toàn phần suy giảm (ATR).

Nếu cần thiết, cắt mẫu cần kiểm tra theo chiều dọc và kiểm tra mặt cắt. Đối với nút được bọc, nút hai lớp hoặc nút được bôi trơn, thực hiện phép thử cho từng phần khác nhau của nút. Không thực hiện yêu cầu này đối với dầu silicon được sử dụng để bôi trơn. Định tính dầu silicocon được thực hiện trước khi đo phổ hồng ngoại mẫu nút được kiểm tra. So sánh phổ thu được với phổ của mẫu điển hình (mẫu tham chiếu). Nếu không thể ghi phổ ATR trực tiếp trên bề mặt (với loại nút nhuộm đen bằng than), làm nóng một lượng thích hợp (1 - 2 g) mẫu nút cần kiểm tra trong ống nghiệm chịu nhiệt trên ngọn lửa để làm khô mẫu và tiếp tục đun đến khi hơi của sản phẩm nhiệt phân ngưng tụ ở gần miệng ống nghiệm. Đo phổ ATR của sản phẩm phân

hủy và so sánh phổ thu được với phổ của sản phẩm phân hủy của mẫu tham chiếu được thực hiện theo cách thức tương tự.

B. Tro toàn phần (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).

Nếu mẫu nút cần kiểm tra không cần phải tiệt trùng ẩm thì không cần làm khô ở 100 - 105 °C. Xác định hàm lượng phần trăm tro toàn phần của mẫu cần kiểm tra và so sánh với hàm lượng tro toàn phần của mẫu điển hình ( $A_0$ ). Giới hạn chỉ tiêu tro toàn phần của mẫu cần kiểm tra phải trong phạm vi qui định trong Bảng 17.5.1, phụ thuộc vào hàm lượng tro toàn phần của mẫu điển hình hoặc phải nằm trong phạm vi được qui định cho một loại cao su.

Bảng 17.5.1 - Giới hạn tro toàn phần

Hàm lượng tro toàn phần của mẫu điển hình, $A_0$ (%)	Giới hạn đối với tro toàn phần của mẫu cần kiểm tra
$A_0 \leq 5,0$	( $A_0 - 0,75$ ) đến ( $A_0 + 0,75$ )
$5,0 < A_0 \leq 10$	( $A_0 - 1,0$ ) đến ( $A_0 + 1,0$ )
$A_0 > 10$	( $A_0 - 2,0$ ) đến ( $A_0 + 2,0$ )

Sử dụng chén nung là silica hay platin được chỉ ra trong chuyên luận chung. Chén sứ cũng có thể được sử dụng. Có thể nung mẫu bằng lò vi sóng thay cho lò nung.

**Các phép thử đối với dịch chiết**

**Dung dịch S**

Lấy một số nút cao su nguyên vẹn tương ứng với diện tích bề mặt khoảng 100 cm<sup>2</sup> cho vào bình thủy tinh miệng rộng (thủy tinh loại I), thêm 200 ml nước và cân. Đậy miệng bình bằng 01 cốc thủy tinh borosilicat. Cho vào nồi hấp và gia nhiệt, đảm bảo nhiệt độ đạt được 121 °C ± 2 °C trong thời gian từ 20 min đến 30 min và duy trì ở nhiệt độ này trong 30 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng trong khoảng 30 min. Cân và bù nước để bằng khối lượng ban đầu. Lắc đều và gạn ngay lấy phần dung dịch được dung dịch S. Lắc dung dịch S trước khi thực hiện mỗi phép thử. Nếu sử dụng một bình thủy tinh (thủy tinh loại I) có nút đậy chặt thay cho bình thủy tinh miệng rộng đậy bằng cốc thủy tinh thì không cần thiết phải bù nước để được khối lượng ban đầu.

**Mẫu trắng:**

Thực hiện theo cách tương tự và trong cùng điều kiện như khi chuẩn bị mẫu thử, sử dụng 200 mL nước thay cho mẫu thử.

**Độ trong và màu sắc**

Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu của dung dịch VL<sub>5</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2). Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (với nút loại I) và hỗn dịch đối chiếu III (với nút loại II) (Phụ lục 9.2). Trong trường hợp đo độ đục thì giới hạn của nút loại I là 6 NTU và của nút loại II là 18 NTU.

**Giới hạn acid - kiềm**

Cho 20 ml dung dịch S vào bình nón, thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT<sub>1</sub>) và tiến hành chuẩn độ. Song song tiến hành với mẫu trắng. Dung dịch phải chuyển sang màu xanh lam khi thêm không quá 0,3 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD) hoặc dung dịch phải chuyển sang màu vàng khi thêm không quá 0,8 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD). Nếu sau khi thêm chỉ thị, dung dịch thu được có màu xanh lục thì đã ở trạng thái trung tính và không cần sự chuẩn độ như trên.

**Độ hấp thụ ánh sáng**

Thực hiện phép thử trong vòng 5 h sau khi chuẩn bị dung dịch S. Lọc dung dịch S qua màng lọc 0,45 µm, bỏ vài mililít dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ của dịch lọc thu được (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng 220 nm đến 360 nm. Sử dụng mẫu trắng trong mục Dung dịch S làm mẫu trắng trong phép đo. Độ hấp thụ ánh sáng không được vượt quá 0,2 (nút loại I) và 0,4 (nút loại II).

**Kim loại nặng**

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.8). Dùng dung dịch S để thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

**Chất khử**

Thực hiện phép thử trong vòng 4 h sau khi chuẩn bị dung dịch S. Lấy 20,0 ml dung dịch S, thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) và 20,0 ml dung dịch kali permanganat 0,01 N (CD). Đun sôi 3 min. Làm nguội. Thêm 1 g kali iodid (TT) và chuẩn độ ngay bằng dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CD), dùng 0,25 ml dung dịch hồ tinh bột làm chỉ thị. Tiến hành song song với 20,0 ml mẫu trắng. Chênh lệch thể tích dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CD) sử dụng cho mẫu thử và mẫu trắng không được vượt quá 3,0 ml (với nút loại I) và 7,0 ml (với nút loại II).

**Cẩn sau khi bay hơi**

Làm bay hơi trên cách thủy 50,0 ml dung dịch S đến khô, sấy cần ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cần thu được không được quá 2,0 mg (với nút loại I) và 4 mg (với nút loại II).

**Giới hạn amoni**

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.1). Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 14 ml với nước và tiến hành thử theo phương pháp A.

**Kẽm**

Không được quá 5 µg kẽm trong 1 ml dung dịch S. Xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

**Dung dịch thử:** Dùng dung dịch S. Nếu kết quả nằm ngoài phạm vi được hiệu chuẩn thì pha loãng 10,0 ml dung dịch S trong bình định mức thích hợp bằng dung dịch acid

hydrochloric 0,1 M (TT).

**Dây dung dịch chuẩn:** Chuẩn bị dây dung dịch chuẩn bằng cách pha loãng dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn (TT) với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

**Bước sóng:** 213,9 nm.

**Nguồn sáng:** Đèn cathod rỗng kẽm.

**Ngọn lửa:** Không khí - acetylen.

**Sulfid dễ bay hơi**

Cho nút (có thể cắt nếu cần) với tổng diện tích bề mặt  $20\text{ cm}^2 \pm 2\text{ cm}^2$  vào bình nón dung tích 100 ml và thêm 50 ml dung dịch acid citric monohydrat (TT) 2%. Đặt giấy thấm chì acetat lên trên miệng bình và giữ giấy bằng cách úp một cốc thủy tinh lên trên. Hấp ở  $121\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$  trong 30 min, vết màu đen hiện lên trên giấy không được đậm hơn màu của mẫu chuẩn được chuẩn bị trong cùng thời gian và điều kiện như mẫu thử bằng cách trộn đều 50 ml dung dịch acid citric monohydrat (TT) 2% và 5,0 ml dung dịch natri sulfid (TT) 0,0308 g/L mới pha.

**Phép thử Khả năng cho đâm xuyên của nút, Độ bền của nút khi đâm kim, Khả năng tự bịt kín lỗ kim đâm**

- Thực hiện trên các nút còn nguyên vẹn.
- Xử lý nút như đã mô tả ở phần chuẩn bị dung dịch S, sau đó để khô. Khi tiến hành 3 phép thử này, mỗi lần thử trên một nút dùng một kim tiêm dưới da mới; kim tiêm được bôi trơn có mũi kim vát dài (góc vát  $12^\circ \pm 2^\circ$ ) với đường kính ngoài 0,8 mm, đầu kim vuông góc với bề mặt nút, dùng lực xuyên kim qua các nút mà không xoay kim.

**Khả năng cho đâm xuyên của nút**

Cho nước theo đúng thể tích danh định vào 10 chai. Đậy chai bằng nút cần kiểm tra. Đóng nắp nhôm bên ngoài. Lực cần thiết cho mỗi lần đâm xuyên, được xác định với độ chính xác  $\pm 0,25\text{ N}$ , không lớn hơn 10 N cho mỗi nút.

**Độ bền của nút khi đâm kim**

Nút dùng cho đồ đựng thuốc tiêm dạng lỏng: Lấy 12 chai sạch. Cho vào mỗi chai một lượng nước ít hơn 4 ml so với thể tích danh định.

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  $\mu\text{m}$ . 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  $\mu\text{m}$  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 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 tiết 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.

**17.9.2 NGUYÊN LIỆU ĐỂ SẢN XUẤT ĐỒ ĐỰNG MÁU VÀ CHẾ PHẨM MÁU**

Một hoặc nhiều polymer, nếu cần có thể cho thêm phụ gia được sử dụng để chế tạo đồ đựng bằng chất dẻo dùng để lấy, bảo quản, xử lý và sử dụng máu và các chế phẩm máu. Trong điều kiện sử dụng thông thường, nguyên liệu hoặc đồ đựng làm từ các nguyên liệu này không được phóng thích ra các monomer hoặc các chất khác ở mức độ có thể gây hại cho cơ thể, hoặc gây ra những biến đổi bất thường cho máu cũng như các thành phần máu.

**1. POLY(VINYL CLORID) (PVC) HÓA DÈO DÙNG CHẾ TẠO ĐỒ ĐỰNG MÁU VÀ CÁC CHẾ PHẨM MÁU**

Nguyên liệu thuộc loại poly(vinyl clorid) hóa dẻo có chứa không ít hơn 55% poly(vinyl clorid) và các chất phụ gia, ngoài ra còn có các polymer phân tử lượng cao thu được khi polymer hóa vinyl clorid.

Nguyên liệu PVC hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu phải được nêu rõ thành phần và tỷ lệ các chất đã dùng trong chế tạo.