

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 μm . 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 μm 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.

Chế tạo

Nguyên liệu thuộc loại PVC hóa dẻo được chế tạo bằng phương pháp polymer hóa, đảm bảo dư lượng vinyl clorid phải ít hơn 1 phần triệu.

Vinyl clorid

Không được quá 1 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (head-space) (Phụ lục 5.2), dùng ether (TT) làm chuẩn nội.

Dung dịch chuẩn nội: Sử dụng microxylanh, tiêm 10 µl ether (TT) vào 20,0 ml dimethylacetamid (TT), chú ý để ngập đầu kim vào trong dung môi. Ngay trước khi dùng, pha loãng dung dịch 1000 lần bằng dimethylacetamid (TT).

Dung dịch thử: Cho 1,000 g nguyên liệu cần kiểm tra vào lọ hoặc bình thủy tinh dung tích 50 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn. Lắc, tránh để chất lỏng tiếp xúc với nút. Đặt lọ vào trong cách thủy ở (60 ± 1) °C trong 2 h.

Dung dịch gốc vinyl clorid: Chuẩn bị trong tủ hút. Cho 50,0 ml dimethylacetamid (TT) vào lọ hoặc bình thủy tinh dung tích 50 ml. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn, cân với độ chính xác tới 0,1 mg. Dùng bơm tiêm polyetylen hoặc polypropylen dung tích 50 ml, hút khí vinyl clorid (TT) vào bơm tiêm, để cho khí tiếp xúc trong khoảng 3 min, đẩy khí ra khỏi bơm tiêm và hút lại 50 ml khí vinyl clorid (TT). Lắp kim vào bơm tiêm, đẩy piston để giảm thể tích, giữ lại 25 ml khí trong bơm. Tiêm chậm 25 ml khí vinyl clorid (TT) còn lại vào lọ, lắc nhẹ và tránh để chất lỏng tiếp xúc với kim. Cân lại lọ, khối lượng tăng lên khoảng 60 mg (1 µl dung dịch thu được có chứa khoảng 1,2 µg vinyl clorid). Để yên trong 2 h. Bảo quản dung dịch gốc này trong tủ lạnh.

Dung dịch vinyl clorid chuẩn: Hỗn hợp gồm 3 thể tích dimethylacetamid (TT) và 1 thể tích dung dịch gốc vinyl clorid.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 6 lọ hoặc bình thủy tinh dung tích 50 ml, thêm vào mỗi lọ 10,0 ml dung dịch chuẩn nội. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn. Tiêm lần lượt 1 µl, 2 µl, 3 µl, 5 µl và 10 µl dung dịch vinyl clorid chuẩn vào 5 lọ. Sáu dung dịch thu được có chứa, lần lượt là 0 µg, khoảng 0,3 µg; 0,6 µg; 0,9 µg; 1,5 µg và 3 µg vinyl clorid. Lắc, tránh để chất lỏng tiếp xúc với nút. Đặt lọ vào trong cách thủy ở (60 ± 1) °C trong 2 h.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ dài 3 m, đường kính trong 3 mm được nhồi diatomit silan hóa dùng cho sắc ký khí đã tẩm dimethylstearylamid 5 % (kl/kl) và macrogol 400 5 % (kl/kl). Khí mang: Nitrogen dùng cho sắc ký khí (TT), tốc độ 30 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: cột ở 45 °C, buồng tiêm ở 100 °C và detector ở 150 °C.

Thể tích tiêm: 1 ml mẫu đã hóa hơi (head-space) của mỗi lọ.

Tính hàm lượng vinyl clorid theo đường chuẩn.

Các chất phụ gia

Một số chất phụ gia được thêm vào polymer để nguyên liệu có đặc tính cơ, hóa lý phù hợp với mục đích sử dụng. Trừ khi có qui định nào khác, giới hạn chất phụ gia tối đa được phép có trong mỗi sản phẩm như sau:

Không được quá 40 % di(2-ethylhexyl) phthalat (phụ gia chất dẻo 01).

Không được quá 1 % kẽm octanoat (kẽm 2-ethylhexanoat) (phụ gia chất dẻo 02).

Không được quá 1 % calci stearat hoặc kẽm stearat hoặc 1 % hỗn hợp của 2 chất này.

Không được quá 1 % N,N'-diacylethylendiamin (phụ gia chất dẻo 03).

Không được quá 10 % của một trong các loại dầu epoxy hóa dưới đây hoặc 10 % hỗn hợp 2 dầu này:

– Dầu đậu nành epoxy hóa (phụ gia chất dẻo 04), có hàm lượng oxy oxiran (tỷ lệ oxy trong liên kết epoxy) từ 6 % đến 8 %, và chỉ số iod không lớn hơn 6.

– Dầu hạt lanh epoxy hóa (phụ gia chất dẻo 05), có hàm lượng oxy oxiran không lớn hơn 10 % và chỉ số iod không lớn hơn 7.

Không được quá 45 % cyclohexan 1,2- acid dicarboxylic, diisononyl ester (phụ gia chất dẻo 24)

Không được quá 45 % butyryl tri-n-hexyl citrat (phụ gia chất dẻo 25)

Không được quá 45 % tris(2-ethylhexyl) trimellitat (phụ gia chất dẻo 26)

Không được quá 45 % bis(2-ethylhexyl) terephthalat (phụ gia chất dẻo 27)

Nhà cung cấp nguyên liệu phải chứng minh được thành phần và tỷ lệ các chất trong mẫu đại diện đáp ứng yêu cầu cho từng lô sản phẩm.

Máu và các chế phẩm máu có những đòi hỏi khác nhau, ví dụ như sự trao đổi khí, nhiệt độ bảo quản và những đặc tính cơ học của đồ đựng. Hơn nữa, độ ổn định và chất lượng của máu và các chế phẩm máu bảo quản trong đồ đựng có thể bị ảnh hưởng bởi các chất hóa dẻo, chất phụ gia có trong thành phần nguyên liệu đồ đựng. Để đảm bảo tính ổn định của máu và các chế phẩm máu trong quá trình sản xuất và bảo quản, các nguyên liệu làm ra đồ đựng phải được lựa chọn cẩn thận theo mục đích sử dụng.

Tính chất

Nguyên liệu dưới dạng bột, hạt không màu hoặc vàng nhạt, hoặc đã được chế tạo thành các đồ đựng hay các phiến dày mỏng khác nhau, trong mờ, có mùi nhẹ. Khi đốt có khói đen dày đặc.

Định tính

Nếu cần, có thể cắt mẫu nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh có kích thước mỗi cạnh không lớn hơn 1 cm.

Thêm 200 ml ether không có peroxyd (TT) vào 2,0 g nguyên liệu cần kiểm tra và chiết nóng với sinh hàn hồi lưu trong 8 h. Lọc để tách riêng phần B và dung dịch A.

Bốc hơi dung dịch A đến khô dưới áp suất giảm trong cách thủy ở 30 °C. Hòa tan phần B trong 10 ml toluen (dung dịch A1). Hòa tan phần B trong 60 ml ethylen clorid (TT), làm nóng trên cách thủy với sinh hàn hồi lưu. Lọc. Vừa thêm vừa lắc mạnh từng giọt dung dịch thu được vào 600 ml heptan (TT) đã đun nóng đến gần sôi. Lọc nóng để tách khối đông đặc B1 và dung dịch hữu cơ. Để nguội dịch lọc, tách tủa B2 tạo thành và lọc qua phễu thủy tinh xấp số 40 đã cân bì trước.

A. Hòa tan khối đông đặc B1 trong 30 ml tetrahydrofuran (TT), vừa lắc vừa thêm dần dần 40 ml ethanol (TT). Lọc để tách tủa B3, làm khô trong chân không với diphosphor pentoxyd (TT) ở nhiệt độ không quá 50 °C. Hòa tan vài miligam tủa B3 trong 1 ml tetrahydrofuran (TT), cho vài giọt dung dịch thu được lên phiến natri clorid, bốc hơi tới khô trong tủ sấy từ 100 °C đến 105 °C. Đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2), phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của nguyên liệu polyvinyl clorid chuẩn.

B. Đáp ứng yêu cầu phép thử Phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và 27.

Các phép thử

Nếu cần, có thể cắt mẫu nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh có kích thước mỗi cạnh không lớn hơn 1 cm.

Dung dịch S1: Cho 5,0 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình đốt. Thêm 30 ml acid sulfuric (TT) và đun nóng đến khi tạo thành khối sền sệt màu đen. Để nguội và thêm từ từ 10 ml dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT). Đun nóng nhẹ. Để nguội và thêm 1 ml dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT); Lặp lại quá trình bốc hơi và thêm dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT) cho đến khi thu được chất lỏng không màu. Bốc hơi để giảm thể tích dung dịch còn khoảng 10 ml. Để nguội và pha loãng với nước đến 50 ml.

Dung dịch S2: Cho 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat. Thêm 500 ml nước và đậy bình bằng 1 cốc thủy tinh borosilicat. Hấp trong nồi hấp ở (121 ± 2) °C trong 20 min. Để nguội và gạn lấy dung dịch. Thêm nước đến vừa đủ 500 ml.

Độ trong và màu sắc của dung dịch S2: Dung dịch S2 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm: Thêm 0,15 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) vào 100 ml dung dịch S2. Dung dịch phải chuyển thành màu xanh lam khi thêm không quá 1,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CE). Thêm 0,2 ml dung dịch methyl da cam (TT) vào 100 ml dung dịch S2. Dung

dịch phải chuyển từ màu vàng thành màu cam khi thêm không quá 1,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CE).

Độ hấp thụ: Bốc hơi 100,0 ml dung dịch S2 tới khô. Hòa tan phần B trong 5,0 ml hexan (TT). Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng từ 250 nm đến 310 nm không được lớn hơn 0,25.

Các chất khử: Tiến hành phép thử với dung dịch S2 trong vòng 4 h sau khi chuẩn bị. Thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) và 20,0 ml dung dịch kali permanganat 0,01 N (CE) vào 20 ml dung dịch S2. Đun sôi hồi lưu trong 3 min và làm nguội nhanh. Thêm 1 g kali iodid (TT) và chuẩn độ ngay với dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CE), dùng 0,25 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị.

Tiến hành chuẩn độ mẫu trắng, dùng 20 ml nước. Chênh lệch thể tích giữa hai lần chuẩn độ mẫu trắng và mẫu thử không quá 2,0 ml.

Các amin thơm bậc I: Không được quá 20 phần triệu. Thêm 6 ml nước và 4 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) vào 2,5 ml dung dịch A1 thu được khi định tính. Lắc mạnh và bỏ lớp trên. Thêm 0,4 ml dung dịch natri nitrit 1 % (TT) mới pha vào lớp nước. Trộn và để yên trong 1 min. Thêm 0,8 ml dung dịch amoni sulfamat 2,5 %, để yên trong 1 min và thêm 2 ml dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT). Sau 30 min, màu của dung dịch tạo thành không được đậm hơn màu của dung dịch chuẩn được chuẩn bị tương tự, nhưng thay lớp nước bằng hỗn hợp 1 ml dung dịch naphthylamin 0,001 % (TT) pha trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), 5 ml nước và 4 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và 27

Xác định bằng phương pháp sắc ký khí khối phổ (Phụ lục 5.2 và Phụ lục 4.5).

Dung dịch chuẩn nội S3: Dung dịch di-n-octyl phthalat (TT) 0,1 % trong tetrahydrofuran dùng cho sắc ký (TT).

Dung dịch chuẩn nội S4: Dung dịch chứa 5 µg/ml di-n-octyl phthalat (TT) trong ethanol (TT).

Dung dịch thử: Dùng 0,2 g nguyên liệu cần kiểm tra, nếu cần thiết cắt thành những mảnh nhỏ dài khoảng 0,5 cm. Hòa tan mẫu thử trong 12,5 ml dung dịch chuẩn nội S3 dùng khuấy từ polytetrafluoroethylen. Sau khoảng 20 - 30 min sẽ thu được mẫu thử hòa tan hoàn toàn. Thêm 37,5 ml ethanol (TT) bằng cách nhỏ giọt, poly(vinyl clorid) sẽ kết tủa dưới dạng bột màu trắng. Ly tâm, pha loãng 1,0 ml dịch nổi thành 50,0 ml với ethanol (TT). Nồng độ cuối cùng của chuẩn nội trong dung dịch thử là 5 µg/ml.

Các dung dịch chuẩn gốc dưới đây dùng được trong vòng 2 tuần khi bảo quản ở 4 °C.

Pha các dung dịch chuẩn gốc a, b, c, d, e: Hòa tan riêng biệt 20,0 mg chất chuẩn phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và

27 và pha loãng vừa đủ thành 20 ml với dung dịch chuẩn nội S4.

Dây đường chuẩn các dung dịch đối chiếu a₁, b₁, c₁, d₁, e₁:
 Từ các dung dịch chuẩn gốc a, b, c, d, e, pha loãng bằng dung dịch chuẩn nội S4 để tạo các dây đường chuẩn 5 nồng độ tương ứng a1 - a5, b1 - b5, c1 - c5, d1 - d5 và e1 - e5 có chứa nồng độ chất phụ gia chuẩn từ 10 - 40 µg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy dài 30 m, đường kính trong 0,25 mm được phủ poly(dimethyl) (diphenyl) siloxan có độ dày 0,25 µm.

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí (TT), tốc độ 1 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 20.

Nhiệt độ cột:

Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
0	100
0 - 3,3	100 → 200
3,3 - 20	200 → 250
20 - 22,5	250
22,5 - 23	250 → 270
23 - 25	270
25 - 25,6	270 → 320
25,6 - 30,6	320

Nhiệt độ buồng tiêm: 300 °C.

Phát hiện bằng phổ khối với các điều kiện như dưới đây, điều chỉnh cài đặt detector để đạt được yêu cầu về tính thích hợp hệ thống.

- Hệ thống khối phổ tứ cực có bộ phận ion hóa electron (70 eV).

- Nhiệt độ nguồn ion: 230 °C.

- Hệ thống tiếp nhận dữ liệu: Thực hiện chế độ quét toàn phổ (full-scan) (m/z = 40 - 350) và kiểu đo mảnh, theo dõi một ion (SIM).

- Độ trễ dung môi: 2,5 min.

- Thể tích tiêm: 1 µl.

Thông số khối phổ cho các phân mảnh kiểu SIM và thời gian lưu tương đối thu được như trong Bảng 17.9.2.1.

Thời gian lưu tương đối so với chất đối chiếu di-n-octyl phtalat (thời gian lưu khoảng 22 min): Phụ gia chất dẻo 01 = khoảng 0,80; Phụ gia chất dẻo 24 = khoảng 0,95 - 1,09; Phụ gia chất dẻo 27 = khoảng 1,02; Phụ gia chất dẻo 25 = khoảng 1,14; Phụ gia chất dẻo 26 = khoảng 1,34.

Kiểm tra tính đặc hiệu bằng cách xác định tỷ lệ giữa các ion. Các tỷ lệ ion được xác định từ diện tích pic sau khi tiêm dung dịch chuẩn. Bảng 17.9.2.2 là các giá trị tỷ lệ tham khảo.

Bảng 17.9.2.1

Chất	Ion 1 (m/z)	Ion 2 (m/z)	Ion 3 (m/z)	Thời gian lưu tương đối
Phụ gia chất dẻo 01	149	167	279	Khoảng 0,80
Phụ gia chất dẻo 24	155	127	299	Khoảng 0,95 - 1,09
Phụ gia chất dẻo 25	71	213	315	Khoảng 1,14
Phụ gia chất dẻo 26	305	193	323	Khoảng 1,34
Phụ gia chất dẻo 27	261	149	167	Khoảng 1,02
Di-n-octyl-phtalat (chuẩn nội)	149	279	167	-

Bảng 17.9.2.2

Chất	Ion 1 (m/z)	Ion 2 (m/z)	Ion 3 (m/z)	Tỷ lệ ion 2/1 (%)	Tỷ lệ ion 3/1 (%)
Phụ gia chất dẻo 01	149	167	279	50	30
Phụ gia chất dẻo 24	155	127	299	30	13
Phụ gia chất dẻo 25	71	213	315	45	20
Phụ gia chất dẻo 26	305	193	323	55	20
Phụ gia chất dẻo 27	261	149	167	130	85
Di-n-octyl-phtalat (chuẩn nội)	149	279	167	-	-

Tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải: nếu phụ gia chất dẻo 27 được thử thì độ phân giải tối thiểu phải đạt 1,5 giữa các pic của chuẩn nội và phụ gia chất dẻo 27.

Độ lặp lại: tiêm lặp lại 6 lần dung dịch đối chiếu có nồng độ nằm giữa đường chuẩn (20 µg/ml) của mỗi phụ gia chất dẻo. Độ lệch chuẩn tương đối của thời gian lưu của pic không quá 1,0 % và độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ diện tích pic giữa phụ gia chất dẻo và chuẩn nội không quá 3,0 %.

Tính kết quả: Dựa vào đường chuẩn thu được từ các dung dịch đối chiếu, tính % phụ gia chất dẻo cần kiểm tra.

Phụ gia chất dẻo 03

Rửa tủa B2 thu được trong khi định tính với ethanol (TT) qua phễu xốp thủy tinh đường kính lỗ xốp từ 16 - 40 µm đã cân bì trước. Làm khô đến khối lượng không đổi trên

phosphor pentoxyd (TT) và cân. Khối lượng của không được quá 20 mg.

Đo phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của thu được ở trên. Khi lượng của không đủ để chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa thì ghi phổ hồng ngoại bằng phản xạ toàn phần suy giảm (ATR) của của thu được đặt giữ hai phiến kính trong suốt.

Phổ hấp thụ hồng ngoại của của thu được phải phù hợp với phổ của chuẩn phụ gia chất dẻo 03.

Phụ gia chất dẻo 04 và 05

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.3).

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Toluene (TT).

Các dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch có chứa 10 mg/ml chuẩn phụ gia chất dẻo 04 và 05 trong toluen (TT).

Cách tiến hành: Chấm lên bản mỏng 0,5 ml dung dịch A1 thu được từ phép thử Định tính thành một dải kích thước 30 mm x 3 mm và 5 µl mỗi dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký đến 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Để bản mỏng tiếp xúc với hơi iod trong 5 min.

Kiểm tra sắc ký đồ và đánh dấu vùng tương ứng với phụ gia chất dẻo 04 và 05 ($R_f = 0$). Cạo lấy phần silica gel của vùng tương ứng. Tương tự cạo lấy một phần silicagel vùng ngoài không có vết gì để làm mẫu trắng. Lắc riêng hai mẫu này với 40 ml methanol (TT) trong 15 min. Lọc, tráng 2 lần, mỗi lần với 10 ml methanol (TT), gộp dịch tráng vào dịch lọc và bốc hơi tới khô. Cân lệch khối lượng của 2 cân không được quá 10 mg.

Bari

Không được quá 5 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử trong plasma argon (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Nung 1,0 g chất cần kiểm tra trong chén nung bằng silica. Cho vào cân 10 ml acid hydrochloric (TT) và bốc hơi tới khô trên cách thủy. Thêm vào cân 20 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch bari mẫu 50 phần triệu Ba (TT) trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có chứa 0,25 phần triệu bari.

Đo phổ tại bước sóng phát xạ của bari là 455,40 nm, phổ đường nền được xác định ở bước sóng 455,30 nm.

Lưu ý: Sử dụng acid hydrochloric (TT) và dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) không có bari.

Calci

Không được quá 0,07 %.

Xác định bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử trong plasma argon, (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử đã chuẩn bị để xác định bari.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch calci mẫu 400 phần

triệu Ca (TT) với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có chứa 35 phần triệu calci.

Đo phổ tại bước sóng phát xạ của calci là 315,89 nm, phổ nền được xác định ở bước sóng 315,60 nm. Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) không có calci.

Cadmi

Không được quá 0,6 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Bốc hơi 10 ml dung dịch S1 tới khô. Cho vào cân 5 ml dung dịch acid hydrochloric 1 % (tt/tt), lọc và pha loãng dịch lọc đến đủ 10,0 ml bằng cùng dung dịch acid.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch cadmi mẫu 1000 phần triệu Cd (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 1 % (tt/tt).

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 228,8 nm, dùng đèn cathod rỗng cadmi làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen để nguyên tử hóa mẫu. Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 1 % (tt/tt) không có cadmi.

Thiếc

Không được quá 20 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử trong plasma argon (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Pha loãng 10 lần dung dịch S1 với nước ngay trước khi dùng.

Dung dịch chuẩn: Lấy 2 ml dung dịch thiếc mẫu 5 phần triệu Sn (TT) cho vào bình định mức 50 ml có chứa 5 ml dung dịch acid sulfuric 20 % (tt/tt), thêm nước đến đủ 50 ml, pha ngay trước khi dùng.

Đo phổ tại bước sóng phát xạ của thiếc là 189,99 nm, phổ nền được xác định ở bước sóng 190,10 nm. Sử dụng dung dịch acid sulfuric 20 % (tt/tt) không có thiếc.

Kẽm

Không được quá 0,2 %.

Xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Pha loãng 100 lần dung dịch S1 với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch kẽm mẫu 100 phần triệu Zn (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 213,9 nm, dùng đèn cathod rỗng của kẽm làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen để nguyên tử hóa mẫu. Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) không có kẽm.

Kim loại nặng

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Thêm 0,5 ml dung dịch phenolphthalein (TT) vào 10 ml dung dịch S1, sau đó cho thêm dung dịch natri hydroxyd

40 % (TT) cho đến khi có màu hồng nhạt. Thêm nước đến đủ 25 ml. Lấy 12 ml dung dịch thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để pha dung dịch đối chiếu.

Các chất chiết được bằng nước

Không được quá 0,3 %.

Bốc hơi 50 ml dung dịch S2 đến khô trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Dùng mẫu trắng là 50 ml nước. Khối lượng cần so với mẫu trắng không được lớn hơn 7,5 mg.

Định lượng

Lấy 50,0 mg mẫu thử, tiến hành đốt trong oxygen (Phụ lục 10.19). Thêm vào bình chứa sản phẩm đốt cháy 20 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Thêm vào dung dịch thu được 2,5 ml acid nitric (TT). Chuẩn độ với dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CE), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) hoặc phương pháp thích hợp. Song song chuẩn độ mẫu trắng với cùng điều kiện.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CE) tương đương với 6,25 mg polyvinyl clorid.

Ghi chú: Phép thử với các đồ đựng vô khuẩn dùng cho máu và chế phẩm máu: xem Phụ lục 17.4 và 17.8

2. POLY(VINYL CLORID) (PVC) HÓA DÈO DÙNG LÀM BỘ DÂY TRUYỀN MÁU VÀ CÁC THÀNH PHẦN MÁU

Nguyên liệu là PVC hóa dẻo dùng làm dây truyền máu và các thành phần máu có chứa không ít hơn 55 % poly(vinyl clorid) và các chất phụ gia khác, ngoài ra còn có các polymer phân tử cao thu được khi polymer hóa vinyl clorid. Các nguyên liệu là poly(vinyl clorid) hóa dẻo dùng làm các ống của bộ dây truyền máu và các chế phẩm máu được xác định bởi bản chất và tỷ lệ các chất dùng trong chế tạo.

Chế tạo

Nguyên liệu làm poly(vinyl clorid) hóa dẻo được chế tạo bằng phương pháp polymer hóa, đảm bảo hàm lượng vinyl clorid còn lại phải ít hơn 1 phần triệu. Phương pháp sản xuất phải được thẩm định để sản phẩm đạt các phép thử sau đây.

Vinyl clorid

Không được quá 1 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp sắc ký khí pha hơi (head-space) (Phụ lục 5.2), dùng ether (TT) làm chuẩn nội.

Thực hiện tương tự như đã mô tả ở Phần 1. Poly(vinyl clorid) (PVC) hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu.

Các chất phụ gia

Một số chất phụ gia được thêm vào polymer để nguyên liệu có đặc tính cơ, hóa lý phù hợp với mục đích sử dụng.

Trừ khi có qui định nào khác, giới hạn chất phụ gia được phép tối đa có trong mỗi sản phẩm như sau:

Không được quá 40 % di(2-ethylhexyl) phthalat, (phụ gia chất dẻo 01).

Không được quá 45 % cyclohexan 1,2- acid dicarboxylic, diisononyl ester (phụ gia chất dẻo 24).

Không được quá 45 % butyryl tri-*n*-hexyl citrat (phụ gia chất dẻo 25).

Không được quá 45 % tris(2-ethylhexyl) trimellitrat (phụ gia chất dẻo 26).

Không được quá 45 % bis(2-ethylhexyl) terephthalat (phụ gia chất dẻo 27).

Nhà cung cấp nguyên liệu phải chứng minh được thành phần của mẫu thử cả về số lượng và chất lượng phù hợp cho từng lô sản phẩm.

Máu và các chế phẩm máu có những yêu cầu khác nhau, ví dụ như sự thay đổi khí, nhiệt độ bảo quản và những đặc tính cơ học của bộ dây truyền. Hơn nữa, độ ổn định và chất lượng của máu và các chế phẩm máu trong quá trình truyền dịch có thể bị ảnh hưởng của các chất hóa dẻo, chất phụ gia có trong thành phần nguyên liệu chế tạo dây truyền dịch. Để đảm bảo tính ổn định của máu và các chế phẩm máu trong quá trình truyền dịch, các nguyên liệu làm ra dây truyền dịch phải được lựa chọn cẩn thận theo mục đích sử dụng.

Tính chất

Nguyên liệu dưới dạng bột, hạt không màu hoặc vàng nhạt hoặc đã chế tạo thành các dây hoặc dạng ống rỗng, mềm nhẹ. Khi đốt có khói đen dày đặc.

Định tính

Nếu cần, có thể cắt mẫu nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh có kích thước mỗi cạnh không lớn hơn 1 cm.

A. Phương pháp phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2).

Thêm 30 ml tetrahydrofuran (TT) vào 0,5 g nguyên liệu cần kiểm tra. Đun nóng trên cách thủy trong hốt, vừa đun vừa khuấy trong 10 min. Mẫu thử tan hoàn toàn. Thêm từng giọt methanol (TT) và khuấy, có tủa tạo thành ở dạng hạt. Lọc và sấy tủa ở 60 °C. Hòa tan 50 mg tủa thu được trong 2 ml tetrahydrofuran (TT) và cho lên một lam kính mỏng. Sấy khô ở 80 °C, lấy lớp phim mỏng và cố định trên một giá thích hợp. Đo phổ hấp thụ hồng ngoại, phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ thu được của polyvinyl clorid chuẩn.

B. Đáp ứng yêu cầu của phép thử Phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và 27.

Các phép thử

Nếu cần, có thể cắt mẫu nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh có kích thước mỗi cạnh không lớn hơn 1 cm.

Dung dịch S1: Cho 5,0 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình đốt. Thêm 30 ml acid sulfuric (TT) và đun nóng đến

khi tạo thành khối sền sệt màu đen. Để nguội và thêm từ từ 10 ml dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc. Đun nóng nhẹ. Để nguội và thêm 1 ml dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc; bốc hơi và thêm tiếp dung dịch hydrogen peroxyd, làm liên tục như vậy cho đến khi thu được chất lỏng không màu. Bốc hơi để giảm thể tích còn khoảng 10 ml. Để nguội và pha loãng với nước đến 50 ml.

Dung dịch S2: Cho 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat. Thêm 500 ml nước và đầy bình bằng 1 cốc thủy tinh borosilicat. Hấp trong nồi hấp ở (121 ± 2) °C trong 20 min. Để nguội và gạn lấy dung dịch. Thêm nước vừa đủ 500 ml.

Độ trong và màu sắc dung dịch S2: Dung dịch S2 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và 27

Xác định bằng phương pháp sắc ký khí khối phổ (Phụ lục 5.2 và Phụ lục 4.5)

Tiến hành như mô tả trong phép thử Phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và 27 trong Phần 1. Polyvinyl clorid (PVC) hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu.

Bari, cadmi, thiếc, kim loại nặng: Giới hạn cho phép và phương pháp thử như qui định với Phần 1. Polyvinyl clorid (PVC) hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu.

Định lượng

Thêm 30 ml tetrahydrofuran (TT) vào 0,500 g nguyên liệu cần kiểm tra, đun nóng trên cách thủy trong tủ hốt và khuấy trong 10 min. Mẫu thử tan hoàn toàn. Thêm từng giọt 60 ml methanol (TT), vừa thêm vừa khuấy, tựa polyvinyl clorid tạo thành dưới dạng hạt. Để yên vài phút. Tiếp tục thêm methanol (TT) cho đến khi không thấy có thêm tựa. Chuyển tựa lên phễu thủy tinh xốp (số độ xốp 40) đã được sấy và cân (m_1), tráng bình và rửa tựa 3 lần với từng lượng nhỏ methanol (TT). Sấy phễu lọc đến khối lượng không đổi ở 60 °C, cân lại phễu lọc (m_2).

Ghi chú: Phép thử với bộ dây truyền máu vô khuẩn: xem Phụ lục 17.4.

17.9.8 POLYAMID-6 (PA-6) DÙNG LÀM ĐỒ ĐỰNG CHẾ PHẨM KHÔNG PHẢI THUỐC TIÊM

Định tính

Nguyên liệu cần kiểm tra: Mẫu đem thử có thể là các phần của đồ đựng mà chưa dán hoặc in nhãn, hoặc chưa bị dát mỏng. Mẫu cũng có thể là các hạt chất dẻo trong trường hợp đồ đựng được tạo ra trong cùng một qui trình kín "tạo hình - đóng thuốc - hàn kín".

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2)

Xác định phổ hấp thụ hồng ngoại của nguyên liệu cần kiểm

tra trong khoảng số sóng từ 3800 cm^{-1} đến 600 cm^{-1} . Phổ hồng ngoại của mẫu thử phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của polyamid-6 chuẩn. Sự phù hợp giữa phổ của mẫu chuẩn và mẫu thử được chấp nhận chỉ khi có các khác biệt nhỏ về phổ do thành phần tự nhiên và/hoặc do biến đổi vật lý.

B. Đo nhiệt lượng quét vi sai - DSC (Phụ lục 6.12)

Thực hiện phép thử trong môi trường khí nitrogen.

Làm nóng chế phẩm từ nhiệt độ phòng đến 250 °C với tốc độ trong khoảng từ 10 - 20 °C/min và giữ ở 250 °C trong 1 min.

Làm nguội đến nhiệt độ phòng với tốc độ cao nhất có thể (thường ở tốc độ dưới 50 °C/min) và giữ trong 1 min. Làm nóng lại tới 250 °C với tốc độ như lần đầu. Biểu đồ phân tích nhiệt vi sai của lần làm nóng lại được dùng để so sánh. So sánh biểu đồ phân tích nhiệt vi sai của chế phẩm và polyamid-6 chuẩn. Nhiệt độ tại pic của sự nóng chảy thu được từ biểu đồ nhiệt vi sai của chế phẩm không được lệch nhiều hơn 8,0 °C so với nhiệt độ từ biểu đồ nhiệt vi sai của polyamid-6 chuẩn.

Chuẩn bị các dung dịch S1, S2, S3

Dung dịch S1 (dịch chiết nước)

Lấy 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào bình thủy tinh borosilicat nút mài. Thêm 500 ml nước và đun sôi hồi lưu trong 5 h. Để nguội tới nhiệt độ phòng, lọc dịch chiết qua phễu lọc thủy tinh xốp. Chuyển dịch lọc vào bình định mức 500 ml và pha loãng tới vạch bằng nước được dung dịch S1. Sử dụng dung dịch S1 trong vòng 4 h sau khi pha.

Dung dịch S2 (dịch chiết acid)

Lấy 5 g nguyên liệu cần kiểm tra vào bình thủy tinh borosilicat nút mài. Thêm 100,0 ml acid hydrochloric 0,1 M (TT) đun sôi hồi lưu trong 1 h và khuấy liên tục. Để nguội và cho các chất rắn lắng xuống, gạn phần dung dịch phía trên vào bình định mức 100,0 ml, pha loãng tới vạch bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) được dung dịch S2.

Dung dịch S3 (dịch chiết phenol)

Hòa tan 1,0 g nguyên liệu cần kiểm tra trong 50,0 ml phenol (TT) bằng cách đun nóng ở 50 °C trong 4 h và khuấy liên tục, thu được dung dịch S3. Chuẩn bị một mẫu trắng.

Độ hấp thụ ánh sáng

Đo hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S1 trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 340 nm.

Độ hấp thụ không được quá 0,25.

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 100 ml dung dịch S1 thêm 0,15 ml dung dịch xanh bromothylmol (TT1). Dung dịch thu được phải chuyển sang màu xanh lam khi thêm không quá 1,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD). Lấy 100 ml dung dịch S1, thêm 0,2 ml dung dịch da cam methyl (TT). Dung dịch thu được phải chuyển từ màu vàng sang da cam khi thêm