

PHỤ LỤC 16

16.1 CÁC PHƯƠNG PHÁP TIỆT KHUẨN

Một sản phẩm được coi là vô khuẩn nếu nó hoàn toàn không chứa bất kỳ vi sinh vật sống nào. Phương pháp tiệt khuẩn là phương pháp làm cho một sản phẩm trở thành vô khuẩn. Do không thể đảm bảo độ vô khuẩn của sản phẩm bằng cách thử vô khuẩn, nên độ vô khuẩn của sản phẩm chỉ có thể đảm bảo bằng cách áp dụng một qui trình sản xuất đã được thẩm định thích hợp. Đối với mỗi qui trình tiệt khuẩn đã chọn phải tiến hành khảo sát để đảm bảo hiệu quả tiệt khuẩn và tính toàn vẹn của sản phẩm, bao gồm cả vật chứa và bao gói bên ngoài, trước khi áp dụng vào thực tế. Trong quá trình sản xuất phải tuân thủ đúng qui trình tiệt khuẩn đã thẩm định. Nếu có thay đổi lớn trong qui trình tiệt khuẩn, bao gồm cả sự thay đổi kích cỡ lô, phải tái thẩm định qui trình. Trong khi xây dựng qui trình sản xuất thuốc vô khuẩn phải tuân theo các nguyên tắc thực hành tốt sản xuất GMP, cụ thể là:

Sử dụng công nhân lành nghề đã trải qua quá trình huấn luyện thích hợp;

Thiết kế nhà xưởng phù hợp;

Thiết kế máy móc, thiết bị sản xuất sao cho dễ vệ sinh và tiệt khuẩn;

Áp dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp nhằm làm giảm số lượng vi sinh vật trong sản phẩm trước khi tiệt khuẩn;

Thẩm định qui trình sản xuất cho tất cả các công đoạn trong dây chuyền sản xuất có nguy cơ nhiễm khuẩn;

Thiết lập và thực thi chương trình giám sát chất lượng môi trường sản xuất và các qui trình kiểm tra trong quá trình sản xuất.

Các phương pháp mô tả dưới đây chủ yếu dùng để diệt hoặc loại bỏ vi khuẩn, nấm men và nấm mốc ra khỏi sản phẩm cần tiệt khuẩn. Đối với các sản phẩm sinh học có nguồn gốc từ người hay động vật, trong quá trình thẩm định phải chứng minh khả năng loại bỏ hay làm bất hoạt virus của qui trình tiệt khuẩn.

Nếu có thể, nên ưu tiên chọn phương pháp tiệt khuẩn thành phẩm. Nếu không thể tiệt khuẩn thành phẩm được, có thể loại vi khuẩn bằng phương pháp lọc qua màng lọc giữ lại vi khuẩn hay phương pháp sản xuất vô khuẩn. Trong mọi trường hợp, vật chứa và nút đậy phải có khả năng duy trì được tính vô khuẩn của sản phẩm cho đến khi hết hạn dùng.

Mức bảo đảm vô khuẩn

Sự khử khuẩn bằng tác nhân vật lý và hóa học tuân theo qui luật số mũ, do đó luôn luôn có khả năng còn vi sinh vật sống tồn tại trong sản phẩm sau khi tiệt khuẩn với một xác suất thống kê nhất định. Mức bảo đảm vô khuẩn SAL (sterility assurance level) của một qui trình tiệt khuẩn đã cho là xác

suất tồn tại một đơn vị đóng gói không vô khuẩn trong toàn bộ lô sản phẩm sau khi tiệt khuẩn bằng qui trình đó. Ví dụ:

$SAL = 10^{-6}$ có nghĩa là có khả năng có không nhiều hơn một vi sinh vật sống trong 1×10^6 đơn vị đóng gói của sản phẩm đã tiệt khuẩn. Đối với một qui trình tiệt khuẩn đã cho, SAL phụ thuộc số lượng vi sinh vật có trong sản phẩm trước khi tiệt khuẩn, sức đề kháng của nó với tác nhân tiệt khuẩn và môi trường trong đó vi sinh vật tồn tại trong quá trình xử lý. Khi có thể, sử dụng mức bảo đảm vô khuẩn SAL để đánh giá hiệu quả tiệt khuẩn của các phương pháp mô tả trong chuyên luận này. SAL của mỗi qui trình tiệt khuẩn được thiết lập trong khi thẩm định qui trình.

Phương pháp và điều kiện tiệt khuẩn

Tiến hành tiệt khuẩn theo một trong các phương pháp giới thiệu dưới đây. Có thể cải tiến hoặc kết hợp các phương pháp đã giới thiệu, tuy nhiên phải tiến hành thẩm định phương pháp đã cải tiến để bảo đảm hiệu quả tiệt khuẩn của phương pháp cũng như để đảm bảo tính toàn vẹn của sản phẩm cần tiệt khuẩn, bao gồm cả bao bì sản phẩm. Đối với mọi phương pháp tiệt khuẩn, phải theo dõi các thông số vận hành quan trọng trong suốt quá trình tiệt khuẩn của mỗi lô sản phẩm nhằm đảm bảo các thông số đo được phù hợp với các thông số kỹ thuật đã thiết lập trước đó trong quá trình thẩm định phương pháp, kể cả trường hợp tiệt khuẩn trong điều kiện chuẩn.

Phương pháp tiệt khuẩn thành phẩm

Đối với phương pháp tiệt khuẩn thành phẩm, điểm quan trọng cần phải chú ý là sự phân bố không đồng đều của tác nhân tiệt khuẩn trong buồng tiệt khuẩn. Phải xác định được vị trí trong buồng tiệt khuẩn mà tác nhân tiệt khuẩn khó đến nhất (ví dụ vị trí có nhiệt độ thấp nhất trong nồi hấp) để bố trí sắp xếp sản phẩm có kiểu dáng và kích thước bao bì khác nhau.

Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm

Phương pháp tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm được tiến hành trong một thiết bị chuyên dùng gọi là nồi hấp, tác nhân tiệt khuẩn là hơi nước bão hòa dưới áp suất cao. Đây là phương pháp ưu tiên chọn lựa, khi có thể, nhất là đối với các dung dịch nước. Điều kiện chuẩn của phương pháp tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm là đun nóng ở 121°C trong ít nhất 15 min đối với các thành phẩm là dung dịch nước. Có thể tiến hành tiệt khuẩn ở điều kiện nhiệt độ và thời gian khác với điều kiện chuẩn nếu chứng minh được hiệu quả của chế độ tiệt khuẩn đã chọn. Phải khống chế số lượng vi sinh vật trong sản phẩm trước khi tiệt khuẩn bằng cách áp dụng qui trình sản xuất và các biện pháp phòng ngừa thích hợp để đạt được mức bảo đảm vô khuẩn SAL là 10^{-6} hay nhỏ hơn.

Trong quá trình tiệt khuẩn, phải theo dõi và ghi chép lại nhiệt độ và áp suất bên trong nồi hấp. Nhiệt độ thường được theo dõi bằng các đầu dò nhiệt đặt ở phần ngội nhất của nồi hấp. Thông số vận hành của mỗi chu trình tiệt khuẩn được ghi lại dưới dạng biểu đồ nhiệt độ - thời gian, hay bằng một cách thích hợp khác.

Khi đánh giá hiệu quả của quá trình tiệt khuẩn bằng phương pháp sinh học, dùng chỉ thị sinh học thích hợp theo Phụ lục 16.2 Chỉ thị sinh học dùng cho tiệt khuẩn.

Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô

Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô được thực hiện trong tủ sấy có gắn thiết bị đối lưu không khí để đảm bảo sự phân phối nhiệt đồng đều trong toàn bộ khoang tiệt khuẩn. Điều kiện chuẩn của phương pháp tiệt khuẩn bằng nhiệt khô là sấy ở nhiệt độ tối thiểu 160 °C trong ít nhất 2 h. Có thể tiến hành tiệt khuẩn ở điều kiện nhiệt độ và thời gian khác với điều kiện chuẩn nếu chứng minh được hiệu quả của chế độ tiệt khuẩn đã chọn. Phải không chế số lượng vi sinh vật trong sản phẩm trước khi tiệt khuẩn bằng cách áp dụng qui trình sản xuất và các biện pháp phòng ngừa thích hợp để đạt được mức bảo đảm vô khuẩn SAL là 10^{-6} hay nhỏ hơn. Trong quá trình tiệt khuẩn phải tiến hành theo dõi nhiệt độ bên trong tủ sấy. Nhiệt độ thường được đo bằng các đầu dò nhiệt đặt ở phần ngội nhất của tủ sấy. Phải ghi chép và lưu trữ thông số nhiệt độ của mỗi chu trình tiệt khuẩn.

Khi đánh giá hiệu quả của quá trình tiệt khuẩn bằng phương pháp sinh học, dùng chỉ thị sinh học thích hợp theo Phụ lục 16.2 Chỉ thị sinh học dùng cho tiệt khuẩn.

Tiệt khuẩn và khử chất gây sốt các dụng cụ thủy tinh thường tiến hành ở nhiệt độ cao hơn 220 °C. Trong trường hợp này, có thể thay chỉ thị sinh học bằng nội độc tố vi khuẩn bền nhiệt. Để kiểm tra quá trình tiệt khuẩn, cấy một hay nhiều vật liệu cần tiệt khuẩn với ít nhất 1000 đơn vị nội độc tố vi khuẩn. Lượng nội độc tố còn lại sau khi sấy tiệt khuẩn phải không được nhiều hơn 1/1000 so với lượng nội độc tố ban đầu (xem Phụ lục 13.2. Phép thử nội độc tố vi khuẩn).

Tiệt khuẩn bằng bức xạ ion hóa

Phương pháp này được tiến hành bằng cách cho sản phẩm trong bao bì cuối tiếp xúc với bức xạ ion hóa. Hai nguồn bức xạ ion hóa thường dùng là: tia γ phát ra từ nguồn phóng xạ thích hợp (ví dụ đồng vị phóng xạ Cobalt 60), và chùm electron năng lượng cao được gia tốc bởi máy gia tốc electron.

Đối với phương pháp tiệt khuẩn bằng bức xạ ion hóa, liều hấp thụ chuẩn là 25 kGy. Có thể tiến hành tiệt khuẩn với liều hấp thụ khác với liều hấp thụ chuẩn nếu chứng minh được hiệu quả của chế độ tiệt khuẩn đã chọn. Phải không chế số lượng vi sinh vật trong sản phẩm trước khi tiệt khuẩn bằng cách áp dụng qui trình sản xuất và các biện pháp phòng ngừa thích hợp để đạt được mức bảo đảm vô khuẩn SAL là 10^{-6} hay nhỏ hơn.

Trong quá trình tiệt khuẩn phải định kỳ đo bức xạ hấp thụ bởi sản phẩm cần tiệt khuẩn bằng thiết bị đo liều thích hợp. Thiết bị đo liều phải được hiệu chỉnh với nguồn bức xạ chuẩn ít nhất mỗi năm một lần.

Khi đánh giá hiệu quả của quá trình tiệt khuẩn bằng phương pháp sinh học, dùng chỉ thị sinh học thích hợp theo Phụ lục 16.2. Chỉ thị sinh học dùng cho tiệt khuẩn.

Tiệt khuẩn bằng chất khí

Chất khí thường dùng trong phương pháp này là ethylen oxyd. Đây là loại khí dễ cháy, có khả năng gây đột biến

và có thể để lại vết chất độc trong vật liệu đem tiệt khuẩn, do đó chỉ nên chọn phương pháp này khi không thể chọn phương pháp nào khác. Phải có biện pháp thích hợp để bảo đảm sự thẩm thấu của khí và hơi ẩm vào bên trong vật liệu cần tiệt khuẩn cũng như làm giảm lượng ethylen oxyd hoặc sản phẩm phân hủy của nó trong sản phẩm đã tiệt khuẩn xuống dưới mức có thể gây nguy hiểm khi sử dụng sản phẩm.

Khi có thể, nên theo dõi và ghi chép nồng độ khí, độ ẩm tương đối, nhiệt độ và thời gian tiệt khuẩn của mỗi lô tiệt khuẩn.

Đánh giá hiệu quả của mỗi lô tiệt khuẩn bằng chỉ thị sinh học thích hợp (xem Phụ lục 16.2 Chỉ thị sinh học dùng cho tiệt khuẩn).

Tiệt khuẩn bằng phương pháp lọc

Phương pháp lọc thường được dùng để tiệt khuẩn các dung dịch kém bền nhiệt, không thể tiệt khuẩn trong bao bì cuối. Nguyên tắc của phương pháp là dẫn dung dịch cần tiệt khuẩn qua vật liệu lọc có khả năng giữ vi khuẩn. Vật liệu lọc thường dùng là các màng lọc có kích thước lỗ lọc 0,22 μm hay nhỏ hơn, có khả năng giữ lại 100 % vi khuẩn *Pseudomonas diminuta* (ATCC 19146, NCIMB 11091, CIP 103020) trong điều kiện thí nghiệm thích hợp. Kiểm tra khả năng giữ khuẩn của màng lọc bằng cách lọc qua màng lọc một hỗn dịch vi khuẩn *Pseudomonas diminuta* trong môi trường nuôi cấy tryptone soya broth, hay môi trường dinh dưỡng tương đương, có nồng độ thích hợp sao cho mỗi cm^2 bề mặt màng lọc có ít nhất 10^7 CFU và tốc độ lọc lớn hơn 30 Psi. Ủ dịch lọc ở 32 °C trong điều kiện hiếu khí, phải không được có vi khuẩn phát triển.

Qui trình sản xuất và môi trường sản xuất các sản phẩm tiệt khuẩn bằng phương pháp lọc phải được thiết kế thích hợp để giảm thiểu tối đa sự nhiễm khuẩn. Phải thường xuyên kiểm tra chất lượng môi trường sản xuất bằng một chương trình giám sát chất lượng môi trường đã được thẩm định. Các máy móc, thiết bị, vật chứa và nắp đậy phải được tiệt khuẩn trước khi sử dụng bằng phương pháp thích hợp. Vị trí lọc tiệt khuẩn nên bố trí càng gần nơi đóng ống càng tốt và thời điểm tiệt khuẩn nên bố trí càng gần thời điểm đóng ống càng tốt. Tất cả các thao tác sau khi lọc tiệt khuẩn phải thực hiện trong điều kiện vô khuẩn.

Cần có biện pháp thích hợp để tránh sự hấp thụ hoạt chất trên màng lọc, cũng như để tránh sự thôi tạp chất từ màng lọc vào dịch lọc.

Trước khi lọc phải kiểm tra để đảm bảo màng lọc không bị rách trong quá trình lắp ráp và tiệt khuẩn hệ thống lọc, sau khi lọc xong cũng phải kiểm tra tính toàn vẹn của màng lọc bằng phương pháp thích hợp, ví dụ phương pháp đo áp suất điểm sủi bọt (bubble-point test) hay phương pháp đo chênh áp suất trước và sau khi qua màng lọc (pressure hold test).

Vi hiệu quả của quá trình lọc tiệt khuẩn phụ thuộc vào số lượng vi sinh vật trong sản phẩm trước khi lọc nên nếu không thể làm giảm số lượng vi sinh vật bằng phương pháp khác, nên lọc trước dung dịch cần tiệt khuẩn qua tiền lọc có khả năng giữ vi khuẩn.

Sản xuất vô khuẩn

Trong quá trình sản xuất vô khuẩn, sản phẩm chờ đóng gói, vật chứa rỗng và nắp đậy được tiệt khuẩn riêng rẽ sau đó kết hợp với nhau trong điều kiện vô khuẩn để thu được sản phẩm cuối. Bởi vì sản phẩm đã đóng gói không được tiệt khuẩn bổ sung bằng bất kỳ phương pháp nào khác nên quá trình sản xuất phải tiến hành trong điều kiện môi trường có chất lượng rất cao. Trước khi phối hợp, mỗi thành phần của sản phẩm cuối phải được tiệt khuẩn riêng bằng phương pháp thích hợp, ví dụ bằng nhiệt khô với vật chứa bằng thủy tinh, bằng nhiệt ẩm với nắp đậy bằng nhựa và bằng phương pháp lọc đối với các dung dịch. Để duy trì tính vô khuẩn của mỗi thành phần trong quá trình sản xuất phải chú ý đến các yếu tố sau:

Môi trường sản xuất;

Con người;

Các bề mặt tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm hời;

Quy trình tiệt khuẩn các vật liệu bao gói và quy trình vận chuyển chúng vào khu vực đóng gói;

Thời gian lưu trữ tối đa của sản phẩm chờ đóng gói trước khi đóng vào bao bì cuối.

Để đảm bảo tính vô khuẩn của thành phẩm, cả quy trình tiệt khuẩn và quy trình đóng gói đều phải được thẩm định bằng phương pháp thích hợp trước khi áp dụng trong thực tế. Thẩm định quy trình đóng gói phải bao gồm thử nghiệm dùng môi trường dinh dưỡng nuôi cấy vi sinh vật thay cho sản phẩm thật (media fill test). Phải lấy mẫu để kiểm tra độ vô khuẩn tất cả các lô của bất kỳ sản phẩm nào được tiệt khuẩn bằng phương pháp lọc và/hoặc sản xuất vô khuẩn trước khi xuất xưởng (Xem Phụ lục 13.7 Thử vô khuẩn để biết thêm chi tiết).

16.2 CHỈ THỊ SINH HỌC DÙNG CHO TIỆT KHUẨN

Chỉ thị sinh học dùng cho tiệt khuẩn là những chế phẩm sinh học đã tiêu chuẩn hóa, được sản xuất từ các vi sinh vật chọn lọc, dùng để đánh giá hiệu quả của các quy trình tiệt khuẩn. Chỉ thị sinh học thường được sản xuất bằng cách cấy một lượng bào tử vi sinh vật chỉ thị lên vật mang trợ, ví dụ bằng giấy lọc, bản mỏng thủy tinh hay ống plastic, sau đó đóng gói vật mang đã cấy khuẩn vào bao bì thích hợp nhằm bảo vệ sản phẩm tránh bị biến chất và tạp nhiễm. Vật liệu dùng làm bao gói phải bền, không bị phân hủy trong quá trình tiệt khuẩn, nhưng phải cho tác nhân tiệt khuẩn thấm vào bên trong để tiếp xúc với vi khuẩn. Hỗn dịch bào tử vi khuẩn đóng trong ống thủy tinh kín cũng có thể được dùng làm chỉ thị sinh học.

Đối với các chế phẩm lỏng, có thể cấy trực tiếp bào tử vi khuẩn chỉ thị vào một số đơn vị đóng gói đại diện của sản phẩm cần tiệt khuẩn hay vào chất lỏng có thành phần gần giống sản phẩm, nếu không thể cấy trực tiếp vào sản phẩm thật. Trong trường hợp này, phải có biện pháp kiểm tra thích hợp để đảm bảo bản thân chế phẩm hay sản phẩm giả đều không có khả năng ức chế vi khuẩn chỉ thị.

Các thông tin bắt buộc phải cung cấp kèm theo mỗi chỉ thị sinh học bao gồm: tên loài vi khuẩn dùng làm vi sinh vật đối chiếu, số định danh loài của bảo tàng giống gốc, số lượng bào tử sống trên mỗi vật mang, hạn dùng và trị số D. Trị số D là tham số tiệt khuẩn (khoảng thời gian hoặc liều hấp thụ) cần để làm giảm lượng bào tử sống xuống còn 10 % so với lượng ban đầu. Chỉ thị sinh học có thể gồm hai hay nhiều loài vi khuẩn trên một vật mang, nhưng không được lẫn tạp khuẩn. Ngoài ra, trên nhãn chỉ thị sinh học phải cung cấp thông tin về môi trường nuôi cấy và điều kiện ủ.

Để kiểm tra một qui trình tiệt khuẩn, đặt chỉ thị sinh học tại vị trí được giả định, hoặc đã được xác định trước bằng phương pháp vật lý thích hợp khi có thể, là nơi mà tác nhân tiệt khuẩn khó luân chuyển đến nhất trong buồng tiệt khuẩn. Sau khi cho tiếp xúc với tác nhân tiệt khuẩn, chuyển vật mang vào trong môi trường dinh dưỡng thích hợp trong điều kiện vô khuẩn và đem ủ. Đối với chỉ thị sinh học đóng trong ống thủy tinh kín có chứa sẵn môi trường dinh dưỡng thì đem ủ ngay.

Các vi khuẩn chỉ thị được chọn lựa theo nguyên tắc:

a) Sức đề kháng của vi khuẩn chỉ thị đối với phương pháp tiệt khuẩn đã cho phải lớn hơn sức đề kháng của tất cả các vi khuẩn gây bệnh và các vi khuẩn có khả năng nhiễm vào sản phẩm cần tiệt khuẩn;

b) Không gây bệnh;

c) Dễ nuôi cấy.

Sau khi ủ, nếu quan sát thấy vi khuẩn chỉ thị phát triển, chứng tỏ qui trình tiệt khuẩn đã sử dụng không đạt yêu cầu.

Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm

Chỉ thị sinh học được dùng để thẩm định qui trình tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm là bào tử của vi khuẩn *Bacillus stearothermophilus* (ví dụ: ATCC 7953, NCTC 10007, NCIMB 8157, hay CIP 52.81). Số lượng bào tử sống trên mỗi vật mang phải từ 5×10^5 trở lên. Trị số D ở $121^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ (ký hiệu D_{121}) phải lớn hơn 1,5 min. Phải kiểm tra để bảo đảm ở chế độ tiệt khuẩn ở $121^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ trong 6 min chỉ thị sinh học vẫn còn vi khuẩn sống, nhưng bị diệt hoàn toàn ở chế độ tiệt khuẩn $121^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ trong 15 min.

Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô

Chỉ thị sinh học được dùng để thẩm định qui trình tiệt khuẩn bằng nhiệt khô là bào tử của vi khuẩn *Bacillus subtilis* (ví dụ: var. *niger* ATCC 9372, NCIMB 8058, CIP 77.18). Số lượng bào tử sống trên mỗi vật mang không được ít hơn 1×10^5 và trị số D ở 160°C phải từ 1 min đến 3 min. Trong trường hợp tiệt khuẩn ở nhiệt độ cao hơn 220°C , ví dụ tiệt khuẩn và khử chất gây sốt các dụng cụ thủy tinh, có thể dùng nội độc tố vi khuẩn bền nhiệt thay cho bào tử vi khuẩn (xem Phụ lục 16.1. Các phương pháp tiệt khuẩn để biết thêm chi tiết).

Tiệt khuẩn bằng bức xạ ion hóa

Chỉ thị sinh học có thể được sử dụng để kiểm tra mỗi lô tiệt khuẩn trong điều kiện sản xuất bình thường như

một biện pháp bổ sung để thẩm định phương pháp tiệt khuẩn bằng bức xạ ion hóa. Thường dùng bào tử của vi khuẩn *Bacillus pumilus* (ví dụ: ATCC 27.142, NCTC 10327, NCIMB 10692, CIP 77.25). Số lượng bào tử sống trên mỗi vật mang không được ít hơn 1×10^7 . Trị số D không được nhỏ hơn 1,9 kGy. Phải kiểm tra để bảo đảm không còn vi khuẩn sống sau khi cho chỉ thị sinh học tiếp xúc với bức xạ ion hóa ở liều hấp thu 25 kGy (liều hấp thu tối thiểu).

Tiệt khuẩn bằng chất khí

Chỉ thị sinh học được sử dụng trong tất cả các qui trình tiệt khuẩn bằng chất khí, cả trong thẩm định hiệu quả tiệt khuẩn của qui trình lẫn trong điều kiện vận hành bình thường. Với tác nhân tiệt khuẩn là ethylen oxyd, thường dùng bào tử của vi khuẩn *Bacillus subtilis* (ví dụ: var. *niger* ATCC 9372, NCIMB 8058, CIP 77.18). Số lượng bào tử sống trên mỗi vật mang không được ít hơn 5×10^5 . Trị số D phải lớn hơn 2,5 min khi tiến hành tiệt khuẩn ở 54 °C, độ ẩm tương đối là 60 % và nồng độ ethylen oxyd trong khí mang là 600 mg/l. Phải kiểm tra để bảo đảm không còn vi khuẩn sống sau khi xử lý chỉ thị sinh học trong 60 min ở điều kiện nêu trên, nhưng phải còn vi khuẩn sống khi xử lý trong 15 min ở 30 °C (30 °C, độ ẩm tương đối là 60 %, 600 mg/l). Để kiểm tra khả năng sức đề kháng của bào tử với tác nhân tiệt khuẩn khi thiếu độ ẩm, cho chỉ thị sinh học tiếp xúc với ethylen oxyd nồng độ 600 mg/l ở nhiệt độ 54 °C trong 60 min không có độ ẩm, phải còn vi khuẩn sống.

PHỤ LỤC 17

ĐỒ ĐỰNG CẤP 1 DÙNG CHO CHẾ PHẨM DƯỢC

Đồ đựng dùng cho chế phẩm dược hay bao bì đựng thuốc là phần gắn bó hữu cơ với cấu trúc của dạng bào chế vì chúng giữ thuốc ở liều lượng mong muốn và đảm bảo cho thuốc ổn định chất lượng ở nhiều chỉ tiêu liên quan. Mặt trong của đồ đựng thuốc (bao bì cấp 1) do tiếp xúc trực tiếp với thuốc nên phải được chọn lựa cẩn thận để khi dùng không ảnh hưởng tới bản chất, độ ổn định của thuốc trong quá trình chứa đựng, vận chuyển, bảo quản dù chỉ là thời gian ngắn. Việc làm kín như hàn ống thủy tinh hay nút, nắp và xi sập kín cũng là một phần của đồ đựng cấp 1. Chuyên luận này cung cấp những thông tin cần thiết và những tiêu chuẩn cần đáp ứng đối với những nguyên liệu chính như thủy tinh và chất dẻo dùng để chế tạo đồ đựng thuốc cấp 1.

17.1 ĐỒ ĐỰNG BẰNG THỦY TINH DÙNG CHO CHẾ PHẨM DƯỢC

Đồ đựng bằng thủy tinh dùng cho chế phẩm dược là vật dụng mà mặt trong của chúng tiếp xúc trực tiếp với thuốc, nên tùy vào bản chất của thuốc mà chọn loại thủy tinh thích hợp để chế tạo đồ đựng. Trước khi đóng thuốc, đồ đựng phải được xử lý đạt độ sạch theo yêu cầu của từng dạng thuốc như giới hạn hạt bụi và vi sinh vật...

Đồ đựng thủy tinh có thể là đồng chất như ống tiêm, nhưng với chai lọ thì phải có nắp, nút thích hợp bằng thủy tinh hoặc vật liệu khác, như cao su, chất dẻo... Nhóm đồ đựng chế tạo từ thủy tinh có nhiều loại như: Chai, lọ, ống, bơm tiêm...

Chai, lọ đựng thuốc

Chai, lọ đựng thuốc là loại đồ đựng có thành tương đối dày và được đóng kín bằng một loại nắp, nút và các phụ tùng thích hợp. Nút có thể là thủy tinh, cao su hoặc chất dẻo. Những chất đựng ở trong chai, lọ có thể được lấy ra dùng một lần (bao bì đơn liều) hoặc nhiều lần (đồ đựng đa liều). Chai, lọ có thể in, khắc vạch đánh dấu thể tích. Riêng với chai đựng thuốc tiêm truyền và các chế phẩm tương tự phải khắc vạch đánh dấu thể tích từ 2 hướng lên xuống theo chiều cao của chai.

Chai, lọ đựng thuốc tiêm phải dùng loại thủy tinh trung tính phù hợp, trong suốt, không màu hoặc trường hợp thủy tinh có xử lý đặc biệt có thể làm thủy tinh hơi mờ nhưng vẫn phải giữ mức trong suốt đủ để quan sát thuốc đựng bên trong.

Chai, lọ bằng thủy tinh để đựng thuốc đặc biệt như khí dung ở áp suất cao phải được chế tạo đặc biệt để chịu áp lực cao của khí đẩy và an toàn như độ dày hoặc bao bọc chai, lọ bằng nhựa.

Chai, lọ đựng máu và những chế phẩm của máu

Là những đồ đựng hình trụ, có thành dày thích hợp đáp ứng yêu cầu về độ bền trong điều kiện sử dụng, có dung tích khác nhau và là những thủy tinh trung tính, trong và không màu.

Ống tiêm rỗng

Là ống có thành mỏng, đầu và miệng ống có thể thuôn nhỏ hoặc có bông miệng loe, miệng ống dễ hở và được hàn kín sau khi đã đóng đủ thuốc.

Thuốc ở trong ống thường chỉ lấy ra dùng một lần.

Ống đựng thuốc tiêm phải dùng loại thủy tinh trung tính phù hợp.

Cũng có thể sản xuất ống tiêm rỗng đạt độ sạch theo yêu cầu và hàn kín. Khi đóng thuốc, ống được đưa vào máy tự động đốt cắt làm hở miệng ống, đóng thuốc và hàn kín.

Bơm tiêm đựng thuốc bằng thủy tinh

Bơm tiêm bằng thủy tinh để đựng thuốc có thể gập trong thực tế, theo đồ thuốc được đóng trong bơm tiêm và cung cấp đi liền với kim tiêm và phụ tùng khác. Đó là loại đồ đựng đặc biệt dùng cho một số loại thuốc tiêm phân liều, thường ở dạng lỏng và được đóng gói kín, vô trùng và dùng một lần.

Chất lượng của thủy tinh

Thủy tinh là muối silicat như natri silicat, calci silicat... chế tạo bằng cách nấu chảy hỗn hợp của silic oxyd (SiO_2) và các chất phụ gia. Thủy tinh thường trong suốt, không màu. Thủy tinh màu là có thêm một lượng nhỏ oxyd kim loại mà sự lựa chọn tùy thuộc vào sự hấp thụ quang phổ người ta mong muốn.

Thủy tinh trung tính chứa một lượng đáng kể bor oxyd, nhôm oxyd thay cho một phần oxyd kim loại kiềm. Do thành phần khác biệt của chúng nên thủy tinh trung tính có độ bền với nhiệt cao và độ bền với nước rất cao.

Thủy tinh kiềm chứa oxyd kim loại kiềm, chủ yếu là natri oxyd và oxyd kim loại kiềm thổ, chủ yếu là calci oxyd. Với những thành phần như vậy nên thủy tinh kiềm có độ bền với nước vừa phải.

Độ bền hoá học của đồ đựng thủy tinh đối với thuốc được biểu thị bằng độ bền với nước trong những điều kiện quy định của thử nghiệm. Khi tiếp xúc với nước, thủy tinh có thể giải phóng, hòa tan những chất gốc kim loại từ cấu trúc phân tử của thủy tinh nhất là ion natri và ion kim loại kiềm, kiềm thổ tạo ra dịch có tính kiềm ít hoặc nhiều. Định lượng độ kiềm này có thể đánh giá được độ bền với nước của thủy tinh, qua đó phân loại và chọn loại đồ đựng thủy tinh phù hợp với dạng thuốc. Khi thử nghiệm bằng cách cho nước tiếp xúc với mặt trong của đồ đựng thủy tinh trong điều kiện quy định, sau đó định lượng độ kiềm của dịch, kết quả này gọi là độ kiềm hay độ bền bề mặt của đồ đựng thủy tinh. Khi thử nghiệm bằng cách đập vỡ bao bì thủy tinh rồi lấy lượng chính xác, tán bột và cho tiếp xúc với nước trong điều kiện quy định, sau đó định lượng độ kiềm của dịch thu được, kết quả này gọi là độ kiềm hay độ bền tổng cộng của vật liệu làm đồ đựng thủy tinh.

Chuyên luận này quy định đánh giá độ bền bề mặt với nước của đồ đựng thủy tinh và được tiến hành bằng chuẩn độ kiềm giải phóng ra trong điều kiện xác định. Tùy theo độ bền bề mặt với nước mà đồ đựng thủy tinh được phân loại theo các cấp như sau:

Đồ đựng thủy tinh cấp I: Là thủy tinh trung tính có độ bền với nước cao do thành phần hóa học của thủy tinh.

Đồ đựng thủy tinh cấp II: Thường là thủy tinh kiềm đã xử lý bề mặt thích hợp nên có độ bền với nước khá cao.

Đồ đựng thủy tinh cấp III: Thường là thủy tinh kiềm, chỉ có độ bền với nước vừa phải.

Đồ đựng thủy tinh cấp IV: Thường là thủy tinh kiềm, có độ bền với nước ở mức thấp.

Nhà sản xuất thuốc phải chịu trách nhiệm chọn những đồ đựng thích hợp cho từng loại thuốc khác nhau.

Đồ đựng thủy tinh cấp I nói chung thích hợp với tất cả những chế phẩm tiêm, máu và những sản phẩm của máu.

Đồ đựng thủy tinh cấp II nói chung thích hợp cho những chế phẩm có tính acid hay trung tính dùng để tiêm.

Đồ đựng thủy tinh cấp III nói chung thích hợp cho những chế phẩm không có nước hay thuốc trong dung môi dầu dùng để tiêm, những bột dùng để tiêm và những chế phẩm dùng ngoài đường tiêm.

Đồ đựng thủy tinh cấp IV hay gọi là thủy tinh thường, chỉ dùng cho những chế phẩm không dùng để tiêm.

Có thể dùng thủy tinh màu hay không màu cho những chế phẩm không dùng để tiêm.

Các thuốc tiêm thường được đóng trong đồ đựng thủy tinh không màu.

Đồ đựng thủy tinh màu cũng có thể được dùng cho những thuốc tiêm chứa hoạt chất nhạy cảm với ánh sáng. Những đồ đựng thủy tinh cho chế phẩm để tiêm dù ở dạng lỏng hoặc bột đều phải đảm bảo cho việc quan sát kiểm tra được tính chất cảm quan của thuốc đựng ở bên trong.

Những đồ đựng thủy tinh cho chế phẩm tiêm không được đem dùng lại, trừ đồ đựng thủy tinh cấp I, thường là chai, lọ nhưng phải có những quy định cụ thể cho vấn đề này. Những đồ đựng thủy tinh để đựng máu và những sản phẩm từ máu thì không được dùng lại.

Mặt trong của đồ đựng thủy tinh để đóng thuốc có thể được xử lý đặc biệt để cải thiện độ bền đối với nước hoặc tạo ra tính không thấm nước... nhưng phải chứng minh tính an toàn của các biện pháp này. Mặt ngoài cũng có thể được xử lý để làm giảm độ ma sát và tăng khả năng chống sự mài mòn, nhưng không để nhiễm bẩn mặt trong.

Khi những đồ đựng thuốc bằng thủy tinh có những bộ phận không phải thủy tinh thì chỉ áp dụng những thử nghiệm đối với phần thủy tinh của đồ đựng.

ĐỘ BỀN ĐỐI VỚI NƯỚC CỦA MẶT TRONG ĐỒ ĐỰNG BẰNG THỦY TINH

Phép thử này đánh giá độ bền bề mặt trong của đồ đựng bằng thủy tinh đối với nước và chỉ áp dụng cho đồ đựng mới, chưa qua sử dụng.

Số lượng mẫu thử nghiệm và thể tích dung dịch cần lấy để định lượng phụ thuộc vào dung tích của đồ đựng, theo chỉ dẫn ở Bảng 17.1.1.

Bảng 17.1.1 - Số lượng mẫu và thể tích dung dịch cần lấy để định lượng

Dung tích quy định của đồ đựng (ml)	Số lượng mẫu	Thể tích dung dịch để định lượng (ml)
Đến 3	ít nhất 20	25,0
5 hoặc ít hơn	ít nhất 10	50,0
6 đến 30	ít nhất 5	50,0
Trên 30	ít nhất 3	100,0

Phương pháp thử

Rửa sạch mẫu ngay trước khi thử nghiệm bằng cách súc với nước cất không có carbon dioxide (TT) ít nhất 3 lần. Đổ hết nước rửa ra và đóng nước cất không có carbon dioxide (TT) vào trong đồ đựng với lượng quy định. Với chai, lọ thì đậy kín miệng bằng một đĩa thủy tinh trung tính hoặc giấy nhôm mà trước đó đã rửa sạch bằng nước cất không có carbon dioxide (TT). Với ống thì hàn kín bằng đèn gas. Đặt đồ đựng đã đóng đầy nước cất vào khay của nồi hấp, các khay không được chạm vào nước trong nồi và nước của nồi hấp phải là nước cất. Đậy chặt nắp nồi hấp. Điều chỉnh nhiệt độ của nồi như sau:

Đề ở 100 °C trong 10 min cho khí trong nồi thoát ra hết qua van xả.

Nâng nhiệt độ từ 100 °C lên 121 °C trong 20 min.

Duy trì nhiệt độ 121 °C ± 1 °C trong 60 min.

Hạ nhiệt độ từ 121 °C xuống 100 °C trong khoảng 40 min, thông hơi để tránh chân không.

Lấy mẫu thử ra khỏi nồi hấp theo các thao tác chung và làm nguội nhanh mẫu bằng nước thường. Thời gian tiến hành định lượng trong vòng 60 min sau khi lấy ra khỏi nồi hấp. Lấy dung dịch ra khỏi đồ đựng và trộn lẫn với nhau. Cho vào một bình nón một lượng dung dịch đã chỉ dẫn ở Bảng 17.1.1. Cho vào bình nón thử 2 một lượng nước cất không có carbon dioxide (TT) tương đương lượng dung dịch ở bình 1 (mẫu trắng). Thêm vào mỗi bình 0,05 ml dung dịch dinitrophenol (DT) tính cho mỗi 25 ml dung dịch thử. Định lượng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (CH) cho tới khi chuyển sang màu tương đương với màu của mẫu trắng. Số ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (CH) dùng để trung hòa lượng kiềm do đồ đựng thủy tinh nhả vào nước là hiệu số giữa kết quả của mẫu thử và mẫu trắng và được gọi là độ bền đối với nước của mặt trong đồ đựng, được quy định theo 100 ml dung dịch sau khi hấp và đem định lượng. Giới hạn quy định cho thử độ bền đối với nước của đồ đựng thủy tinh đựng thuốc không được vượt quy định ở Bảng 17.1.2.

Bảng 17.1.2 - Giới hạn quy định cho thử độ bền đối với nước của đồ đựng thủy tinh.

Dung tích của đồ đựng (ml)	Thể tích dung dịch acid hydrochloric 0,01 M tính cho 100 ml dung dịch thử (ml)	
	Thủy tinh cấp I hoặc cấp II	Thủy tinh cấp III
Đến 1	2,0	20,0
Trên 1 đến 2	1,8	17,6
Trên 2 đến 5	1,3	13,2
Trên 5 đến 10	1,0	10,2
Trên 10 đến 20	0,80	8,1
Trên 20 đến 50	0,60	6,1
Trên 50 đến 100	0,50	4,8
Trên 100 đến 200	0,40	3,8
Trên 200 đến 500	0,30	2,9
Trên 500	0,20	2,2

Ghi chú: Lượng nước đóng đủ vào đồ đựng thủy tinh khi thử nghiệm như sau:

Với chai, lọ: Đóng đến 90 % dung tích tràn đầy.

Với ống: Đóng đến vai của ống hay tương đương với dung tích của thuốc sẽ đóng vào ống theo quy định.

Phân biệt thủy tinh cấp I và cấp II

Số lượng mẫu thử nghiệm và thể tích dung dịch cần lấy để định lượng theo chỉ dẫn ở Bảng 17.1.1.

Phương pháp thử

Súc sạch đồ đựng 2 lần với nước, sau đó đóng đầy dung dịch acid hydrofluoric 4 % (tt/tt) và để yên 10 min ở nhiệt độ phòng rồi đổ đi, súc lại đồ đựng bằng nước ít nhất 5 lần. Tiến hành ngay thử độ bền đối với nước của mặt trong đồ đựng bằng thủy tinh. Kết quả thu được đem so sánh theo Bảng 17.1.2. Mẫu thủy tinh đã xử lý với acid hydrofluoric 4 % (tt/tt) đạt cấp độ:

Thủy tinh cấp I: Nếu thể tích dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (CĐ) định lượng không vượt quá qui định cho thủy tinh cấp I hoặc cấp II ghi tại Bảng 17.1.2.

Thủy tinh cấp II: Nếu thể tích dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (CĐ) định lượng vượt quá qui định cho thủy tinh cấp I hoặc cấp II, nhưng không vượt quá qui định cho thủy tinh cấp III, ghi tại Bảng 17.1.2.

Giới hạn arsen

Áp dụng cho đồ đựng thủy tinh đựng thuốc tiêm dung môi là nước.

Những ống thủy tinh phải thử nghiệm như sau: Tiến hành thử trên những ống đã được rửa 5 lần với nước vừa mới cất. Chuẩn bị một dung dịch thử như trong thử độ bền đối với nước với một số ống thích hợp để tạo ra 50 ml dịch thử. Dùng ống hút để lấy 10 ml dung dịch thử cho vào bình nút mài, thêm 10 ml acid nitric (TT) và làm bay hơi cho tới khô trên cách thủy. Làm khô cân trong tủ sấy ở 130 °C

trong 30 min. Để nguội, thêm vào cân 10,0 ml dung dịch hydrazin molybdat, lắc để hòa tan và đun 20 min trên cách thủy có ống sinh hàn ngược. Để nguội tới nhiệt độ phòng. Xác định độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng cực đại khoảng 840 nm (Phụ lục 4.1) và dùng mẫu trắng là 10,0 ml dung dịch hydrazin molybdat.

Độ hấp thụ của dung dịch thử không được vượt quá độ hấp thụ của dung dịch chuẩn được chuẩn bị trong cùng điều kiện bằng cách dùng 0,1 ml dung dịch arsen mẫu 10 phần triệu As (TT) thay cho dung dịch thử.

Dung dịch hydrazin molybdat: Hòa tan 0,1 g amoni molybdat (TT) vào 10 ml nước có chứa 1,5 ml acid sulfuric (TT). Pha loãng thành 90 ml với nước, thêm 1 ml dung dịch hydrazin sulfat 0,15 % (TT) và thêm nước vừa đủ 100 ml.

17.2 ĐÓ DUNG BẰNG KIM LOẠI CHO THUỐC MỠ TRA MẮT

Ống bằng kim loại có thể gấp được dùng đóng thuốc mỡ tra mắt phải đáp ứng thử nghiệm sau đây về tiêu phân kim loại:

Lấy ngẫu nhiên 50 ống trong một lô ống cần kiểm tra. Rửa sạch từng ống bằng máy rung hay máy thổi. Đun chảy một lượng tá dược thuốc mỡ tra mắt thích hợp và đóng đầy vào từng ống. Gấp kín đầu ống bằng 2 nếp gấp và để qua đêm ở nhiệt độ 15 °C đến 20 °C.

Dùng một hệ thống lọc chân không có lắp phễu lọc hình trụ bằng thép không gỉ hoặc bằng sứ, đáy phễu phẳng có đục nhiều lỗ thủng nhỏ, có thể đun nóng được, đường kính trong của phễu đặt vừa giấy lọc kích thước 4,25 cm. Cho vào phễu miếng giấy lọc có lỗ xóp thích hợp. Đun nóng phễu lên nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy của tá dược. Mỡ nắp ống tá dược đã để qua đêm, dốc ngược ống, bóp đều từ phía đầu kín của ống cho tá dược đi qua đầu ống đã mở vào phễu đã đun nóng, thời gian bóp hết ống tá dược không dưới 20 s, hút chân không để lọc. Bóp và lọc hết toàn bộ 50 ống. Khi đã lọc hết tá dược chảy lỏng, rửa thành phễu và giấy lọc liên tiếp ba lần, mỗi lần với 30 ml cloroform (TT). Để cho giấy lọc khô, kẹp giấy lọc giữa 2 phiến kính để quan sát.

Dùng một kính phóng đại có thước đo được chia ô vuông có cạnh 1 mm, mỗi cạnh lại được chia nhỏ thành 0,2 mm để quan sát giấy lọc dưới ánh sáng chiếu xiên góc. Đếm số tiêu phân quan sát được trong thị trường và ghi lại số tiêu phân kim loại dài từ 1 mm trở lên, số tiêu phân kim loại dài từ 0,5 mm đến dưới 1 mm và số tiêu phân kim loại dài từ 0,2 mm đến dưới 0,5 mm.

Thực hiện tiếp 2 lần nữa việc quan sát giấy lọc ở 2 vị trí khác, sao cho ánh sáng chiếu tới từ các hướng khác nhau. Tính số trung bình của những tiêu phân kim loại đếm được ứng với 3 khoảng giới hạn kích thước nêu trên có trong 3 thị trường đã quan sát.

Mỗi tiêu phân kim loại phát hiện được trên giấy lọc ứng với một số điểm cụ thể như sau:

Tiêu phân từ 1 mm trở lên	50 điểm
Tiêu phân từ 0,5 mm đến dưới 1 mm	10 điểm
Tiêu phân từ 0,2 mm đến dưới 0,5 mm	2 điểm
Tiêu phân dưới 0,2 mm	0 điểm
Cộng toàn bộ số điểm để đánh giá (không tính điểm đối với các tiêu phân dưới 0,2 mm)	
Lô ống đạt yêu cầu nếu tổng số điểm dưới 100 điểm. Lô ống không đạt yêu cầu nếu tổng số điểm trên 150 điểm.	
Trường hợp tổng số điểm là từ 100 điểm đến 150 điểm, thì thử lại với 50 ống khác và lô thử đạt yêu cầu nếu tổng số điểm trong 2 lần thử ít hơn 150 điểm.	

17.3 ĐỒ DÙNG VÀ NÚT BẰNG CHẤT DÈO

Chất dẻo hay nhựa dẻo là các hợp chất cao phân tử thiên nhiên hoặc tổng hợp. Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm được là những vật dụng được chế tạo theo khuôn mẫu phù hợp để đựng thuốc và mặt trong của chúng tiếp xúc trực tiếp với thuốc. Nếu đồ đựng là chai, lọ, ống hoặc loại tương tự thì thường phải có nút đi kèm. Nút để đậy kín đồ đựng là một phần của đồ đựng, đồng thời phải có biện pháp thích hợp như xi sáp, hàn... để khi đóng nút đồ đựng phải có độ kín đạt yêu cầu.

Ở phạm vi rộng hơn, đồ đựng chế tạo bằng chất dẻo còn có những loại khác không cần có nút để làm kín, như túi, ống hàn kín bằng nhiệt...

Nguyên liệu chất dẻo dùng chế tạo đồ đựng thuốc có thể là một hay phối chế từ nhiều polymer và có thể thêm một số chất. Những chất thêm vào có thể là chất chống oxy hóa, chất ổn định, chất làm dẻo, chất làm bóng, chất màu.

Đồ đựng và nút làm bằng chất dẻo có thể dùng để đựng nhiều dạng thuốc theo đường dùng khác nhau:

Đựng thuốc tiêm như chai, túi, ống.

Đựng thuốc nhỏ mắt, thuốc tra mắt như lọ, ống.

Đựng thuốc uống và thuốc dùng ngoài như chai, lọ, hoặc vài loại đặc biệt khác.

Các chất dẻo để chế tạo đồ đựng thuốc thường dùng như polyethylen (loại tỷ trọng thấp hoặc cao) ký hiệu là PE, polypropylen ký hiệu là PP, polyvinyl clorid ký hiệu là PVC, ethylen vinyl acetat copolymer, polyethylen terephthalat...

Đồ đựng và nút làm bằng chất dẻo có nhiều ưu điểm như nhẹ, bền, rẻ tiền... nhưng cũng có những nhược điểm như có thể thấm hơi nước, thấm khí từ môi trường, chống tia cực tím không cao, nhà chất phụ gia có thể gây độc cho người sử dụng, làm ô nhiễm môi trường.

Yêu cầu chất lượng chung

Đồ đựng và nút làm bằng chất dẻo phải có chất lượng riêng biệt cho đồ đựng thuốc tiêm, đồ đựng thuốc nhỏ mắt, thuốc tra mắt và đồ đựng thuốc uống và thuốc dùng ngoài hay đồ đựng cho các dạng thuốc ngoài đường tiêm.

Những nguyên liệu làm đồ đựng không được có thành phần có thể chiết ra một lượng chất làm giảm hoạt lực và giảm tính ổn định hoặc làm tăng độc tính của thuốc. Những chất giảm tính điện, những chất giải phóng khuôn

chỉ có thể dùng cho đồ đựng thuốc dùng ngoài khi được phép. Những nguyên liệu làm chất phụ gia nào được phép dùng phải mô tả đặc tính và được ghi trong Dược điển; những chất phụ gia khác cũng có thể được dùng nếu được cơ quan có thẩm quyền cho phép trong từng trường hợp.

Để chọn một đồ đựng bằng chất dẻo thích hợp và có thể đánh giá được khả năng rủi ro thì cần phải biết đầy đủ về công thức sản xuất chất dẻo đó, bao gồm tất cả những nguyên liệu cho thêm vào trong quá trình sản xuất đồ đựng. Đồ đựng bằng chất dẻo được lựa chọn cho bất kỳ một chế phẩm đặc biệt nào cũng phải đảm bảo các yêu cầu sau:

Khi đựng thuốc, chất dẻo không được hấp thụ hoạt chất thuốc lên bề mặt và không được để cho thuốc thấm vào trong chất dẻo.

Chất dẻo không được tạo ra một lượng chất đủ để làm ảnh hưởng đến sự bền vững của thuốc đựng ở trong hoặc tạo ra khả năng gây độc.

Để kiểm tra sự tương hợp của đồ đựng và chất đựng ở trong, đảm bảo không có sự thay đổi có hại đến chất lượng chế phẩm thì phải thực hiện nhiều phép thử khác nhau như: Kiểm tra không có sự thay đổi về tính chất lý học; xác định chất bị mất và chất được thêm do sự thẩm hút, phát hiện sự thay đổi pH; đánh giá về những thay đổi gây ra bởi ánh sáng; những thử nghiệm hóa học và những thử nghiệm sinh học cần thiết.

Những đồ đựng sản xuất hàng loạt phải phù hợp với mẫu vật về mọi phương diện. Chúng phải đảm bảo không có thay đổi về thành phần, về phương pháp sản xuất và quan trọng nhất là không dùng nguyên liệu phế loại. Những mẫu lấy từ nơi sản xuất phải được kiểm tra để đảm bảo phù hợp với vật mẫu.

Quy trình thử nghiệm hóa học, sinh học mô tả dưới đây được áp dụng cho đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm được. Phải thấy rằng những thử nghiệm này chưa đủ để xác định độ an toàn hoặc sự thích hợp của đồ đựng bằng chất dẻo mà cần thiết phải xem xét kết quả những thử nghiệm kết hợp với thông tin ở trên. Nếu có rủi ro, nhà sản xuất phải xem xét lại tiêu chuẩn của đồ đựng và thành phần của chất dẻo hoặc chất lượng của thành phần bị hư hoặc quy trình sản xuất và chế biến bị thay đổi.

17.3.1 ĐỒ DÙNG BẰNG CHẤT DÈO DÙNG CHO NHỮNG CHẾ PHẨM KHÔNG PHẢI THUỐC TIÊM

Những thử nghiệm chung

Độ kín

Đóng đầy 10 bình với nước, đậy bình bằng những nút thích hợp, lộn ngược bình và giữ ở nhiệt độ phòng trong 24 h. Bất cứ bình nào cũng không có hiện tượng rò rỉ.

Độ gập uốn

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

Những thử nghiệm áp dụng cho đồ đựng thuốc dạng lỏng để uống

Gồm 2 thử nghiệm là Độ trong của nước chiết và Cẩn không bay hơi.

Độ trong của nước chiết

Chọn những phần không có nhãn, không có vết in và không dát mỏng từ những đồ đựng thích hợp theo cách lấy tự nhiên để cho đủ diện tích tổng cộng của mẫu yêu cầu và phải tính diện tích của cả hai mặt. Cắt những phần này thành những miếng hẹp và dài, để không có mảnh nào có diện tích tổng cộng lớn hơn 20 cm². Rửa những mảnh này cho hết những chất ở bên ngoài bằng cách lắc chúng ít nhất 2 lần riêng biệt với nước, mỗi lần 30 s, sau đó để ráo hết nước.

Chọn những phần đã cắt và đã rửa của mẫu thử, với diện tích bề mặt tổng cộng là 1250 cm², cho vào một bình (vừa mới được làm sạch với hỗn hợp acid cromic và rửa nhiều lần với nước và thêm 250 ml nước. Đậy bình bằng một cốc và hấp ở 121 °C trong 30 min. Làm một mẫu trắng để so sánh, dùng 250 ml nước. Để nguội rồi quan sát nước chiết. Nước chiết phải không màu, không đục hơn mẫu trắng.

Cẩn không bay hơi

Hỗn hợp 100 ml nước chiết từ phép thử Độ trong của nước chiết tới khô, sấy ở 105 °C tới khối lượng không đổi. Cẩn không được nhiều hơn 12,5 mg.

Độ thấm hơi nước

Độ thấm hơi nước hay độ ngấm hơi nước qua bao bì có ảnh hưởng rất lớn đến các thuốc cần mức độ chống ẩm cao như thuốc nang, thuốc bột và những thuốc nhạy cảm khác... Do vậy tùy yêu cầu có thể thử nghiệm đặc tính này cho đồ đựng bằng nhựa như chỉ dẫn ở mục: Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm (Phụ lục 17.3.2).

17.3.2 ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DÈO DÙNG CHO CHẾ PHẨM THUỐC TIÊM

Yêu cầu chung

Nguyên liệu

Chỉ những chất dẻo tinh khiết, không màu, không mùi, mới được dùng làm nguyên liệu để chế tạo đồ đựng thuốc tiêm. Đồ đựng thuốc tiêm có thể được chế tạo từ một hay nhiều polymer như polyethylen, polypropylen, polyvinyl clorid và 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 phải đủ trong để kiểm tra được bằng mắt thường thuốc chứa bên trong. Đồ đựng đã đóng thuốc phải chịu được phương pháp tiệt khuẩn bằng nhiệt hoặc các phương pháp tiệt khuẩn khác. Sau khi tiệt khuẩn, đồ đựng không được có dấu hiệu bị co lại, méo mó, biến màu, mất độ trong, rạn nứt, chảy dính hoặc bất kỳ sự hư hỏng nào khác. Đồ đựng phải không cho vi sinh vật thâm nhập vào thuốc

sau khi đã hàn kín. Đồ đựng có thể là túi hoặc chai có kích thước, hình dáng thích hợp cho việc sử dụng (có thể thêm các nút gắn, dây treo khi tiêm truyền).

Thử nghiệm về tính chất của đồ đựng

Thử độ kín, độ gấp uốn

Phải đáp ứng những thử nghiệm trong chuyên luận Đồ đựng chất dẻo cho những chế phẩm không phải thuốc tiêm (Phụ lục 17.3.1).

Độ trong của đồ đựng

Hỗn dịch chuẩn: Hòa tan 1,0 g hydrazin sulfat (TT) trong một ít nước, thêm nước vừa đủ 100 ml, để yên trong 6 h. Thêm 25,0 ml dung dịch hexamin 10 % (TT) vào 25 ml dung dịch này, trộn kỹ và để yên trong 24 h. Hỗn dịch thu được bên trong khoảng 2 tháng. Pha loãng 15 ml hỗn dịch này với nước vừa đủ 1000 ml. Hỗn dịch chuẩn chỉ dùng trong vòng 24 h.

Pha loãng hỗn dịch chuẩn để thu được hỗn dịch có độ hấp thụ ở bước sóng khoảng 640 nm là 0,37 đến 0,43 (pha loãng khoảng 16 lần). Cho một thể tích hỗn dịch thu được bằng dung tích qui định vào 5 đồ đựng. Độ đục của hỗn dịch khi nhìn qua đồ đựng phải đục hơn so với nước cất đựng trong đồ đựng tương ứng.

Độ ngấm hơi nước

Cho nước vào 5 đồ đựng theo dung tích qui định và hàn kín bằng một miếng polyethylen, nhôm mỏng hay một cách khác thích hợp. Cân chính xác mỗi đồ đựng và để yên (không phủ gì ở trên) trong 14 ngày ở độ ẩm tương đối 60 % ± 5 % và ở nhiệt độ trong khoảng 20 °C đến 25 °C. Cân lại các đồ đựng. Khối lượng giảm đi không được vượt quá 0,2 %.

Những đồ đựng bằng chất dẻo polyvinyl clorid (PVC) dùng cho thuốc tiêm (tiêm truyền tĩnh mạch) phải đạt thêm những phép thử sau:

Chất di(2-ethylhexyl)phthalat chiết được: Không quá 0,010 % (kl/tt).

Dùng một ống cấp, kim hoặc bộ phận nối thích hợp. Cho vào đồ đựng một thể tích dung môi chiết bằng khoảng một nửa dung tích. Hút hết không khí ra và hàn kín ống cấp. Đặt đồ đựng theo hướng nằm ngang vào một nồi cách thủy và giữ nhiệt độ ở 36 °C đến 38 °C trong 60 min ± 1 min, không lắc. Lấy đồ đựng ra khỏi nồi cách thủy, đảo ngược đồ đựng cẩn thận 10 lần và chuyển dịch chứa ở trong sang một bình thủy tinh. Đo ngay độ hấp thụ ở cực đại khoảng 272 nm (Phụ lục 4.1). Tính phần trăm của di(2-ethylhexyl) phthalat theo đường chuẩn.

Dung môi chiết: Ethanol đã pha loãng để có tỷ trọng tương đối từ 0,9373 đến 0,9378 và làm ấm tới 37 °C trong một bình có nút kín.

Đường chuẩn di(2-ethylhexyl) phthalat: Pha 5 dung dịch chuẩn có chứa 0,020 %; 0,010 %; 0,0050 %; 0,0020 %; 0,0010 % (kl/tt) di(2-ethylhexyl) phthalat trong dung môi chiết. Đo độ hấp thụ trong cùng điều kiện.

Thử nghiệm về chất liệu của đồ đựng

Dùng phần đồ đựng không có nhãn, không có vết in hoặc không bị dát mỏng hoặc hạt chất dẻo trong trường hợp đồ đựng được chế tạo đồng thời với quá trình đóng thuốc và hàn kín.

Bari

Làm ẩm 2 g mẫu thử với *acid hydrochloric* (TT) và nung trong một chén bạch kim. Hòa tan tro trong 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT), lọc và thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M* (TT) vào dịch lọc. Độ đục không lớn hơn hỗn dịch đục chuẩn thu được bằng cách cho 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M* (TT) vào một hỗn hợp 10 ml *dung dịch bari chuẩn* (10 phần triệu Ba) và 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT).

Kim loại nặng

Cho 2,5 g mẫu thử vào một bình đáy tròn, cổ dài, thêm 20 ml *acid sulfuric* (TT) và đốt thành than trong khoảng 10 min. Thêm từng giọt *nước oxy già* (100 thể tích) vào *dung dịch* nóng cho tới khi hết màu, đun nóng sau mỗi lần thêm cho tới khi có khói trắng bay lên. Để nguội, dùng 10 ml *nước cất* để chuyển hết cặn từ bình sang đĩa bạch kim và bốc hơi đến khô. Hòa tan cặn vào 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT). Lọc nếu cần, thêm *nước* để được 25 ml (*dung dịch A*).

Thêm 1,2 ml *dung dịch thioacetamid* (TT) vào hỗn hợp gồm 10 ml *dung dịch A* và 2 ml *đệm acetat pH 3,5* (TT), lắc trộn đều ngay và để yên trong 2 min. Nếu *dung dịch* tạo thành có màu vàng, màu phải không được đậm hơn màu vàng thu được bằng cách dùng 10 ml *dung dịch cadmi mẫu 10 phần triệu Cd* (TT) thay cho *dung dịch A*. Nếu là màu nâu phải không được đậm hơn màu nâu thu được bằng cách dùng một hỗn hợp 5 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) và 5 ml *nước* thay cho *dung dịch A*.

Thiếc

Thêm 5 ml *dung dịch acid sulfuric 20 %* (TT), 1 ml *dung dịch natri dodecyl sulfat 1 %* (kl/tt) và 1 ml *thuốc thử kẽm dithiol* (TT) vào 10 ml *dung dịch A* trong phép thử kim loại nặng. Đun nóng trong nồi cách thủy dùng 1 min. Làm nguội và để yên trong 30 min. Nếu *dung dịch* tạo thành có màu đỏ thì không được đậm hơn màu đỏ thu được bằng cách dùng 10 ml *dung dịch thiếc mẫu 5 phần triệu Sn* (TT) thay cho *dung dịch A*.

Kẽm

Lấy 1 ml *dung dịch A* trong phép thử kim loại nặng, thêm *nước cất* vừa đủ 100 ml. Lấy 10 ml *dung dịch* thu được, thêm 5 ml *dung dịch đệm acetat pH 4,4* (TT) và 1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 M* (TT), 5 ml *dung dịch dithizon 0,001 %* trong *cloroform* (TT). Lắc và để yên 2 min. Màu tím trong lớp *cloroform* không được đậm hơn màu thu được bằng cách dùng hỗn hợp 2 ml *dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn* (TT) và 8 ml *nước* thay cho *dung dịch* thử. Tiến hành một mẫu trắng kiểm tra, dùng 10 ml *nước* thay

cho 10 ml *dung dịch* thử. Thử nghiệm không có giá trị nếu lớp *cloroform* thu được trong mẫu trắng có màu xanh lục.

Cẩn nung

Lấy 5 g đồ đựng đã cắt nhỏ cho vào một chén nung thích hợp đã cân bì. Nung ở $800^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}\text{C}$ tới khối lượng không đổi. Để chén nung cho nguội trong bình hút ẩm sau mỗi lần nung, lượng cặn không được quá 0,1 %.

Thử nghiệm trên dịch chiết**Thử nghiệm hóa lý**

Những thử nghiệm sau đây thực hiện trên dịch chiết từ đồ đựng là chất dẻo, lượng chất dẻo tính theo diện tích bề mặt (cả 2 mặt) và chiết ở nhiệt độ qui định. Mẫu chất dẻo đồng nhất về chất liệu được cắt thành những miếng dài khoảng 5 cm và rộng khoảng 0,3 cm. Chuyển mẫu đã chia nhỏ vào một bình thủy tinh hình trụ *dung tích* 250 ml có nút mài, thêm khoảng 150 ml *nước*. Lắc khoảng 30 s, gạn bỏ *nước* và rửa lại một lần nữa. Cho vào bình chiết thích hợp một lượng mẫu đã chuẩn bị có diện tích bề mặt khoảng 1200 cm² nếu bề dày của mẫu là 0,5 mm hoặc mỏng hơn, hoặc 600 cm² nếu bề dày lớn hơn 0,5 mm. Thêm 200 ml *nước* và chiết nóng trong nồi cách thủy ở 70 °C trong 24 h hoặc trong nồi hấp ở 120 °C trong 30 min. Làm nguội nhưng không dưới 20 °C. Lấy 20,0 ml dịch chiết vào một bình thích hợp để dùng cho phép thử *dung lượng* đệm. Gạn ngay dịch chiết còn lại vào một bình sạch và đậy kín để thử các phép thử dưới đây. Dùng *nước* để làm mẫu trắng trong những phép thử sau:

Độ trong và màu sắc: Dịch chiết phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3).

Độ hấp thụ ánh sáng: Lọc dịch chiết nếu cần và dịch lọc có độ hấp thụ ánh sáng không quá 0,08 ở 220 nm đến 240 nm và không quá 0,05 ở 240 nm đến 360 nm (Phụ lục 4.1). Dùng *nước* để làm mẫu trắng.

pH: Cứ mỗi 20 ml dịch chiết và mẫu trắng cho thêm 1 ml *dung dịch kali clorid 0,1 %* (TT), xác định pH của *dung dịch* (Phụ lục 6.2). Hiệu số pH của hai *dung dịch* không được lớn hơn 1,5.

Chất không bay hơi: Cho 50,0 ml dịch chiết vào một chén nung thích hợp đã cân bì và được làm sạch bằng acid. Bốc hơi trên cách thủy cho tới khô và sấy cặn ở 105 °C trong 1 h. Song song làm mẫu trắng. Hiệu số giữa cặn của dịch chiết và mẫu trắng không được vượt quá 15 mg.

Ghi chú: Nếu là cặn dầu thì kiểm tra lại quá trình bay hơi, giai đoạn làm khô, và giảm nhiệt nếu dầu có xu hướng bám vào thành của chén nung.

Cẩn nung (Không cần phải làm thử nghiệm này nếu kết quả thử nghiệm cặn không bay hơi không vượt quá 5 mg): Tiến hành với chất không bay hơi thu được từ mẫu thử và mẫu trắng, nhưng cho thêm cùng một lượng *acid sulfuric* (TT) vào mỗi chén nung. Hiệu số giữa cặn nung của mẫu thử và mẫu trắng không vượt quá 5 mg.

Kim loại nặng:

Dịch chiết có thể lọc nếu cần, lấy 20,0 ml cho vào 1 trong 2 ống Nessler, điều chỉnh pH tới khoảng giữa 3,0 và

4,0 với dung dịch acid acetic 1 M (TT) hay dung dịch amoniac 5 M (TT), pha loãng với nước để thành 35 ml và trộn đều.

Cho vào ống Nessler kia 2,0 ml dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) và 20 ml nước. Điều chỉnh pH vào khoảng giữa 3,0 và 4,0 với dung dịch acid acetic 1 M (TT) hay dung dịch amoniac 5 M (TT). Pha loãng với nước để thành 35 ml và trộn đều.

Cho vào mỗi ống 10 ml dung dịch dihydrosulfid (TT) vừa mới pha, thêm nước thành 50 ml và trộn đều. Trong 10 min, nếu dịch chiết có màu nâu thì không được đậm hơn màu trong ống chuẩn.

Dung lượng đệm: Lấy 20 ml dịch chiết đem chuẩn độ với dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (CD) hay dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CĐ) tới pH 7,0 xác định bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song chuẩn độ với 20 ml mẫu trắng. Nếu mẫu thử và mẫu trắng dùng cùng loại dung dịch chuẩn độ thì hiệu của hai thể tích đã dùng ở trên không vượt quá 10,0 ml, nếu dùng hai dung dịch chuẩn độ khác loại cho mẫu thử hay mẫu trắng thì tổng số thể tích không lớn hơn 10,0 ml.

Những chất bị oxy hóa: Cho 20,0 ml dịch chiết vào một bình thủy tinh nút mài, thêm 20,0 ml dung dịch kali permanganat 0,002 M (CD) và 1 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (kl/kl), đun sôi 3 min. Để nguội, thêm 0,1 g kali iodid (TT), lắc trộn đều và để yên 10 min trong tối. Chuẩn độ bằng dung dịch natri thiosulfat 0,01 M (CĐ). Dùng 0,25 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) cho vào khoảng cuối chuẩn độ làm chỉ thị màu. Song song làm mẫu trắng, hiệu số giữa hai lần định lượng không khác nhau quá 1,0 ml.

Thử nghiệm sinh học

Những thử nghiệm sau đây được xây dựng để đánh giá đáp ứng sinh học của động vật đối với những vật liệu là chất dẻo hay polymer khác khi tiêm các chất chiết từ mẫu thử nghiệm.

Lượng mẫu thử được lấy theo diện tích bề mặt đem chiết. Khi diện tích bề mặt không thể xác định được thì dùng 0,2 g mẫu thử cho mỗi ml dịch chiết. Cần thận trọng khi chuẩn bị các mẫu thử để tiêm, tránh nhiễm khuẩn và các chất lạ.

Thử nghiệm áp dụng cho các loại chất dẻo và các polymer đúng với điều kiện sử dụng. Khi các đồ đựng phải rửa hoặc tiệt khuẩn trước khi dùng thì thử nghiệm cũng phải tiến hành trên mẫu đồ đựng đã được xử lý với cùng qui trình rửa và tiệt khuẩn.

Mẫu thử là dịch chiết từ mẫu đồ đựng cần thử. Mẫu trắng là dung môi dùng để chiết được xử lý trong cùng điều kiện và qui trình như mẫu thử. Mẫu đối chiếu âm tính là mẫu không cho phản ứng trong cùng điều kiện thử.

a) Thử nghiệm toàn thân

Thử nghiệm dùng để đánh giá đáp ứng toàn thân của chuột nhắt sau khi tiêm dịch chiết từ mẫu cần thử.

Động vật thí nghiệm: Chuột nhắt trắng khỏe mạnh, cùng nguồn gốc, cân nặng 18 g đến 22 g, chưa dùng vào thí nghiệm nào trước đó. Chuột được cho ăn và uống nước bình thường.

Dụng cụ:

Nồi hấp có khả năng duy trì nhiệt độ ở $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, có thêm hệ thống nước làm lạnh để làm nguội bình đựng mẫu thử đến khoảng 20°C ngay sau khi hấp.

Tủ sấy có khả năng duy trì nhiệt độ ở $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ hoặc $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Dùng ống nghiệm hoặc ống nuôi cấy có nắp xoay là thủy tinh trung tính (thủy tinh loại I) để chiết mẫu.

Chuẩn bị dụng cụ:

Các dụng cụ thủy tinh cần tráng bằng hỗn hợp acid cromic hoặc acid nitric nóng, súc rửa kỹ với nước, tráng lại bằng nước cất. Rửa các dụng cụ để cất lần lượt với acetone và dicloromethan trước khi dùng để cất mẫu. Tất cả các dụng cụ khác phải được rửa với chất tẩy rửa thích hợp rồi tráng kỹ bằng nước cất. Làm khô và tiệt khuẩn các dụng cụ bằng phương pháp thích hợp.

Dung môi chiết: Việc lựa chọn dung môi chiết, trong số các dung môi chiết dưới đây, cần đại diện cho thành phần dung môi có trong chế phẩm sẽ tiếp xúc trực tiếp với đồ đựng chất dẻo đem thử nghiệm.

Dung dịch tiêm natri clorid 0,9 % (vô khuẩn và không có chất gây sốt).

Dung dịch 5 % của ethanol trong dung dịch tiêm natri clorid 0,9 %.

Polyethylen glycol 400.

Dầu thực vật: Dùng dầu vừng, dầu lạc hoặc dầu hạt bông mới tinh chế và phải đạt thêm các yêu cầu sau: Dùng 3 thí nghiệm theo qui định phép thử tiêm trong da. Tiêm trong da 0,2 ml vào mỗi điểm, tiêm 10 điểm trên mỗi thỏ. Quan sát chỗ tiêm 24 h, 48 h và 72 h sau khi tiêm. Không được có điểm nào có phản ứng dưới dạng vết đỏ hay phỏng có đường kính lớn hơn 0,5 cm.

Chuẩn bị mẫu thử:

Chọn và cắt mẫu thử thành những mảnh nhỏ theo kích thước hướng dẫn trong Bảng 17.3.2.1. Loại bỏ những vật lạ như xơ vải và những mảnh vụn quá nhỏ bằng cách cho mẫu đã cắt vào ống đựng thủy tinh loại I, dung tích 100 ml, có nút mài, thêm 70 ml nước để pha thuốc tiêm. Lắc trong khoảng 30 s, gạn bỏ hết nước, làm lại một lần nữa. Với phần mẫu dùng chiết bằng dung môi là dầu thực vật, cần sấy khô mẫu thử ở nhiệt độ không quá 50°C .

Ghi chú: Không lau mẫu bằng khăn khô/ấm hoặc rửa bằng dung môi hữu cơ.

Chuẩn bị dịch chiết: Cho lượng mẫu thử đã xử lý đúng yêu cầu vào dụng cụ chiết, thêm 20 ml dung môi chiết. Chuẩn bị như vậy với từng loại dung môi chiết theo yêu cầu phép thử. Song song chuẩn bị một mẫu trắng dùng 20 ml cho mỗi loại dung môi và xử lý trong cùng điều kiện. Chiết bằng cách hấp trong nồi hấp ở 120°C trong 60 min hoặc trong tủ ẩm ở 70°C trong 24 h hoặc ở 50°C trong 72 h, tùy thuộc vào loại chất dẻo đem thử.

Làm nguội ngay đến nhiệt độ phòng nhưng không dưới 20°C , lắc mạnh trong vài phút và gạn ngay mỗi dịch chiết vào một bình khô, vô khuẩn. Bảo quản các dịch chiết ở nhiệt độ từ 20°C đến 30°C nhưng không dùng để thử nếu để quá 24 h.

Bảng 17.3.2.1

Dạng chất dẻo	Bề dày	Lượng mẫu cho mỗi 20 ml dung môi chiết	Chia nhỏ thành
Màng mỏng hay tờ	< 0,5 mm Từ 0,5 mm đến 1 mm	Tương đương diện tích bề mặt 120 cm ² (cả hai mặt) Tương đương diện tích bề mặt 60 cm ² (cả hai mặt)	Những dải khoảng 5 cm × 0,3 cm
Ống	< 0,5 mm (thành ống) Từ 0,5 mm đến 1 mm (thành ống)	Chiều dài (cm) = 120 (cm ²) : [Chu vi đường tròn trong + chu vi đường tròn ngoài của ống] (cm) Chiều dài (cm) = 60 (cm ²) : [Chu vi đường tròn trong + chu vi đường tròn ngoài của ống] (cm)	Những phần khoảng 5 cm × 0,3 cm
Phiến mỏng, ống hoặc đã tạo khuôn	> 1 mm	Tương đương với tổng diện tích bề mặt 60 cm ² (toàn bộ bề mặt tiếp xúc)	Những miếng khoảng 5 cm × 0,3 cm

Ghi chú: Điều kiện chiết không được làm thay đổi trạng thái vật lý của mẫu thử, như làm chảy hoặc làm nóng chảy mẫu thử, dẫn tới làm giảm diện tích bề mặt mẫu thử. Có thể cho phép các mảnh dính nhẹ vào nhau. Nên cho từng mảnh nhỏ đã rửa sạch vào dung môi chiết. Nếu dùng các ống nuôi cấy để chiết với dầu thực vật trong nồi hấp thì phải dán kín mép quanh nút với băng dính tốt để ngăn hơi nước không vào trong dịch chiết.

Tiến hành:

Lắc mạnh dịch chiết trước mỗi liều tiêm để đảm bảo chất chiết được phân bố đều. Chú ý không lấy các tiểu phân nhìn thấy được để tiêm tĩnh mạch.

Dùng 5 chuột cho một nhóm, mỗi nhóm thử với một dịch chiết của mẫu thử hoặc mẫu trắng. Liều tiêm và đường tiêm theo hướng dẫn ở Bảng 17.3.2.2. Riêng dịch chiết với dung môi polyethylen glycol và mẫu trắng tương ứng cần pha loãng với 4,1 thể tích dung dịch tiêm natri clorid 0,9 % để được dung dịch có nồng độ khoảng 200 mg polyethylen glycol trong 1 ml.

Bảng 17.3.2.2

Dịch chiết hay mẫu trắng	Liều cho 1 kg	Đường tiêm	Tốc độ tiêm (µl cho 1 s)
Dung dịch tiêm natri clorid 0,9 %	50 ml	Tĩnh mạch	100
Dung dịch 5 % (tt/tt) của ethanol trong dung dịch tiêm natri clorid 0,9 %	50 ml	Tĩnh mạch	100
Polyethylenglycol 400	10 g	Trong màng bụng	
Dầu thực vật	50 ml	Trong màng bụng	

Quan sát tất cả các chuột ngay sau khi tiêm, sau 4 h và ít nhất vào các thời điểm 24 h, 28 h và 72 h sau khi tiêm. Nếu trong thời gian theo dõi không có chuột nào của nhóm tiêm mẫu thử có phản ứng sinh học lớn hơn đáng kể so với nhóm tiêm mẫu trắng thì mẫu thử đạt yêu cầu. Nếu có 2 chuột hoặc nhiều hơn bị chết hoặc có 2 chuột hoặc nhiều hơn có biểu hiện bất thường như co giật, suy nhược hoặc có 3 chuột trở lên bị giảm cân (> 2 g) thì mẫu thử không đạt yêu cầu.

Nếu có một chuột bị chết hoặc có dấu hiệu phản ứng sinh học thì thử lại trên 10 chuột khác. Với lần thử lại, mẫu thử đạt yêu cầu nếu tất cả 10 chuột đều sống và không có biểu hiện sinh học khác nhau đáng kể so với nhóm chứng.

b) Thử nghiệm tiêm trong da

Thử nghiệm này được xây dựng để đánh giá phản ứng tại chỗ của thỏ với dịch chiết mẫu thử sau khi tiêm vào trong da.

Động vật thí nghiệm: Chọn thỏ trắng, da mỏng, có thể cắt lông thật ngắn và da không bị tổn thương hoặc bị kích ứng do cọ xát. Trong thời gian theo dõi, tránh tiếp xúc vào những chỗ tiêm trừ khi cần phân biệt giữa nốt phù nề với vết dầu đọng.

Ghi chú: Những thỏ trước đó đã dùng cho các phép thử không liên quan như thử chất gây sốt hoặc thử đã nghỉ một thời gian sau lần thử trước, có thể dùng vào phép thử này nếu da sạch và không bị tổn thương.

Tiến hành: Trong ngày thí nghiệm, cắt lông trên phần lưng thỏ, về cả hai bên sống lưng, một khoảng đủ rộng để thử. Tránh gây kích ứng và làm tổn thương da. Dùng máy hút để loại hết lông rơi ra, khi cần có thể lau nhẹ da bằng ethanol loãng và để khô trước khi tiêm. Mỗi loại dịch chiết cần thử trên 2 thỏ, một bên tiêm dịch chiết và một bên tiêm mẫu trắng theo hướng dẫn trong Bảng 17.3.2.3. Để tránh lãng phí, trên cùng một thỏ có thể tiêm một vài loại dịch chiết hoặc dịch chiết của vài mẫu khác nếu kết quả không ảnh hưởng lẫn nhau. Lắc mạnh mỗi dịch chiết trước khi lấy để tiêm. Mẫu dịch chiết với polyethylen glycol 400 và mẫu trắng tương ứng, cần pha loãng với dung dịch tiêm natri clorid 0,9 % để có nồng độ polyethylen glycol khoảng 120 mg trong 1 ml.

Bảng 17.3.2.3

Dịch chiết hay mẫu trắng	Số vị trí (cho mỗi thỏ)	Liều cho mỗi vị trí (µl)
Mẫu thử	5	200
Mẫu trắng	5	200

Quan sát các chỗ tiêm để phát hiện các phản ứng của mô như ban đỏ, phù nề hoặc hoại tử. Có thể lau nhẹ bằng ethanol loãng để dễ quan sát và đánh giá kết quả. Quan sát tất cả các thí nghiệm tại các thời điểm 24 h, 48 h và 72 h sau khi tiêm. Chấm điểm tất cả các chỗ tiêm của mẫu trắng và mẫu thử theo thang điểm qui định trong Bảng 17.3.2.4.

Bảng 17.3.2.4

Ban đỏ và tạo thành vảy	Điểm	Tạo thành phù nề *	Điểm
Không có ban đỏ	0	Không có phù nề	0
Ban đỏ rất nhẹ (vừa đủ nhận thấy)	1	Phù nề rất nhẹ (vừa đủ nhận thấy)	1
Ban đỏ nhận thấy rõ	2	Phù nề nhẹ (viên phù nề nổi rõ)	2
Ban đỏ vừa phải tới đậm	3	Phù nề vừa phải (phù nề cao khoảng 1 mm)	3
Ban đỏ đậm (sắc đỏ) tới tạo thành vảy nhẹ	4	Phù nề nặng (phù nề cao trên 1 mm và lan rộng hơn khoảng tiếp xúc)	4

* Không kể những vết nề (cơ học) không phải viêm.

Trong thời gian theo dõi, nếu cần có thể cắt lại lông thỏ để dễ quan sát. Tính điểm ban đỏ và phù nề trung bình cho mẫu trắng và mẫu thử ở mỗi lần chấm điểm (24 h, 28 h và 72 h) cho mỗi thỏ. Sau 72 h, cộng tất cả các điểm ban đỏ và phù nề cho riêng mẫu thử và mẫu trắng. Chia tổng số điểm của từng mẫu cho 12 (2 thỏ $\times$ 3 lần ghi điểm $\times$ 2 lần ghi loại điểm) để xác định điểm trung bình chung với mỗi mẫu thử và mẫu trắng tương ứng. Phép thử đạt yêu cầu nếu hiệu số giữa điểm trung bình của mẫu thử và mẫu trắng tương ứng nhỏ hơn hoặc bằng 1. Nếu ở bất kỳ lần ghi điểm nào đó, điểm phản ứng trung bình của mẫu thử nghi ngờ cao hơn mẫu trắng, làm lại thêm trên 3 thỏ khác. Phép thử đạt yêu cầu nếu điểm trung bình giữa mẫu thử và mẫu trắng khác nhau nhỏ hơn hoặc bằng 1,0.

c) Thử nghiệm chất gây sốt

Thử nghiệm này được qui định cho các đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho thuốc tiêm truyền. Dung môi chiết là dung dịch tiêm natri clorid 0,9 % không có chất gây sốt. Chuẩn bị mẫu thử và dịch chiết như hướng dẫn trong phép thử tiêm toàn thân. Các dụng cụ chiết phải đảm bảo không có chất gây sốt.

Tiến hành theo thử nghiệm chất gây sốt (Phụ lục 13.4), tiêm 10 ml dịch chiết cho 1 kg thỏ.

17.3.3 ĐỒ DÙNG BẰNG CHẤT ĐEO DÙNG CHO CHẾ PHẨM NHỎ MẮT

Đồ đựng bằng chất dẻo cho các chế phẩm nhỏ mắt có thể được chế tạo từ các polymer có khối lượng phân tử đồng nhất trong một khoảng nhất định. Có thể dùng polypropylen hoặc đồng polymer của propylen với không quá 25 % ethylen hoặc hỗn hợp polypropylen và không quá 25 % polyethylen và thường có thêm các chất hóa dẻo, ổn định, chống oxy hóa, tạo màu, làm trơn.

Để lựa chọn đồ đựng bằng chất dẻo phù hợp với chế phẩm nhỏ mắt cần phải tiến hành các thử nghiệm về thành phần của chất dẻo, qui trình xử lý đồ đựng, môi trường tiếp xúc, khả năng hấp thụ và tính thấm của các chất thêm vào, điều kiện bảo quản... có thể ảnh hưởng đến chế phẩm.

Đồ đựng bằng chất dẻo cho chế phẩm thuốc nhỏ mắt phải đáp ứng những thử nghiệm sau:

Thử độ kín, độ gấp uốn, độ trong của dịch chiết, cần không bay hơi

Phải đáp ứng những thử nghiệm qui định cho đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm (Phụ lục 17.3.1).

Thử nghiệm tiêm toàn thân, tiêm trong da

Phải đáp ứng những thử nghiệm qui định cho đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm (Phụ lục 17.3.2).

Thử kích ứng mắt

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

Dung môi chiết:

(a) Dung dịch tiêm natri clorid 0,9 %.

(b) Dầu thực vật.

Chuẩn bị mẫu thử và dịch chiết: Tiến hành giống như chuẩn bị dịch chiết để thử nghiệm tiêm toàn thân.

Động vật thí nghiệm:

Chọn những thỏ trắng khỏe mạnh, trước đó chưa dùng để thử kích ứng mắt. Nhà chăn nuôi phải không có mùn cưa, vỏ bào hay những vật liệu khác có thể làm kích ứng mắt thỏ. Kiểm tra cả hai mắt thỏ trước khi thử và chỉ dùng những thỏ mà mắt không bị kích ứng để thí nghiệm.

Thử sự thích ứng của mắt thỏ: Dùng một thỏ, nhỏ vào một mắt 100 µl mẫu trắng đã chuẩn bị trong thử nghiệm tiêm toàn thân và nhỏ vào mắt kia 100 µl nước cất vô khuẩn để tiêm. Mắt thỏ được coi là thích ứng nếu không nhận thấy sự khác nhau có ý nghĩa giữa hai mắt.

Qui trình thử: Dùng 3 thỏ trắng cho mỗi dịch chiết đem thử. Nhốt thỏ ở nơi chắc chắn nhưng cần nhẹ nhàng và yên tĩnh. Kéo nhẹ và hạ mí mắt dưới xa con người để làm thành một hốc lõm và nhỏ khoảng 100 µl nước cất vô khuẩn để tiêm, giữ mí mắt khoảng 30 s. Làm tương tự để nhỏ vào mắt kia 100 µl dịch chiết mẫu thử đã chuẩn bị ở thử nghiệm tiêm toàn thân. 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 trong quá trình theo dõi so với mẫu trắng và mắt thỏ thích ứng với thử

nghiệm. Nếu có hiện tượng kích ứng với mắt nhỏ nước cất vô khuẩn để tiêm [hoặc mắt thử không thích ứng với thử nghiệm] thì làm lại thử nghiệm với 3 thử khác. Trong lần thử lại, tất cả các thử phải đạt yêu cầu thử nghiệm.

17.4 DỤNG CỤ TIÊM TRUYỀN ĐÃ TIỆT KHUẨN (Bộ dây truyền dịch)

Dụng cụ tiêm truyền (Bộ dây truyền dịch) dùng để dẫn các chế phẩm như thuốc tiêm thể tích lớn, máu và các chế phẩm từ máu qua đường tĩnh mạch hoặc đường khác thích hợp trong điều trị và dinh dưỡng.

Cấu tạo

Bộ dây truyền dịch có phần chính là một ống dẫn hình trụ bằng chất dẻo gắn chặt với các bộ phận khác gồm: Kim chọc nút chai, bầu đếm giọt, màng lọc máu, khóa (bộ phận điều chỉnh lưu lượng chảy), kim tiêm, màng lọc không khí. Y cụ này được sản xuất với các kích cỡ khác nhau theo yêu cầu của trị liệu.

Vật liệu và thiết kế sản xuất

Vật liệu dùng để chế tạo ra bộ dây truyền dịch thường gồm nhựa dẻo như polyvinyl clorid (PVC), ethylenvinyl acetat (EVA) và kim loại không gỉ. Những vật liệu này phải là loại dùng cho y tế. Vật liệu dùng làm ống dẫn, bầu đếm giọt phải là loại trong suốt. Việc chọn vật liệu cho sản phẩm phải không ảnh hưởng tới chất lượng của dịch được dẫn truyền, đặc biệt không tác động đến các thành phần của máu, cũng như đảm bảo an toàn trong khi dùng. Bộ dây truyền dịch phải vô khuẩn và không có chất gây sốt; chỉ dùng một lần, không được tiệt trùng để dùng lại.

Tiêu chuẩn kỹ thuật chung

Bộ dây truyền dịch đã tiệt khuẩn, đóng gói đúng quy định phải đáp ứng các phép thử sau:

Chuẩn bị dung dịch thử nghiệm (dung dịch T): Thiết lập một hệ thống quay vòng khép kín gồm 3 bộ dây truyền dịch (được nối liền với nhau) và một bình thủy tinh borosilicat dung tích 300 ml. Lắp một bộ phận cấp và điều chỉnh nhiệt vào bình. Rót 250 ml nước để pha thuốc tiêm vào bình và điều nhiệt ở $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Cho nước lưu thông trong hệ thống qua các bộ dây theo chiều sẽ được dùng để truyền dịch làm thành một vòng khép kín (nước từ bình - qua dây - trở lại bình) với tốc độ 1000 ml/h trong 2 h. Trong quá trình chiết rửa có thể dùng một bơm kiểu nhu động thích hợp để đẩy nước lưu thông dễ dàng, nhưng không ảnh hưởng tới kết quả các thử nghiệm sau đó. Thu toàn bộ dịch và để nguội (dán nhãn dung dịch T).

Độ trong và màu sắc dung dịch

Dung dịch T phải trong suốt (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Độ hấp thụ ánh sáng

Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch T trong khoảng từ 230 nm đến 360 nm (Phụ lục 4.1).

Độ hấp thụ được là không quá 0,3 tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng từ 230 nm đến 250 nm, và không quá 0,15 tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng từ 251 nm đến 360 nm.

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 25 ml dung dịch T, thêm 0,15 ml dung dịch chứa 0,1 % xanh bromothymol (TT), 0,02 % đỏ methyl (TT) và 0,2 % phenolphthalein (TT) trong ethanol 96 % (TT). Màu của dung dịch phải chuyển sang xanh khi thêm không quá 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CD).

Lấy 25 ml dung dịch T, thêm 0,2 ml dung dịch da cam methyl (TT). Dung dịch phải bắt đầu chuyển màu khi thêm không quá 0,5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (CD).

Cẩn không bay hơi

Bốc hơi 50 ml dung dịch T đến khô trên cách thủy và sấy đến khối lượng không đổi ở 100°C đến 105°C . Song song làm mẫu trắng với 50 ml nước để pha thuốc tiêm. Lượng cân thu được của mẫu thử không lớn hơn quá 1,5 mg so với lượng cân thu được của mẫu trắng.

Chất khử

Phép thử này được tiến hành trong vòng 4 h từ khi chuẩn bị dung dịch T. Lấy 20 ml dung dịch T, thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), 20 ml dung dịch kali permanganat 0,002 M (CD). Đun sôi 3 min, sau đó làm nguội nhanh. Thêm 1 g kali iodid (TT), chuẩn độ bằng dung dịch natri thiosulfat 0,01 M (CD), dùng 0,25 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị. Song song làm mẫu trắng với 20 ml nước để pha thuốc tiêm. Lượng dung dịch natri thiosulfat 0,01 M (CD) dùng cho mẫu thử không lớn hơn quá 2,0 ml so với lượng dùng cho mẫu trắng.

Tiểu phân lạ

Đóng đầy dung dịch natri lauryl sulfat 0,01 % (kl/tt) (TT) đã được lọc trước qua phễu thủy tinh xốp với đường kính lỗ lọc khoảng 10 μm đến 16 μm và làm nóng đến 37°C vào bộ dây truyền dịch qua đường vào thông thường. Thu dung dịch từ đường ra của bộ dây và quan sát. Dung dịch phải trong suốt và thực tế không có các tiểu phân hoặc sợi khi quan sát bằng mắt thường (coi các tiểu phân hoặc sợi với đường kính bằng hoặc lớn hơn 50 μm là có thể quan sát được bằng mắt thường).

Tốc độ dòng chảy

Đặt đầu vào của một bộ dây truyền dịch ở độ cao 1 m. Cho 50 ml một dung dịch có độ nhớt bằng 3 mPa.s (dung dịch polyethylen glycol 4000 3,3 % (kl/tt) trong nước ở 20°C là thích hợp) chảy qua bộ dây với khóa đề ở trạng thái mở hoàn toàn. Thời gian chảy hết lượng dung dịch thử nghiệm phải không quá 90 s.

Đồ bền áp lực

Bịt kín một đầu của bộ dây truyền dịch, kể cả ống thông khí (nếu có). Mở các khóa. Gắn đầu kia của bộ dây với đầu ống chứa khí nén, ống có gắn sẵn thiết bị điều áp. Những

chìm một bộ dây vào một thùng nước ở 20 °C đến 23 °C. Nén khí vào dây với áp suất 100 kPa trong 1 min. Không được có bọt khí thoát ra từ bộ dây.

Độ trong suốt của dây truyền dịch

Pha hỗn dịch chuẩn: Trộn đều 25 ml dung dịch hydrazin sulfat 1 % trong nước (đã pha sau 4 h đến 6 h) với một dung dịch có chứa 2,5 g hexamin (TT) trong 25,0 ml nước và để yên trong 24 h. Hỗn dịch này phải được bảo quản trong bình thủy tinh có bề mặt trong thật nhẵn, có thể ổn định trong vòng 2 tháng. Trước khi dùng phải lắc đều sau đó lấy 15 ml hỗn dịch cho vào bình định mức, pha loãng với nước cất tới vừa đủ 1000 ml, thu được hỗn dịch chuẩn.

Pha loãng hỗn dịch chuẩn 8 lần để thử các bộ dây truyền dịch có đường kính ngoài của ống dẫn nhỏ hơn 5 mm; pha loãng hỗn dịch chuẩn 16 lần để thử các bộ dây truyền dịch có đường kính ngoài của ống dẫn bằng hoặc lớn hơn 5 mm. Cho hỗn dịch chuẩn đã pha loãng phù hợp chạy qua bộ dây cần thử. Độ đục và các bọt khí của hỗn dịch chuẩn đã pha loãng khi chảy qua bộ dây phải được nhận biết rõ bằng mắt thường khi so sánh với bộ dây khác cùng lô đã đóng dây nước cất.

Thử vô khuẩn

Tiến hành phép thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7) với các chi dẫn thêm sau:

Nếu bộ dây truyền dịch quy định chỉ có mặt trong là vô khuẩn: Cho 50 ml dung môi A (được chuẩn bị theo chi dẫn ở Phụ lục 13.7), chảy qua bộ dây truyền dịch và thu lấy toàn bộ lượng dung môi này để thử. Tiến hành thử theo phương pháp màng lọc. Nếu bộ dây truyền dịch quy định cả mặt trong và mặt ngoài đều vô khuẩn: Mở đồ bao gói bằng các dụng cụ tiệt khuẩn. Nếu dùng phương pháp màng lọc để thử: Đặt bộ dây vào một đồ đựng vô khuẩn thích hợp có chứa sẵn một lượng dung môi A đủ để làm ngập bộ dây và ngâm rửa một bộ dây trong 10 min. Nếu dùng phương pháp cấy trực tiếp để thử: Đặt cả bộ dây vào trong một đồ đựng vô khuẩn thích hợp có chứa sẵn một lượng môi trường đủ để ngâm chìm toàn bộ dây đem thử. Bộ dây truyền dịch phải vô khuẩn.

Chất gây sốt

Nối kết liên tiếp 5 bộ dây truyền dịch với nhau. Cho chảy qua hệ thống này 250 ml dung dịch natri clorid 0,9 % vô khuẩn, không có chất gây sốt với tốc độ chảy không quá 10 ml/min. Dung dịch rửa vào một đồ đựng không có chất gây sốt, dung dịch thu được để tiến hành thử chất gây sốt với liều 10 ml/kg thể trọng chó (Phụ lục 13.4).

Bộ dây truyền dịch không được chứa chất gây sốt.

Ethylen oxyd

Nếu trên nhãn có ghi là bộ dây truyền dịch được tiệt khuẩn bằng ethylen oxyd thì dư lượng chất này không vượt quá 0,001 % (kl/kl).

Tiến hành theo phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dụng dịch thử: Lấy bộ dây truyền dịch ra khỏi đồ bao gói và cân. Cắt dây thành từng đoạn dài không quá 1 cm và bỏ

vào một lọ thủy tinh dung tích 250 ml đến 500 ml đã có sẵn 150 ml dimethylacetamid (TT). Nút lọ lại bằng một nút thích hợp và cột nút thật chắc chắn. Đặt lọ ở 69 °C đến 71 °C trong 16 h. Dung khí nóng thu được từ lọ để tiêm vào cột.

Dụng dịch chuẩn gốc: Tiến hành trong tủ hút như sau: Chuyển 50 ml dimethylacetamid (TT) vào một lọ thủy tinh 50 ml, nút lọ lại và cột nút chắc chắn. Cân khối lượng lọ (chính xác đến 0,1 mg). Làm đầy một bơm tiêm (bằng polyethylen hoặc polypropylen) có dung tích 50 ml với khí ethylen oxyd (TT). Giữ cho khí tiếp xúc với mặt trong của bơm tiêm khoảng 3 min rồi đẩy hết khí ra khỏi bơm tiêm. Làm đầy lại bơm tiêm với 50 ml khí ethylen oxyd (TT) khác. Lắp một kim tiêm (loại dùng tiêm dưới da) vào bơm tiêm, đẩy bớt khí ra khỏi bơm tiêm đến khi thể tích khí trong bơm tiêm còn 25 ml. Tiêm từ từ lượng khí trong bơm tiêm này vào lọ đã chuẩn bị trên. Lắc nhẹ nhàng, tránh không cho kim tiêm tiếp xúc với dimethylacetamid trong lọ. Cân lại khối lượng lọ. Sự tăng khối lượng lọ chính là lượng khí ethylen oxyd đã được hòa tan. Từ sự tăng khối lượng này (khoảng 45 mg đến 60 mg), tính toán nồng độ chính xác của dung dịch khí ethylen oxyd trong dimethylacetamid (khoảng 1 g/L).

Pha các dung dịch chuẩn từ 1 đến 7: Chuẩn bị 7 lọ (cùng loại như đã dùng để chuẩn bị dung dịch thử), đánh số từ 1 đến 7, trong mỗi lọ đã có sẵn 150 ml dimethylacetamid (TT). Lần lượt cho vào các lọ, theo thứ tự từ 1 đến 7, các thể tích chính xác dung dịch chuẩn gốc sau: 0 ml; 0,05 ml; 0,10 ml; 0,20 ml; 0,50 ml; 1,00 ml và 2,00 ml (tương ứng với khoảng 0 µg; 50 µg; 100 µg; 200 µg; 500 µg; 1000 µg và 2000 µg ethylen oxyd). Đậy nút các lọ và cột nút vào cổ lọ cho thật chắc chắn. Đặt các lọ ở 69 °C đến 71 °C trong 16 h. Dung khí nóng thu được từ các lọ để tiêm vào cột.

Điều kiện sắc ký

Cột thép không gỉ (1,5 m × 6,4 mm) nhồi diatomit silan hóa được tẩm 30 % (kl/kl) polyethylen glycol 1500.

Khí mang: Heli với tốc độ dòng 20 ml/min.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ vận hành: Cột ở 40 °C; buồng tiêm ở 100 °C; detector ở 150 °C.

Cách tiến hành:

Xây dựng đường chuẩn: Lần lượt tiêm riêng biệt 1 ml khí nóng thu được từ các lọ đựng dung dịch chuẩn từ 1 đến 7 vào cột sắc ký và xây dựng đường chuẩn từ các chiều cao của các pic đáp ứng thu được và lượng ethylen oxyd có trong mỗi lọ tương ứng.

Tiêm 1 ml khí nóng thu được từ lọ đựng dung dịch thử. Dựa vào chiều cao của pic đáp ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và căn cứ vào đường cong chuẩn đã được xây dựng ở trên, tính ra lượng ethylen oxyd có trong mẫu thử.

Cần kiểm tra để đảm bảo rằng không có sự ảnh hưởng của các pic khác lên pic của ethylen oxyd bằng một trong hai cách sau: 1) Tiến hành sắc ký một dung dịch được chuẩn bị như dung dịch thử quy định ở trên, nhưng thay một bộ dây truyền dịch cần thử bằng một bộ dây không được tiệt

khuẩn; 2) Tiến hành quy trình sắc ký theo quy định ở trên, nhưng dùng cột thép không gỉ ($3 \text{ m} \times 3,2 \text{ mm}$) nhồi diatomit silan hóa được tẩm 20 % (kl/kl) *triscyanoethoxypropyl*, duy trì ở nhiệt độ cột 60 °C.

Đóng gói, bảo quản

Mỗi bộ dây truyền dịch được đóng trong bao bì kín thích hợp, duy trì được trạng thái vô khuẩn. Dán nhãn đáp ứng quy cách và ghi rõ kỹ thuật vô khuẩn trong sản xuất. Bảo quản nơi khô ráo, mát và tránh va chạm.

17.5 NÚT CAO SU DÙNG CHO CHAI ĐUNG THUỐC TIÊM VÀ THUỐC TIÊM TRUYỀN

Nút cao su dùng cho chai, lọ đựng các chế phẩm thuốc tiêm nước, bột, hay bột đông khô, được làm từ các nguyên liệu thu được bằng cách lưu hóa các chất hữu cơ cao phân tử có tính đàn hồi, 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...).

Nút cao su được dùng cho nhiều chế phẩm thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền khác nhau, đòi hỏi nút có những tính chất 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 nhả tạp chất vào thuốc, với mức có thể làm biến đổi chất lượng thuốc hoặc gây độc hại. Nút cao su phải không cho các chất thấm qua 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, khi rút kim ra lỗ thủng phải tự bít kín ngay để không gây ô nhiễm thuốc, nút phải 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 nhiều liều, chọc chai 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.

Tính chất

Nút cao su là loại nút đàn hồi, trong mờ hoặc đục mờ, màu phụ thuộc vào thành phần các chất có trong nút. Nút phải đồng nhất và không có các vật lạ ngẫu nhiên rơi vào thuốc như sợi, tiểu phân lạ hay mảnh vụn cao su. Nút cao su phải không tan trong tetrahydrofuran nhưng có thể trương nở.

Độ bền của nút khi đâm kim

Đối với phép thử độ bền của nút khi đâm kim, khả năng tự bít kín lỗ đâm kim, nút được xử lý như xử lý nút ở phần chuẩn bị dịch chiết, sau đó làm khô nút.

Đối với nút thiết kế đâm qua bằng kim tiêm dưới da, tiến hành thử như sau: Lấy 12 chai đã rửa sạch, sấy khô. Cho

vào mỗi chai một thể tích nước bằng dung tích danh định bớt đi 4 ml. Đậy chai bằng nút cần kiểm tra. Đóng nắp nhôm bên ngoài và để yên trong 16 h. Dùng kim tiêm dưới da đã được bôi trơn có mũi kim nhọn vát một góc $12^\circ \pm 2^\circ$, đường kính ngoài 0,8 mm, dài 40 mm, 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 0,45 μm . Đếm các mảnh cao su có thể nhìn thấy bằng mắt thường đã rơi ra. Tổng số mảnh cao su đếm được ở 12 chai không được quá 5.

Độ bền của nút khi tiệt khuẩn

Cho nước vào chai sạch với thể tích bằng khoảng 2/3 dung tích, đậy bằng nút cần kiểm tra, đóng nắp nhôm bên ngoài. Sau khi hấp ở $121^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ trong 20 min, nút không được biến dạng hay chảy dính.

Độ kín của nút

Cho nước theo đúng dung tích vào 5 chai. Đậy chai bằng nút cần thử. Đóng nắp nhôm bên ngoài. Hấp ở $121^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ trong 30 min. Nhúng chìm các chai vào *dung dịch xanh methylen 0,1 % (TT)* trong 1 h ở áp suất 650 mmHg. Khi áp suất trở lại bình thường, dung dịch không được thấm vào bên trong chai.

Khả năng tự bít kín lỗ đâm kim

Phép thử này chỉ áp dụng với nút cao su dùng cho chế phẩm thuốc tiêm đóng nhiều liều.

Cho nước theo đúng thể tích danh định vào 10 chai. Đậy chai bằng nút cần thử. Đóng nắp nhôm bên ngoài. Dùng kim tiêm có đường kính ngoài 0,8 mm, dài 40 mm, 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, chìm 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 đó 30 min. Rửa sạch bên ngoài chai. Không có chai nào có vết dung dịch màu.

Giới hạn sulfid dễ bay hơi

Cho nút (có thể cắt nếu cần) với 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 2 %. Đặt giấy tẩm chỉ acetat lên trên miệng bình và giữ giấy bằng cách úp một cốc thủy tinh lên miệng bình. Hấp ở $121^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ trong 30 min, màu đen hiện lên không được đậm hơn màu của mẫu chuẩn (gồm 0,154 mg *natric sulfid (TT)* và 50 ml dung dịch *acid citric (TT)* 2 %), thực hiện giống như mẫu thử trong cùng thời gian.

Các phép thử đối với dịch chiết

Chuẩn bị dịch chiết (mẫu thử):

Lấy một số nút cao su tương ứng với diện tích bề mặt 100 cm^2 cho vào bình thủy tinh, thêm *nước cất* ngập nút, đun sôi 5 min rồi đem rửa lại nút 5 lần bằng *nước cất* nguội. Cho các nút đã rửa sạch vào bình thủy tinh trung tính (thủy tinh loại I) có miệng rộng, thêm 200 ml *nước cất* và cân

bình. Đậy bình bằng một cốc thủy tinh trung tính hoặc giấy nhôm đã rửa sạch. Cho vào nồi hấp và nâng nhiệt độ đến $121\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong thời gian từ 20 min đến 30 min và duy trì ở nhiệt độ này trong 30 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng trong khoảng 30 min. Thêm nước đến bằng khối lượng ban đầu. Lắc đều và gạn ngay lấy phần dung dịch bên trên (dung dịch A). Lắc dung dịch A trước khi thực hiện mỗi phép thử.

Mẫu trắng:

Cho 200 ml nước cất vào một bình thủy tinh trung tính (thủy tinh loại I) và thực hiện các bước tiếp theo trong cùng điều kiện như khi chuẩn bị mẫu thử.

Độ đục của dịch chiết từ nút

Dung dịch A 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).

Màu sắc của dịch chiết từ nút

Dung dịch A không được có màu đậm hơn màu của dung dịch VL₅ (Phụ lục 9.3).

Giới hạn acid - kiềm

Cho 20 ml dung dịch A vào bình nón, thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Dung dịch phải chuyển sang màu xanh khi thêm không quá 0,3 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CD) hoặc dung dịch phải chuyển sang màu vàng khi thêm không quá 0,8 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (CD).

Giới hạn kim loại nặng

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch A cho vào ống nghiệm, thêm 2 ml dung dịch đệm acetat pH 3,5 (TT), lắc đều. Thêm 1,2 ml dung dịch thioacetamid (TT). Để yên trong 2 min. Màu tạo thành không được đậm hơn mẫu chuẩn làm trong cùng điều kiện được chuẩn bị bằng cách thay 12 ml dung dịch A bằng 10 ml dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT) và 2 ml dung dịch A.

Giới hạn chất khử

Lấy 20 ml dung dịch A (mới được điều chế trong vòng 4 h), thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (CD) và 20 ml dung dịch kali permanganat 0,002 M (CD). Đun sôi 3 min. Làm nguội. Thêm 1 g kali iodid (TT) và chuẩn độ ngay bằng dung dịch natri thiosulfat 0,01 M (CD), chỉ thị hồ tinh bột.

Tiến hành song song với 20 ml mẫu trắng.

Thể tích dung dịch natri thiosulfat 0,01 M (CD) sử dụng cho mẫu thử so với mẫu trắng không được vượt quá 3 ml (với nút loại I) và 7 ml (với nút loại II).

Giới hạn cặn khô

Làm bay hơi trên cách thủy 50 ml dung dịch A đến khô, sấy cân ở $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ đến $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ đến khối lượng không đổi. Lượng cặn khô không được quá 2 mg (với nút loại I) và 4 mg (với nút loại II).

Giới hạn amoni

Kiểm hóa 5 ml dung dịch A bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (CD), pha loãng bằng nước cất đến 15 ml, thêm 0,3 ml thuốc thử Nessler (TT), để yên 30 s. Màu tạo thành không được đậm hơn mẫu chuẩn. Mẫu chuẩn gồm 10 ml dung dịch amoni mẫu 1 phần triệu NH_4 (TT), một thể tích dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) bằng thể tích đã cho vào mẫu thử, thêm nước đến 15 ml và 0,3 ml thuốc thử Nessler (TT).

Độ hấp thụ ánh sáng

Lấy dung dịch A (mới được điều chế trong vòng 5 h) lọc qua màng có lỗ lọc $0,45\text{ }\mu\text{m}$, bỏ đi vài ml dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc trong dải bước sóng từ 220 nm đến 360 nm, dùng nước cất làm mẫu trắng để hiệu chuẩn. Độ hấp thụ ánh sáng không được vượt quá 0,2 (loại I) và 0,4 (loại II).

Giới hạn kẽm hòa tan

Không được quá 5 μg kẽm trong 1 ml dung dịch A.

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

Dung dịch thử: Lấy 10 ml dung dịch A cho vào bình định mức 100 ml, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến vạch, lắc đều.

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

Bước sóng: 213,9 nm.

Nguồn sáng: Đèn cathod rỗng kẽm.

Ngon lửa: Không khí - acetylen.

17.6 BƠM TIÊM VÔ KHUẨN BẰNG CHẤT ĐEO SỬ DỤNG MỘT LẦN

Bơm tiêm vô khuẩn bằng chất dẻo sử dụng một lần là dụng cụ y tế sử dụng được ngay để đưa thuốc tiêm vào cơ thể. Loại bơm tiêm này đáp ứng vô khuẩn và không có chất gây sốt, chỉ sử dụng một lần không được tái tiết khuẩn hoặc dùng lại. Bơm tiêm gồm có một ống bơm tiêm hình trụ và một pit tông, giữa ống bơm tiêm và pit tông có thể có một vòng đàn hồi để làm kín khít, kim tiêm có thể gắn vào ống bơm tiêm và không tháo rời được. Mỗi bơm tiêm được bao gói bảo quản riêng để đảm bảo vô khuẩn.

Ống bơm tiêm phải trong để có thể đọc được dễ dàng lượng thuốc cần dùng và có thể kiểm tra bằng mắt thường bọt khí và các phần tử lạ.

Chất dẻo và nguyên liệu có tính đàn hồi làm ống bơm tiêm và pit tông phải đáp ứng các yêu cầu kỹ thuật thích hợp hoặc các yêu cầu của cơ quan y tế có thẩm quyền. Nguyên liệu thông dụng nhất là polypropylen và polyethylen. Loại bơm tiêm này phải đáp ứng các tiêu chuẩn hiện hành về kích cỡ và tính năng.

Có thể tráng dầu silicon (Phụ lục 17.7) vào mặt trong của ống bơm tiêm để giúp vận hành bơm tiêm được nhẹ nhàng nhưng không được thừa dư làm ảnh hưởng tới chất lượng thuốc tiêm khi sử dụng.

Mực, hồ dán, chất kết dính dùng để đánh dấu trên bơm tiêm hoặc trên đồ bao gói và tại những nơi cần thiết khi lắp ráp và đóng gói bơm tiêm, không được để ngấm qua các thành ống.

Dung dịch S: Pha chế dung dịch S một cách cẩn thận không để bị nhiễm bẩn bởi các tiểu phân lạ. Lấy một số lượng bơm tiêm đủ để tạo 50 ml dung dịch. Cho nước để pha thuốc tiêm vào các bơm tiêm đến dung tích qui định và để ở nhiệt độ 37 °C trong 24 h. Gộp các dung dịch lấy ra từ bơm tiêm vào trong một bình thủy tinh borosilicat thích hợp.

Độ trong và màu sắc dung dịch: Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3 Phương pháp 2) và không được có các tiểu phân rắn lạ.

Giới hạn acid - kiềm: Lấy 20 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,3 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CD) hoặc dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (CD).

Độ hấp thụ ánh sáng: Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch S (Phụ lục 4.1) không được quá 0,4 trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 360 nm.

Ethylen oxyd: Nếu nhãn ghi rõ có dùng ethylen oxyd để tiệt khuẩn thì lượng ethylen oxyd không được lớn hơn 10 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (1,5 m × 6,4 mm) được nhồi diatomit silan hóa và tẩm 30 % (kl/kl) *macrogol 1500*.

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 20 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Duy trì nhiệt độ vận hành cột ở 40 °C, buồng tiêm ở 100 °C, detector ở 150 °C.

Kiểm tra đảm bảo không có các pic khác ảnh hưởng lên pic của ethylen oxyd bằng một trong hai cách sau: 1) Tiến hành sắc ký sử dụng bơm tiêm không được tiệt khuẩn hoặc; 2) Tiến hành qui trình sắc ký theo qui định như trên nhưng dùng cột thép không gỉ (3 m × 3,2 mm) được nhồi diatomit silan hóa được tẩm 20 % (kl/kl) *triscyanoethoxypropan* (TT). Duy trì nhiệt độ cột ở 60 °C.

Dung dịch ethylen oxyd: Tiến hành trong tủ hút. Lấy 50,0 ml *dimethylacetamid* (TT) vào một lọ thủy tinh dung tích 50 ml, nút lọ lại và đóng nút chắc chắn. Cân khối lượng lọ (chính xác đến 0,1 mg). Nạp đầy khí *ethylen oxyd* (TT) vào một bơm tiêm (bằng polyethylen hoặc polypropylen) có dung tích 50 ml. Giữ cho khí tiếp xúc với mặt trong của bơm tiêm khoảng 3 min, rồi đẩy hết khí ra khỏi bơm tiêm và lại nạp đầy 50 ml khí *ethylen oxyd* (TT) vào bơm tiêm. Lắp một kim tiêm (loại tiêm dưới da) vào bơm tiêm và đẩy bớt khí ra khỏi bơm tiêm đến khi thể tích khí trong bơm tiêm còn 25 ml. Tiêm từ từ lượng khí trong bơm tiêm

này vào lọ đã chuẩn bị trên. Lắc nhẹ nhàng, tránh không cho kim tiếp xúc với *dimethylacetamid* trong lọ. Cân lại khối lượng lọ. Khối lượng tăng khoảng 45 mg đến 60 mg. Dùng khối lượng tăng này để tính toán nồng độ chính xác của dung dịch khí ethylen oxyd trong *dimethylacetamid* (khoảng 1 g/L).

Xây dựng đường chuẩn: Chuẩn bị 7 lọ thủy tinh (cùng loại như đã dùng để chuẩn bị dung dịch thử), trong mỗi lọ đã có sẵn 150 ml *dimethylacetamid* (TT). Lần lượt cho vào các lọ 0 ml; 0,05 ml; 0,10 ml; 0,20 ml; 0,50 ml; 1,00 ml và 2,00 ml dung dịch ethylen oxyd tương ứng với khoảng 0 µg; 50 µg; 100 µg; 200 µg; 500 µg; 1000 µg và 2000 µg ethylen oxyd. Đậy nút các lọ và đóng nút chắc chắn. Đặt các lọ này vào tủ sấy ở nhiệt độ 70 °C ± 1 °C trong 16 h. Tiêm 1 ml khí nóng của từng lọ vào cột và vẽ đường cong chuẩn từ chiều cao của các pic và khối lượng ethylen oxyd có trong mỗi lọ.

Cách tiến hành: Lấy bơm tiêm ra khỏi đồ bao gói và cân bơm tiêm. Cắt bơm tiêm thành từng mảnh có kích thước cạnh không quá 1 cm và cho vào trong một lọ thủy tinh dung tích 250 ml đến 500 ml đã có sẵn 150 ml *dimethylacetamid* (TT). Nút lọ bằng một nút thích hợp và đóng nút chắc chắn. Đặt lọ vào tủ sấy ở nhiệt độ 70 °C ± 1 °C trong 16 h. Lấy 1 ml khí nóng từ lọ và tiêm vào cột. Tính khối lượng ethylen oxyd trong lọ dựa vào đường chuẩn và chiều cao của pic thu được.

Dầu silicon

Tính diện tích bề mặt trong (cm²) của một bơm tiêm theo biểu thức:

$$2\sqrt{v \cdot \pi \cdot h}$$

Trong đó:

v là dung tích qui định của bơm tiêm (cm³);

h là chiều cao của phần chia vạch khắc (cm).

Lấy một lượng bơm tiêm đủ để có diện tích bề mặt trong khoảng từ 100 cm² đến 200 cm². Hút vào mỗi bơm tiêm một lượng *methylen clorid* (TT) bằng một nửa dung tích qui định và hút tiếp không khí vào cho tới dung tích qui định. Rửa bề mặt trong tương ứng dung tích qui định với dung môi này bằng cách đảo ngược bơm tiêm 10 lần liên tiếp, dùng ngón tay có bọc màng chất dẻo (trơ với *methylen clorid*) để bịt kín kim tiêm. Đẩy các dịch chiết trong bơm tiêm vào một đĩa đã cân bị và tiến hành chiết như vậy với các bơm tiêm còn lại. Bốc hơi dịch chiết đến khô trên cách thủy. Sấy khô ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng cân không được quá 0,25 mg/cm² diện tích bề mặt trong.

Định tính căn bằng phương pháp quang phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Căn có dải hấp thụ đặc trưng của dầu silicon ở 805 cm⁻¹, 1020 cm⁻¹, 1095 cm⁻¹, 1260 cm⁻¹ và 2960 cm⁻¹.

Chất khử

Lấy 20,0 ml dung dịch S, thêm 2 ml *acid sulfuric* (TT) và 20,0 ml dung dịch *kali permanganat* 0,002 M (CD). Đun sôi 3 min. Sau đó làm nguội ngay. Thêm 1 g *kali iodid* (TT)

và chuẩn độ ngay bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,01 M (CD)*, dùng 0,25 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị. Song song làm mẫu trắng với 20,0 ml *nước để pha thuốc tiêm (TT)*. Hiệu số giữa hai thể tích *dung dịch chuẩn độ* đã tiêu thụ không được lớn hơn 3,0 ml.

Độ trong suốt

Đóng đầy *nước* vào một bơm tiêm (mẫu trắng) và đóng đầy hỗn dịch chuẩn đục gốc (Phụ lục 9.2) đã pha loãng 10 lần vào một bơm tiêm khác. Dùng hỗn dịch chuẩn đục gốc đã để yên ở $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 24 h. Quan sát bằng mắt thường trong ánh sáng khuếch tán trên nền đen. Độ đục của hỗn dịch phải được nhận biết rõ khi so sánh với mẫu trắng.

Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7)

Bơm tiêm qui định vô khuẩn phải đáp ứng phép thử vô khuẩn tiến hành như sau: Sử dụng kỹ thuật vô khuẩn, mở đồ bao gói, tháo rời các bộ phận và đặt mỗi thứ vào một bình chứa thích hợp có chứa sẵn một lượng môi trường cấy thích hợp đủ để ngâm chìm hoàn toàn bộ phận đó.

Bơm tiêm qui định chỉ mặt trong là vô khuẩn phải đáp ứng phép thử vô khuẩn tiến hành như sau: Dùng 50 ml môi trường cấy cho mỗi bơm tiêm để thử. Sử dụng kỹ thuật vô khuẩn, tháo bộ phận bảo vệ kim tiêm ra và ngâm chìm kim tiêm trong môi trường cấy. Rửa xít bơm tiêm 5 lần bằng cách kéo pít tống tới mức cao nhất có thể được.

Chất gây sốt (Phụ lục 13.4)

Bơm tiêm có dung tích qui định từ 15 ml trở lên phải đáp ứng phép thử chất gây sốt. Dùng ít nhất 3 bơm tiêm để thử. Cho *dung dịch natri clorid 0,9 % (TT)* không có chất gây sốt vào bơm tiêm tới dung tích qui định và giữ ở nhiệt độ $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 2 h. Gộp toàn bộ các *dung dịch* này trong điều kiện vô khuẩn vào một bình chứa không có chất gây sốt và tiến hành thử nghiệm ngay. Dùng *dung dịch* này để thử chất gây sốt với liều 10 ml/kg cân nặng tho.

Ghi nhãn

Nhãn trên bao bì ghi rõ:

Số lô;

Mô tả bơm tiêm;

Bơm tiêm này chỉ được sử dụng một lần.

Nhãn trên bao bì ngoài ghi rõ:

Phương pháp tiệt khuẩn;

Bơm tiêm này vô khuẩn hoặc chỉ mặt trong bơm tiêm là vô khuẩn;

Tên, địa chỉ và logo nhà sản xuất;

Không được sử dụng bơm tiêm này nếu đồ bao gói bị hỏng hoặc bộ phận bảo vệ vô khuẩn không khít.

17.7 SILICON

1. DẦU SILICON DÙNG BÔI TRƠN

Dầu silicon dùng bôi trơn là một poly(dimethylsiloxan) được tạo thành bằng cách thủy phân và đa trùng ngưng của dicloromethylsilan và clorotrimethylsilan. Dầu silicon

dùng bôi trơn có nhiều loại khác nhau, mỗi loại có chỉ số độ nhớt qui định đặt sau tên sản phẩm.

Dầu silicon dùng bôi trơn có độ polymer hóa ($n = 400$ đến 1200) tương đương độ nhớt động học của chúng trong khoảng từ $1000\text{ mm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ đến $30000\text{ mm}^2\cdot\text{s}^{-1}$.

Tính chất

Chất lỏng không màu, trong, có độ nhớt khác nhau. Thực tế không tan trong nước và trong methanol, trộn lẫn được với ethyl acetat, methyl ethylceton và toluen, rất khó tan trong ethanol khan.

Định tính

A. Độ nhớt động học ở $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Xem phép thử Độ nhớt).

B. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của dầu silicon dùng bôi trơn chuẩn. Không tính đến miền phổ từ 850 cm^{-1} đến 750 cm^{-1} vì ở dải phổ này có sự khác biệt nhỏ tùy theo độ polymer hóa.

C. Đốt nóng 0,5 g chế phẩm trong một ống nghiệm trên ngọn lửa nhỏ đến khi bắt đầu có khói trắng xuất hiện. Úp ngược ống nghiệm này lên một ống nghiệm thứ hai có chứa 1 ml *dung dịch muối natri của acid cromotropic (TT)* 0,1 % trong *acid sulphuric (TT)* sao cho khói tiếp xúc với *dung dịch*. Lắc ống nghiệm thứ hai trong khoảng 10 s và đun nóng trên cách thủy trong 5 min. *Dung dịch* có màu tím.

D. Trong một chén platin, chuẩn bị như phép thử tro sulfat (Phụ lục 9.9); dùng 50 mg chế phẩm. Cần thu được là bột màu trắng và cho phản ứng của silicat (Phụ lục 8.1).

Độ acid

Lấy 2,0 g chế phẩm, thêm 25 ml hỗn hợp đồng thể tích *ethanol (TT)* và *ether (TT)* đã được trung hòa trước với 0,2 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* làm chỉ thị và lắc. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CD)* dùng để chuyển màu của *dung dịch* thành màu xanh lam không được quá 0,15 ml.

Độ nhớt

Xác định độ nhớt lực học ở $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Phụ lục 6.3). Tính độ nhớt động học, lấy tỷ trọng tương đối là 0,97. Độ nhớt động học không được nhỏ hơn 95 % và không lớn hơn 105 % độ nhớt qui định trên nhãn.

Dầu khoáng

Lấy 2 ml chế phẩm vào ống nghiệm và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm. Huỳnh quang của chế phẩm không được đậm hơn huỳnh quang của 2 ml *dung dịch* có chứa 0,1 phần triệu quinin sulfat trong *dung dịch acid sulfuric 0,005 M* được quan sát trong cùng điều kiện.

Hợp phần phenylat

Chỉ số khúc xạ (Phụ lục 6.1) không được lớn hơn 1,410.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu.

Hỗn hợp dung môi: *Dung dịch amoniac 2 M* - *dung dịch hydroxylamin hydroclorid 0,2 %* (1 : 9)

Dung dịch thử: Trộn 1,0 g chế phẩm với dicloromethan (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Thêm 1,0 ml dung dịch dithizon 0,002 % trong dicloromethan (TT) mỗi pha, 0,5 ml nước và 0,5 ml hỗn hợp dung môi. Lắc kỹ ngay trong 1 min.

Dung dịch đối chiếu: Song song chuẩn bị dung dịch đối chiếu như sau: Lấy 20 ml dicloromethan (TT) thêm 1 ml dung dịch dithizon 0,002 % trong dicloromethan (TT) mỗi pha, 0,5 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) và 0,5 ml hỗn hợp dung môi. Lắc kỹ ngay trong 1 min. Màu đỏ của dung dịch thử không được đậm hơn màu đỏ của dung dịch đối chiếu.

Chất bay hơi

Không được quá 2,0 %.

Lấy 2,00 g chế phẩm vào một đĩa có đường kính 60 mm và sâu 10 mm, sấy ở nhiệt độ 150 °C trong 24 h.

Nhãn

Theo qui định hiện hành và cần có thông tin sau:

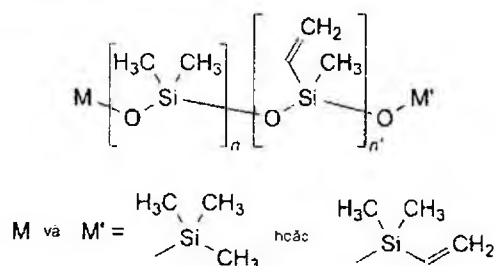
Độ nhớt qui định bằng con số đặt ở sau tên của sản phẩm. Chế phẩm được sử dụng làm chất bôi trơn.

2. CAO SU SILICON DÙNG LÀM NÚT CHAI VÀ ỐNG DẪN

Cao su silicon đáp ứng các yêu cầu dưới đây thì phù hợp để sản xuất nút chai và ống dẫn.

Cao su silicon được điều chế bằng phản ứng liên kết chéo một polysiloxan mạch thẳng cấu tạo chủ yếu từ những nhóm dimethylsiloxyl cùng với một số ít nhóm methylvinylsiloxyl; các đầu mạch được khóa bằng các nhóm trimethylsiloxyl hoặc dimethylvinylsiloxyl.

Công thức tổng quát của polysiloxan như sau:



Phản ứng liên kết chéo được thực hiện ở nhiệt độ nóng với:

- 2,4-diclorobenzoyl peroxyd đối với các sản phẩm được chế tạo bằng phương pháp đun;
- 2,4-diclorobenzoyl peroxyd, hoặc dicumyl peroxyd, hoặc OO-(1,1-dimethylethyl) O-isopropyl monoperoxydicarbonat, hoặc 2,5-bis[(1,1-dimethylethyl)dioxy]-2,5-dimethylhexan cho các sản phẩm được chế tạo bằng phương pháp đúc; hoặc,
- bằng phản ứng hydrosilyl hóa polysiloxan có nhóm SiH với xúc tác platin.

Trong tất cả các trường hợp, chất phụ gia thích hợp được dùng là silic dioxyd và đôi khi là một lượng nhỏ phụ gia cơ silic (α,ω -dihydroxypolydimethylsiloxan).

Tính chất

Vật liệu trong suốt hay trong mờ, thực tế không tan trong các dung môi hữu cơ; một số dung môi như cyclohexan, hexan và dicloromethan làm cho vật liệu phồng nở nhưng hồi phục được.

Định tính

A. Phổ hồng ngoại thu được bằng phương pháp phản xạ nhiều lần đối với chất rắn (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của của silicon đàn hồi chuẩn.

B. Đun nóng 1,0 g chế phẩm trong ống nghiệm trên ngọn lửa nhỏ cho đến khi khói trắng xuất hiện. Lật ngược ống nghiệm lên trên một ống nghiệm khác chứa 1 ml dung dịch muối natri của acid cromotropic (TT) 0,1 % trong acid sulfuric (TT) sao cho khói trắng tiếp xúc với thuốc thử. Lắc ống nghiệm chứa thuốc thử trong 10 s rồi đun nóng trên cách thủy trong 5 min. Dung dịch trong ống nghiệm chuyển thành màu tím.

C. 50 mg cặn còn lại sau khi nung phải cho phản ứng của silicat (Phụ lục 8.1).

Chuẩn bị dung dịch S

Nếu cần thiết, đem cắt nguyên liệu cần kiểm tra thành những mảnh nhỏ có kích thước mỗi cạnh không quá 1 cm.

Lấy 25 g mẫu thử cho vào một bình thủy tinh borosilicat cô mài. Thêm 500 ml nước rồi đun sôi hồi lưu trong 5 h.

Để nguội, gạn lấy dung dịch.

Độ trong của dung dịch

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 100 ml dung dịch S, thêm 0,15 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Khi thêm không quá 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD), dung dịch phải chuyển sang màu xanh lam. Lấy 100 ml dung dịch S khác, thêm 0,2 ml dung dịch da cam methyl (TT). Khi thêm không quá 1,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CF), dung dịch phải bắt đầu chuyển từ vàng sang da cam.

Tỷ trọng tương đối

Từ 1,05 đến 1,25. Xác định bằng phương pháp dùng lọ đo tỷ trọng pycnomet (Phụ lục 6.5), như sau: Cân chính xác lọ pycnomet rỗng (M_1), đổ đầy ethanol (TT) vào lọ pycnomet, giữ ở 20 °C rồi cân lại (M_2). Đổ ethanol đi, làm khô pycnomet. Cho chế phẩm đã được cắt nhỏ vào pycnomet đến khoảng 1/3 – 1/2 thể tích. Đậy nút rồi cân lại (M_3). Thêm ethanol (TT) đến vạch, lau khô mặt ngoài lọ rồi lại cân (M_4). Chú ý không được để bọt khí còn lại giữa lớp ethanol và mẫu thử.

Tính kết quả theo công thức sau:

$$d_{20}^{20} = \frac{(M_2 - M_1) \cdot 0,79}{(M_4 + M_2) - (M_1 + M_3)}$$

Chất khử

Thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) và 20 ml dung dịch kali permanganat 0,002 M (CĐ) vào 20 ml dung dịch S. Để yên 15 min. Thêm 1 g kali iodid (TT) rồi chuẩn độ ngay bằng dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ), dùng 0,25 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị. Tiến hành làm một mẫu trắng với 20 ml nước cất thay cho 20 ml dung dịch S. Chênh lệch thể tích dung dịch chuẩn độ của mẫu thử và mẫu trắng không được quá 1,0 ml.

Chất tan trong hexan

Không được quá 3 %.

Bốc hơi trên cách thủy 25 ml dung dịch thu được trong phép thử Hợp phần phenylat trong một cốc thủy tinh rồi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng cặn không được quá 15 mg.

Hợp phần phenylat

Cho 2,0 g mẫu thử vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài, thêm 100 ml hexan (TT). Đun sôi hồi lưu trong 4 h. Làm nguội, lọc nhanh dung dịch qua phễu thủy tinh xốp, số độ xốp 16 (Phụ lục 3.4). Gộp dịch lọc vào một bình kín, đậy nút để tránh bay hơi. Đo độ hấp thụ từ ngoại của dung dịch ở dải sóng từ 250 nm đến 340 nm (Phụ lục 4.1); độ hấp thụ đo được không được quá 0,4.

Dầu khoáng

Lấy 2 g mẫu thử cho vào một bình nón dung tích 100 ml có chứa 30 ml hỗn hợp 5 thể tích amoniac (TT) và 95 thể tích pyridin (TT). Để yên 2 h, thỉnh thoảng lắc. Gạn lấy dung dịch pyridin đem quan sát dưới ánh sáng tử ngoại có bước sóng 365 nm. Huỳnh quang của dung dịch thu được không được đậm hơn huỳnh quang của dung dịch mẫu đối chiếu có chứa 1 phần triệu quinlin sulfat (TT) trong dung dịch acid sulfuric 0,01 N (CĐ) khi quan sát trong cùng điều kiện.

Chất dễ bay hơi

Không được quá 0,5 % đối với cao su silicon được điều chế với peroxyd.

Không được quá 2,0 % đối với cao su silicon khi điều chế có dùng platin làm xúc tác.

Cân 10,0 g chế phẩm đã được làm khô trước trong bình hút ẩm có calci clorid khan (TT) trong 48 h. Sấy ở 200 °C trong 4 h, để nguội trong bình hút ẩm rồi cân lại.

Cao su Silicon được điều chế với peroxyd phải đáp ứng các phép thử bổ sung như sau:

Peroxyd tồn dư

Không được quá 0,08 % tính theo diclorobenzoyl peroxyd. Lấy 5 g mẫu thử cho vào một bình thủy tinh borosilicat, thêm 150 ml dicloromethan (TT) rồi đậy nút bình. Lắc bình bằng máy lắc cơ học trong 16 h. Lọc nhanh và thu dịch lọc vào một bình cổ mài. Đuổi không khí trong bình bằng khí nitrogen không có oxygen (TT), thêm 1 ml dung dịch natri iodid 20 % (TT) trong acid acetic khan (TT), đậy nút bình, lắc mạnh rồi để yên trong 30 min tránh ánh

sáng. Thêm 50 ml nước cất rồi chuẩn độ ngay bằng 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 một mẫu trắng. Chênh lệch thể tích dung dịch chuẩn độ của mẫu thử và mẫu trắng không được lớn hơn 2,0 ml.

Cao su silicon được điều chế với xúc tác platin cần phải đáp ứng phép thử bổ sung sau:

Platin

Không được quá 30 phần triệu.

Nung 1,0 g mẫu thử trong một chén nung bằng thạch anh, nâng nhiệt độ từ từ cho đến khi thu được cặn màu trắng. Chuyển cặn vào một chén nung graphit. Thêm vào chén nung thạch anh 10 ml hỗn hợp mới pha của 1 thể tích acid nitric (TT) và 3 thể tích acid hydrochloric (TT), đun nóng trên cách thủy trong 1 đến 2 min rồi chuyển hỗn hợp vào chén nung graphit. Thêm 5 mg kali clorid (TT) và 5 ml acid hydrofluoric (TT) rồi làm bay hơi đến khô trên cách thủy. Lại thêm 5 ml acid hydrofluoric (TT) rồi làm bay hơi đến khô; lặp lại quá trình này thêm 2 lần nữa. Hòa tan cặn trong 5 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) có làm ấm trên cách thủy. Để nguội, thêm dung dịch thu được vào 1 ml dung dịch thiếc (II) clorid (TT) 25 % trong dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT), rửa chén nung graphit bằng vài mililit dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) rồi pha loãng đến đủ 10,0 ml bằng dung dịch acid trên. Chuẩn bị đồng thời một dung dịch so sánh như sau: Thêm 1,0 ml dung dịch platin mẫu 30 phần triệu Pt (TT) vào 1 ml dung dịch thiếc (II) clorid (TT) 25 % trong dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) rồi pha loãng đến đủ 10,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 1 M. Màu của dung dịch thử không được đậm hơn màu của dung dịch so sánh.

Ghi nhãn

Theo qui định hiện hành và cần ghi rõ phương pháp điều chế dùng peroxyd hay dùng xúc tác platin.

17.8 ĐỒ DỰNG MÁU VÀ CÁC CHẾ PHẨM MÁU**1. Đồ đựng vô khuẩn bằng chất dẻo dùng cho máu và các chế phẩm máu**

Đồ đựng bằng chất dẻo dùng để lấy, bảo quản, xử lý và sử dụng máu và các chế phẩm máu được sản xuất từ một hoặc nhiều polymer, có thể cho thêm các chất phụ gia. Công thức và quy trình sản xuất của đồ đựng phải được đăng ký với cơ quan quản lý theo quy định hiện hành và phù hợp với thỏa thuận quốc tế.

Khi thành phần nguyên liệu để sản xuất những bộ phận khác nhau của đồ đựng đáp ứng các tiêu chuẩn thích hợp, kiểm tra chất lượng các bộ phận này theo phương pháp đã nêu của những tiêu chuẩn đó (xem tiêu chuẩn Nguyên liệu để sản xuất đồ đựng máu và các chế phẩm máu).

Những đồ đựng sản xuất theo công thức đã được phê duyệt từ nguyên liệu khác với loại mô tả trong dược điển có thể

được sử dụng khi đạt các yêu cầu mô tả trong chuyên mục *Đồ đựng vô khuẩn bằng chất dẻo dùng cho máu và các chế phẩm máu* này.

Trong điều kiện sử dụng bình thường, đồ đựng không được phóng thích ra các monomer hoặc các chất khác, với những lượng được cho là có hại cũng như không gây ra bất kỳ một thay đổi bất thường nào cho máu.

Đồ đựng có thể chứa các dung dịch chống đông, tùy thuộc vào mục đích sử dụng và được cung cấp dưới dạng vô khuẩn. Mỗi đồ đựng có thể được lắp kèm với những chỉ tiết thích hợp tiện cho mục đích sử dụng. Đồ đựng có thể ở dạng đơn chiếc hoặc nối với một hoặc nhiều ống dẫn tới đồ đựng thứ cấp để tách các thành phần máu trong một hệ thống kín.

Hình dạng, kích thước của đồ đựng sao cho có thể nối được với thiết bị cấp máu. Những phần bao bọc kim lấy máu và phần phụ để bảo vệ phải đảm bảo duy trì độ vô khuẩn. Những phần này có thể đóng mở dễ dàng, nhưng phải không dễ bị làm giả.

Dung tích của đồ đựng có thể theo quy định của từng quốc gia và phù hợp với dung dịch chống đông. Dung tích quy định là thể tích máu sẽ lấy vào đồ đựng. Đồ đựng phải có hình dáng sao cho có thể ly tâm được khi đã đựng đầy máu. Đồ đựng có gắn dây hay vòng thích hợp để treo hoặc cố định phải không được ảnh hưởng tới việc lấy máu, bảo quản, xử lý hoặc sử dụng.

Đồ đựng được đóng trong các bao bì bảo vệ, hàn kín.

Tính chất

Đồ đựng phải đủ trong để kiểm tra được bằng mắt thường chất đóng bên trong trước và sau khi lấy máu, có đủ độ mềm dẻo và độ bền tối thiểu trong khi lấy và hút máu ra ở điều kiện sử dụng bình thường. Đồ đựng không được có nhiều hơn 5 ml không khí.

Các phép thử

Dung dịch S1: Cho vào đồ đựng 100 ml *dung dịch natri clorid đẳng trương (TT)*, vô khuẩn không có chất gây sốt. Đậy kín và hấp ở 110 °C trong 30 min.

Nếu đồ đựng cần kiểm tra có chứa dung dịch chống đông, phải bỏ chất chống đông, tráng với 250 ml *nước để pha thuốc tiêm* ở (20 ± 1) °C, bỏ nước tráng.

Dung dịch S2: Cho vào đồ đựng một thể tích *nước để pha thuốc tiêm* tương ứng với dung tích quy định của dung dịch chống đông. Đậy kín và hấp ở 110 °C trong 30 min. Để nguội, thêm lượng *nước để pha thuốc tiêm* tới dung tích quy định.

Nếu đồ đựng cần kiểm tra có chứa dung dịch chống đông, phải bỏ chất chống đông và tráng như đã hướng dẫn ở trên

Độ bền khi ly tâm: Cho một thể tích *nước* đã được acid hóa bằng 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* vào đồ đựng tới vừa đủ dung tích quy định. Bọc đồ đựng bằng giấy thấm có tẩm *dung dịch xanh bromophenol (TT₁)* pha loãng 1/5 hoặc một chỉ thị thích hợp khác đã làm khô. Ly tâm với lực 5000 g trong 10 min. Không được nhận thấy vết rò rỉ trên giấy chỉ thị và đồ đựng không bị méo mó, biến dạng.

Độ bền khi kéo giãn: Cho một thể tích *nước* đã được acid hóa bằng 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* vào đồ đựng tới vừa đủ dung tích quy định. Treo đồ đựng bằng móc treo ở đầu đối diện với ống lấy máu và kéo dọc theo trục của ống này một lực trực tiếp 20 N (2,05 kgf). Giữ lực kéo trong 5 s. Lập lại phép thử với lực đã dùng theo từng thao tác như khi lấy máu vào và cho máu ra. Đồ đựng không được hư hỏng hoặc nứt, vỡ.

Độ kín: Đặt đồ đựng đã dùng để thử độ bền khi kéo giãn vào giữa hai tấm kính hoặc kim loại được bọc bằng giấy thấm có tẩm *dung dịch xanh bromophenol (TT₁)* pha loãng 1/5 hoặc một chỉ thị thích hợp đã làm khô. Ép lên mặt kính hoặc mặt kim loại một lực tăng dần sao cho áp suất trong của nó đạt tới 67 kPa (chênh lệch giữa lực nén và áp suất khí quyển) trong vòng 1 min. Duy trì lực nén trong 10 min. Không được có dấu hiệu rò rỉ trên giấy chỉ thị hoặc ở bất kỳ điểm nào trên các mép dán kín, khớp nối...

Độ thấm hơi nước:

Với đồ đựng có chứa dung dịch chống đông, cho vào đồ đựng *dung dịch natri clorid đẳng trương (TT)* bằng thể tích máu theo quy định.

Với đồ đựng rỗng, cho vào đồ đựng cùng hỗn hợp dung dịch chống đông và *dung dịch natri clorid đẳng trương (TT)*. Đóng kín đồ đựng, cân và để ở điều kiện nhiệt độ khoảng (5 ± 1) °C, độ ẩm (50 ± 5) % trong 21 ngày. Cân lại, khối lượng giảm đi sau thời gian theo dõi không được lớn hơn 1 %.

Khả năng tháo rỗng khi ép, nén: Cho vào đồ đựng một lượng *nước* có nhiệt độ (5 ± 1) °C đến thể tích quy định. Lắp bộ dây truyền không có kim luồn tĩnh mạch vào một trong các đầu nối. Bóp hoặc nén đồ đựng sao cho áp suất trong (chênh lệch giữa lực nén và áp suất khí quyển) duy trì ở mức 40 kPa để *nước* chảy ra hết. Lượng *nước* trong đồ đựng phải tháo hết ra trong vòng 2 min.

Tốc độ đông đầy: Dùng một ống lấy máu có gắn kim để nối đồ đựng với bình chứa dung dịch thích hợp có độ nhớt tương đương với độ nhớt của máu, ví dụ như dung dịch đường trắng 335 g/l ở 37 °C. Duy trì áp suất trong của bình chứa ở 9,3 kPa, đáy của bình chứa và phần trên của đồ đựng phải ở cùng độ cao. Trong 8 min, thể tích chất lỏng chảy vào đồ đựng không được ít hơn dung tích quy định của đồ đựng.

Độ bền khi thay đổi nhiệt độ: Đặt đồ đựng trong một hộp thích hợp có nhiệt độ ban đầu 20 °C đến 23 °C. Làm lạnh nhanh đến âm 80 °C (-80 °C) và duy trì ở nhiệt độ này trong 24 h. Tăng nhiệt độ lên 50 °C và giữ trong 12 h. Để nguội đến nhiệt độ phòng. Đồ đựng phải đạt yêu cầu các phép thử về độ bền khi ly tâm, kéo giãn, độ kín, độ thấm hơi nước, khả năng tháo rỗng khi nén và tốc độ đông đầy như đã mô tả ở trên.

Độ trong: Cho vào đồ đựng đến dung tích quy định hỗn dịch đục gốc (Phụ lục 9.2) đã pha loãng để có độ hấp thụ khoảng từ 0,37 đến 0,43 ở bước sóng 640 nm (thế số pha

loãng khoảng 1 : 16). Độ đục của hỗn dịch phải nhận thấy rõ khi nhìn qua tủ, so với một đồ đựng tương tự có đóng nước.

Các chất có thể chiết ra: Thực hiện phép thử bằng những phương pháp được thiết kế sao cho gần giống nhất với điều kiện tiếp xúc của đồ đựng và các chất chứa bên trong khi sử dụng.

Các phép thử phải được thực hiện trên dịch đã cho tiếp xúc như mô tả, tùy theo bản chất của nguyên liệu chế tạo có những yêu cầu đặc biệt cho mỗi loại đồ đựng.

Ảnh hưởng gây tan huyết trong các hệ đệm

Dung dịch đệm gốc: Hòa tan 90,0 g natri clorid (TT), 34,6 g dinatri hydrophosphat (TT) và 2,43 g natri dihydrophosphat (TT) trong nước và thêm nước đến đủ 1000 ml.

Dung dịch đệm A₀: Thêm 10,0 ml nước vào 30,0 ml dung dịch đệm gốc.

Dung dịch đệm B₀: Thêm 20,0 ml nước vào 30,0 ml dung dịch đệm gốc.

Dung dịch đệm C₀: Thêm 85,0 ml nước vào 15,0 ml dung dịch đệm gốc.

Lấy 3 ống ly tâm, cho vào mỗi ống 1,4 ml dung dịch S2. Thêm 0,1 ml dung dịch đệm A₀ vào ống 1; 0,1 ml dung dịch đệm B₀ vào ống 2 và 0,1 ml dung dịch đệm C₀ vào ống 3. Thêm 0,02 ml máu người mới lấy đã chống đông bằng heparin vào mỗi ống, trộn đều và ủ trên cách thủy ở (30 ± 1) °C trong 40 min. Sử dụng máu đã lấy trước đó không quá 3 h hoặc máu đã lấy vào dung dịch chống đông dextrose-citrat-phosphat (CPD) trong vòng 24 h trước.

Chuẩn bị 3 dung dịch có chứa theo thứ tự như sau:

3,0 ml dung dịch đệm A₀ và 12,0 ml nước (dung dịch A₁).

4,0 ml dung dịch đệm B₀ và 11,0 ml nước (dung dịch B₁).

4,75 ml dung dịch đệm B₀ và 10,25 ml nước (dung dịch C₁).

Thêm lần lượt 1,5 ml dung dịch A₁; 1,5 ml dung dịch B₁ và 1,5 ml dung dịch C₁ vào các ống I, II và III. Song song, chuẩn bị 3 ống nghiệm khác làm đối chứng, thay dung dịch S2 bằng nước. Ly tâm đồng thời các ống mẫu thử và các ống đối chứng ở chính xác 2500 g trong 5 min trên máy ly tâm ngang. Sau khi ly tâm, đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của chất lỏng ở bước sóng 540 nm, dùng dung dịch đệm gốc làm mẫu trắng. Tính giá trị tan huyết bằng phần trăm theo biểu thức:

$$\frac{A_{\text{exp}}}{A_{100}} \times 100$$

Trong đó:

A₁₀₀ là độ hấp thụ của ống III.

A_{exp} là độ hấp thụ của ống I, hoặc ống II hoặc ống đối chứng tương ứng.

Giá trị tan huyết của ống I không lớn hơn 10 % và giá trị tan huyết của ống 2 khác không quá 10 % so với ống đối chứng tương ứng.

Thử vô khuẩn: Đồ đựng phải đạt phép thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7). Trong điều kiện vô khuẩn, cho vào đồ đựng 100 ml dung dịch natri clorid đẳng trương (TT) vô khuẩn, lắc đồ đựng để đảm bảo bề mặt bên trong được tiếp xúc hoàn toàn với dung dịch. Lọc dung dịch qua màng lọc và

đặt màng lọc vào môi trường nuôi cấy thích hợp như mô tả trong chuyên luận *Thử vô khuẩn*.

Chất gây sốt: Dung dịch S1 phải đạt phép thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4). Tiêm liều 10 ml dung dịch cho mỗi kg khối lượng thử nghiệm.

Độc tính bất thường: Dung dịch S1 phải đạt phép thử độc tính bất thường (Phụ lục 13.5). Tiêm liều 0,5 ml dung dịch cho mỗi chuột nhắt trắng.

Đóng gói và ghi nhãn

Đóng gói: Đóng gói đồ đựng trong các bao bì bảo vệ.

Khi lấy đồ đựng ra khỏi bao bì, đồ đựng phải không được bị rách, thủng và không bị nhiễm khuẩn. Bao bì bảo vệ phải đủ tốt để chịu được điều kiện vận chuyển bình thường. Bao bì bảo vệ phải được hàn kín theo cách nào đó để đảm bảo có thể nhìn thấy và phát hiện được dấu vết có thể mỗi hàn bị hở hoặc bao bì đã được mở ra rồi.

Ghi nhãn: Nhãn đồ đựng phải đáp ứng những quy định hiện hành và những thỏa thuận quốc tế. Trên nhãn cần có các thông tin sau đây:

Tên và địa chỉ nhà sản xuất.

Số lô để có thể truy cứu được nguồn gốc của đồ đựng và nguyên liệu chất dẻo đã dùng để chế tạo.

Một phần nhãn được dành để ghi:

Thông tin về nhóm máu, số tham chiếu và tất cả thông tin cần thiết khác theo những thỏa thuận quốc tế hoặc quy định của từng quốc gia và một khoảng trống để ghi thêm thông tin khi cần thiết (nhãn phụ).

Nhãn trên bao bì bảo vệ hoặc nhãn trên đồ đựng có thể nhìn thấy qua bao bì cần ghi rõ:

Hạn sử dụng.

Khi lấy ra khỏi bao bì bảo vệ, đồ đựng phải được sử dụng trong vòng 10 ngày.

Mực in hoặc những chất khác dùng để in hoặc viết lên nhãn phải không được thấm vào nguyên liệu chất dẻo của đồ đựng và phải giữ được nét chữ rõ ràng, dễ đọc cho đến thời gian sử dụng.

2. Đồ đựng vô khuẩn bằng polyvinyl clorid (PVC) hóa dẻo dùng cho máu và chế phẩm máu

Trừ khi có quy định nào khác như đã mô tả trong phần *Đồ đựng vô khuẩn bằng chất dẻo dùng cho máu và các chế phẩm máu*, bản chất và công thức của chất liệu chế tạo đồ đựng phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên mục *PVC hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu* này.

Các phép thử

Đồ đựng phải đạt các phép thử mô tả với *Đồ đựng vô khuẩn bằng chất dẻo dùng cho máu và các chế phẩm máu* và các phép thử sau đây để phát hiện các chất có thể chiết ra.

Dung dịch đối chiếu: Làm nóng nước để pha thuốc tiêm trong một bình thủy tinh borosilicat bằng cách hấp ở 110 °C trong 30 min.

Các chất oxy hóa: Ngay sau khi chuẩn bị dung dịch S2 (mục *Đồ đựng vô khuẩn bằng chất dẻo dùng cho máu và các chế phẩm máu*) chuyển vào bình thủy tinh borosilicat một lượng dung dịch S2 tương ứng 8 % dung tích quy định của đồ đựng. Đồng thời, làm mẫu trắng trong một bình khác với cùng thể tích dung dịch đối chiếu mới pha. Thêm 20,0 ml dung dịch kali permanganat 0,01 N (CD) và 1 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) vào mỗi bình. Để yên, tránh ánh sáng trong 15 min. Thêm 0,1 g kali iodid (TT) vào mỗi bình. Để yên và tránh ánh sáng trong 5 min, chuẩn độ ngay bằng dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CD), dùng 0,25 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị. Chênh lệch thể tích giữa hai lần chuẩn độ mẫu thử và mẫu trắng không quá 2,0 ml.

Giới hạn acid - kiềm: Cho 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) vào một thể tích dung dịch S2 tương ứng với 4 % dung tích quy định của đồ đựng. Dung dịch phải không có màu. Thêm 0,4 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD), dung dịch phải chuyển màu hồng. Thêm 0,8 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD) và 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Dung dịch phải có màu đỏ hoặc đỏ cam.

Clorid: Không được quá 0,4 phần triệu (Phụ lục 9.4.5). Dùng 15 ml dung dịch S2 để thử. Pha hỗn hợp 1,2 ml dung dịch mẫu clorid 5 phần triệu Cl (TT) và 13,8 ml nước làm dung dịch đối chiếu.

Amoni: Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.1). Pha 5 ml dung dịch S2 thành 14 ml với nước để thử.

Cẩn sau khi bay hơi: Bốc hơi đến khô 100 ml dung dịch S2 trong một cốc thủy tinh borosilicat có dung tích thích hợp, đã làm nóng trước đến 105 °C. Trong cùng điều kiện, bốc hơi đến khô 100 ml dung dịch đối chiếu (mẫu trắng). Sấy ở 100 °C - 105 °C đến khối lượng không đổi. Khối lượng cặn của dung dịch S2 so với mẫu trắng không được lớn hơn 3 mg.

Độ hấp thụ ánh sáng: Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S2 ở khoảng bước sóng từ 230 nm đến 360 nm, dùng dung dịch đối chiếu làm mẫu trắng. Độ hấp thụ ở khoảng bước sóng từ 230 nm đến 250 nm không được lớn hơn 0,30. Độ hấp thụ ở khoảng bước sóng từ 251 nm đến 360 nm không được lớn hơn 0,10.

Di(2-ethylhexyl) phthalat có thể chiết được: Pha loãng ethanol (TT) với nước để có tỷ trọng tương đối từ 0,9389 đến 0,9395 (Phụ lục 6.5, phương pháp pycnomet) làm dung môi chiết.

Dung dịch gốc: Hòa tan 0,100 g di(2-ethylhexyl) phthalat trong dung môi chiết, thêm dung môi chiết đến đủ 100,0 ml.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha dãy dung dịch chuẩn bằng cách lấy lần lượt các thể tích dung dịch gốc: 20,0 ml; 10,0 ml; 5,0 ml; 2,0 ml và 1,0 ml. Thêm dung môi chiết đến đủ thể tích 100,0 ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch chuẩn ở cực đại 272 nm, dùng dung môi chiết làm mẫu trắng. Vẽ đường chuẩn tương quan độ hấp thụ - nồng độ di(2-ethylhexyl) phthalat.

Quy trình chiết: Sử dụng một ống cấp gắn kim hoặc ống nối thích hợp, cho vào đồ đựng một lượng dung môi chiết bằng một nửa dung tích quy định, dùng dung môi chiết đã được làm nóng đến 37 °C trong bình nút kín trước khi dùng. Đuổi hết không khí ra khỏi đồ đựng và hàn kín ống cấp. Nhấn chìm đồ đựng đã có dung môi theo chiều thẳng đứng vào một nồi cách thủy ở (37 ± 1) °C trong khoảng (60 ± 1) min, không lắc. Lấy đồ đựng ra khỏi nồi cách thủy, dốc ngược nhẹ nhàng 10 lần rồi đổ dung dịch bên trong ra một bình thủy tinh. Đo ngay độ hấp thụ ở cực đại 272 nm, dùng dung môi chiết làm mẫu trắng.

Xác định nồng độ di(2-ethylhexyl) phthalat (mg/100 ml) chiết được theo đường chuẩn. Giới hạn cho phép với các đồ đựng như sau:

Đồ đựng dung tích từ trên 300 ml đến 500 ml: Không quá 10 mg/100 ml dịch chiết.

Đồ đựng dung tích từ trên 150 ml đến 300 ml: Không quá 13 mg/100 ml dịch chiết.

Đồ đựng dung tích đến 150 ml: Không quá 14 mg/100 ml dịch chiết.

Đóng gói và ghi nhãn

Quy định về đóng gói và ghi nhãn tương tự như với *Đồ đựng vô khuẩn bằng chất dẻo dùng cho máu và các chế phẩm máu*.

3. Đồ đựng vô khuẩn bằng polyvinyl clorid (PVC) hóa dẻo đựng máu có dung dịch chống đông

Đồ đựng vô khuẩn bằng chất dẻo có chứa chất chống đông được dùng để lấy máu, bảo quản và sử dụng máu. Các dung dịch chống đông chứa trong đồ đựng phải đạt tiêu chuẩn chất lượng đăng ký và được thẩm định bởi cơ quan chức năng. Trước khi đựng máu, đồ đựng phải đạt các chỉ tiêu quy định cho *Đồ đựng vô khuẩn bằng PVC hóa dẻo dùng cho máu và chế phẩm máu*.

Trừ khi có những quy định khác với mô tả trong phần *Đồ đựng vô khuẩn bằng chất dẻo dùng cho máu và các chế phẩm máu*, bản chất và công thức của nguyên liệu dùng chế tạo đồ đựng phải đạt những yêu cầu mô tả đối với *PVC hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu*.

Các phép thử

Đồ đựng phải đạt các phép thử mô tả trong phần *Đồ đựng vô khuẩn bằng chất dẻo dùng cho máu và các chế phẩm máu* và các phép thử sau đây để xác định thể tích dung dịch chống đông và phát hiện các chất có thể chiết ra được.

Thể tích dung dịch chống đông: Cho toàn bộ dung dịch chống đông trong đồ đựng vào ống đóng. Thể tích đo được không được khác quá ± 10 % thể tích đã ghi trên nhãn.

Độ hấp thụ ánh sáng: Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chống đông trong đồ đựng trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm, dùng dung dịch chống đông có cùng công thức nhưng chưa tiếp xúc với đồ đựng chất dẻo làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch chống đông ở bước sóng 280 nm không được lớn hơn 0,5.

Di(2-ethylhexyl) phthalat: Lấy dung dịch chống đông cần thận bằng một ống thích hợp. Dùng một phễu vừa với ống. Đổ nước đầy đồ đựng, để tiếp xúc trong 1 min, nhẹ nhàng tháo hết nước ra khỏi đồ đựng. Tráng rửa lại. Đồ đựng đã tráng rửa phải đạt phép thử di(2-ethylhexyl) - phthalat có thể chiết được đã mô tả trong *Đồ đựng vô khuẩn bằng PVC hóa dẻo dùng cho máu và chế phẩm máu*.

Đóng gói và ghi nhãn

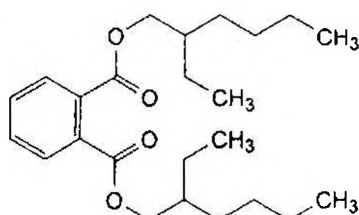
Quy định về đóng gói và ghi nhãn tương tự như với *Đồ đựng vô khuẩn bằng chất dẻo dùng cho máu và các chế phẩm máu*.

17.9 NGUYÊN LIỆU LÀM ĐỒ DÙNG

17.9.1 CÁC PHỤ GIA CHO CHẤT Dẻo

Danh sách dưới đây liệt kê những chất có thể được dùng làm phụ gia cho các sản phẩm polymer. Tương ứng với mỗi chất là tên, công thức cấu tạo, công thức hóa học, danh pháp hóa học, trong đó tên viết đậm là tên thông dụng nhất.

PG01 $C_{24}H_{38}O_4$



(2*RS*)-2-Ethylhexyl benzen-1,2-dicarboxylat.

Di(2-ethylhexyl) phthalat.

Bis(2-ethylhexyl) ester của acid 1,2-benzendicarboxylic.

PG02 $C_{16}H_{30}O_4Zn$



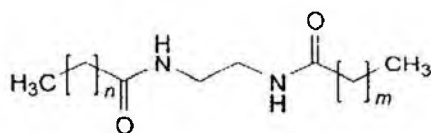
Kẽm (2*RS*)-2-ethylhexanoat.

Kẽm octanoat.

Muối kẽm (2:1) của acid 2-ethylhexanoic.

Kẽm 2-ethylcaproat.

PG03



N,N'-Ethylendialcanamid (trong đó *n* và *m* = 14 hoặc 16).

***N,N'*-Diacylthylendiamin** (ở đây acyl chủ yếu muốn nói đến palmitoyl và stearoyl).

PG04

Dầu đậu nành epoxy hóa.

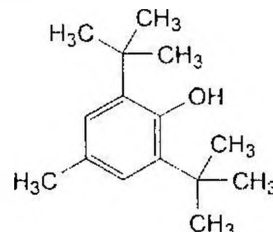
PG05

Dầu hạt lanh epoxy hóa.

PG06

Xanh ultramarin.

PG07 $C_{15}H_{24}O$

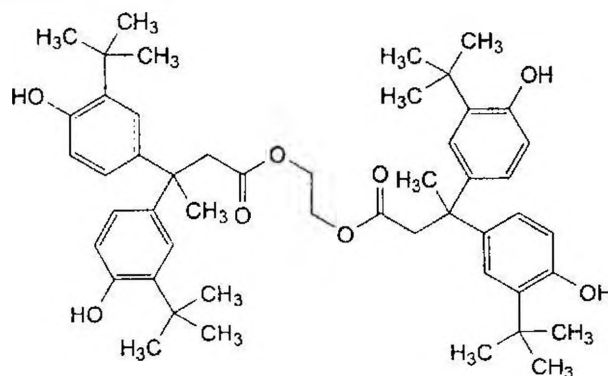


2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenol.

Butylhydroxytoluen.

2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol.

PG08 $C_{56}H_{96}O_8$

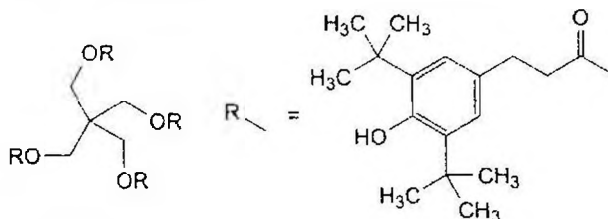


Ethylenbis[3,3-bis[3-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]butanoat].

3,3-Bis[3-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-1,2-ethandiyl ester của acid butanoic.

Ethylenbis[3,3-bis(3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)butyrat].

PG09 $C_{73}H_{108}O_{12}$



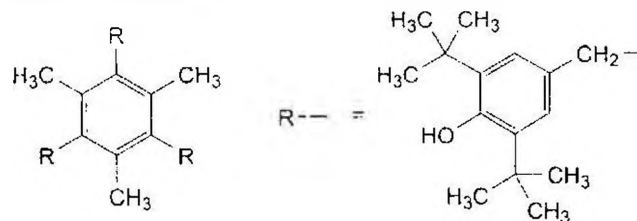
Methantetryltetramethyl tetrakis[3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]propanoat].

Pentaerythrityltetrakis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionat].

2,2-Bis[[[3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]propanoyl]oxy]methyl]propan-1,3-diyl 3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]propanoat.

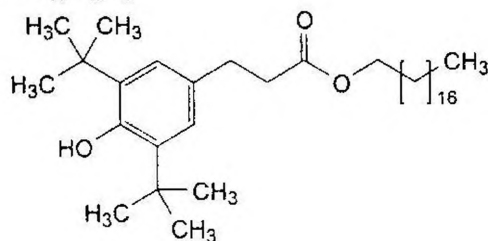
3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-2,2-bis(hydroxymethyl)-propan-1,3-diol ester (4:1) của acid benzenpropanoic.
2,2-Bis(hydroxymethyl)propan-1,3-diol tetrakis[3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat].

PG10 $C_{54}H_{78}O_3$



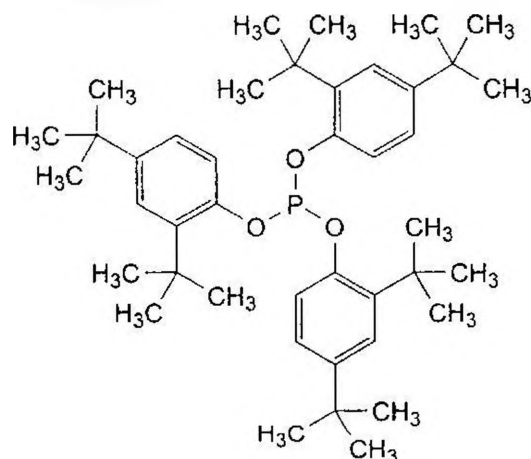
4,4',4''-[(2,4,6-Trimethylbenzen-1,3,5-triyl)tris(methylen)]-tris[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)phenol].
2,2',2'',6,6',6''-Hexa-*tert*-butyl-4,4',4''-[(2,4,6-trimethyl-1,3,5-benzentriyl)trismethylen]triphenol.
1,3,5-Tris[3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl]-2,4,6-trimethylbenzen.
Phenol, 4,4',4''-[(2,4,6-trimethyl-1,3,5-benzentriyl)tris(methylen)]tris[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-].

PG11 $C_{35}H_{62}O_3$



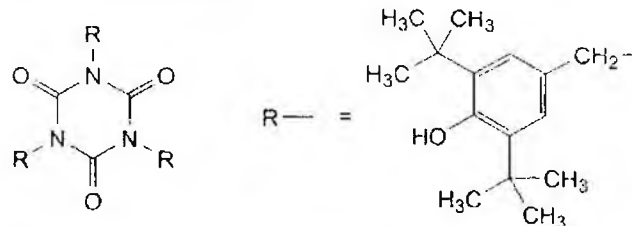
Octadecyl 3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-propanoat.
Octadecyl 3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat.
3-[3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-, octadecyl ester của acid propanoic.

PG12 $C_{42}H_{63}O_3P$



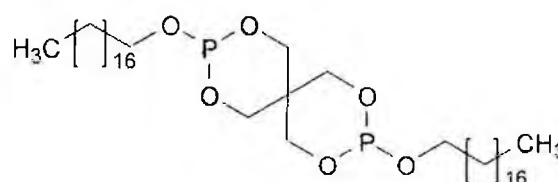
Tris[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)phenyl] phosphit.
Tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl) phosphit.
Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-, phosphit (3:1).
2,4-Bis(1,1-dimethylethyl)phenyl phosphit.

PG13 $C_{48}H_{59}N_3O_6$



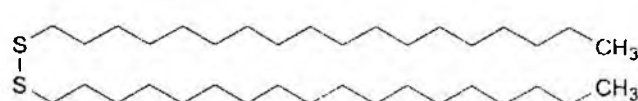
1,3,5-Tris[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxybenzyl]-1,3,5-triazin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion.
1,3,5-Tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)-s-triazin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion.
1,3,5-Triazin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion, 1,3,5-tris[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methyl]-.

PG14 $C_{41}H_{82}O_6P_2$



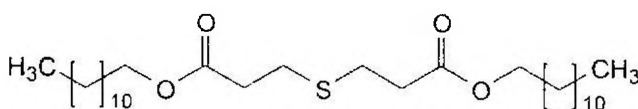
3,9-Bis(octadecyloxy)-2,4,8,10-tetraoxa-3,9-diphosphaspiro[5.5]undecan.
2,2'-Bis(octadecyloxy)-5,5'-spirob[1,3,2-dioxaphosphinan].
2,4,8,10-Tetraoxa-3,9-diphosphaspiro[5.5]undecan.
3,9-bis(octadecyloxy)-.

PG15 $C_{36}H_{74}S_2$

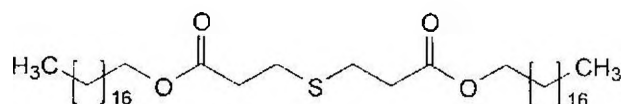


1,1'-Disulphandiyl dioctadecan.
Dioctadecyl disulphid.
Octadecan, 1,1'-dithio-.

PG16 $C_{30}H_{58}O_4S$



Didodecyl 3,3'-sulphandiyl dipropanoat.
Didodecyl 3,3'-thiodipropionat.
Didodecyl 3,3'-sulfandiyl dipropanoat.
3,3'-Thiobis-, dodecyl diester của acid propanoic.
Lauryl thiodipropionat.

PG17 $C_{42}H_{82}O_4S$ 

Di-octadecyl 3,3'-sulphandiylpropionat.

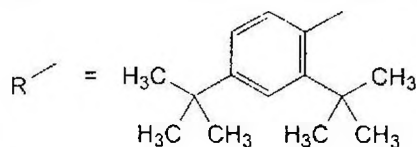
Di-octadecyl 3,3'-thiodipropionat.

3,3'-Thiobis-, octadecyl diester của acid propionic.

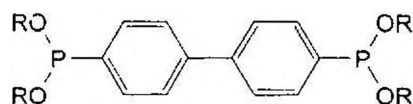
Stearyl thiodipropionat.

PG18

Hỗn hợp của 7 sản phẩm phản ứng của di-*tert*-butyl phosphonit với diphosphor trichlorid, những sản phẩm phản ứng với biphenyl và 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)phenol:

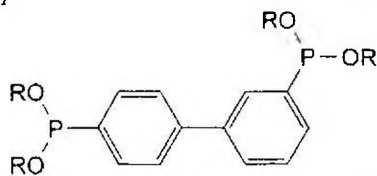


Hợp phần I



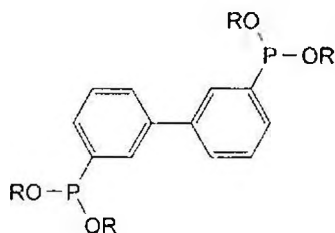
2,4-Bis(1,1-dimethylethyl)phenyl biphenyl-4,4'-diyl-diphosphonit.

Hợp phần II



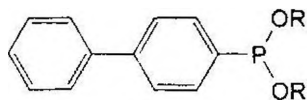
2,4-Bis(1,1-dimethylethyl)phenylbiphenyl-3,4'-diyl-diphosphonit.

Hợp phần III



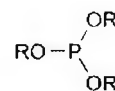
2,4-Bis(1,1-dimethylethyl)phenyl biphenyl-3,3'-diyl-diphosphonit.

Hợp phần IV



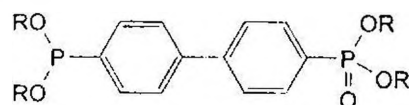
2,4-Bis(1,1-dimethylethyl)phenyl biphenyl-4-ylphosphonit.

Hợp phần V



2,4-Bis(1,1-dimethylethyl)phenyl phosphit.

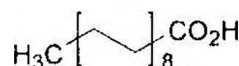
Hợp phần VI



2,4-Bis(1,1-dimethylethyl)phenyl 4'-[bis(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)phenoxy)phosphanyl]biphenyl-4-ylphosphonit.

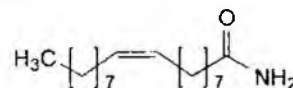
Hợp phần VII

R-OH: 2,4-Bis(1,1-dimethylethyl)phenol.

PG19 $C_{18}H_{36}O_2$ 

Acid stearic.

Acid octadecanoic.

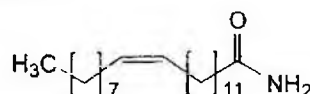
PG20 $C_{18}H_{35}NO$ 

(Z)-Octadec-9-enamid.

Oleamid

9-Octadecenamid, (Z)-.

9-*cis*-Oleamid.

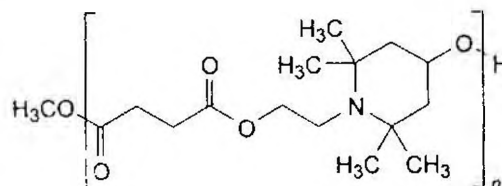
PG21 $C_{22}H_{43}NO$ 

(Z)-Docos-13-enamid.

Erucamid.

13-Docosenamid, (Z)-.

13-*cis*-Docosenamid.

PG22

Copolymer của dimethyl butandioat và 1-(2-hydroxyethyl)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-ol.

Copolymer của dimethyl succinat và (4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl) ethanol.

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

Đồ đựng bằng chất dẻo dùng để lấy, bảo quản, xử lý và sử dụng máu và các chế phẩm máu có thể được chế tạo từ một hoặc nhiều polymer, có thể cho thêm phụ gia.

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 với một lượng có thể gây hại cho cơ thể, hoặc làm biến đổi máu cũng như các thành phần máu.

1. Polyvinyl clorid (PVC) hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu

Nguyên liệu thuộc loại polyvinyl clorid hóa dẻo có chứa không ít hơn 55 % polyvinyl 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 được quy định rõ về bản chất 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. Phương pháp sản xuất phải được thẩm định, sản phẩm phải đạt các phép thử sau đây.

Vinyl clorid: Không được quá 1 phần triệu. Phương pháp sắc ký khí pha hơi (head-space), dùng ether (TT) làm chuẩn nội (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Sử dụng microsyring, 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 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 $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$ trong 2 h.

Dung dịch gốc vinyl clorid: Chuẩn bị trong tủ hút. Cho 50 ml dimethylacetamid (TT) vào lọ dung tích 50 ml. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn, cân với độ chính xác tới 0,1 mg. Dùng bơm tiêm polyethylen hoặc polypropylen dung tích 50 ml, hút khí vinyl clorid vào bơm tiêm, để cho khí tiếp xúc trong khoảng 3 min, đẩy khí ra khỏi bơm tiêm và hút lấy 50 ml khí vinyl clorid. 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 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: Thêm 3 thể tích dimethylacetamid (TT) vào 1 thể tích dung dịch gốc vinyl clorid.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 6 lọ 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 $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$ 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, tốc độ 30 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

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

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

Tính hàm lượng vinyl clorid.

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. 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 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'-diacylthyldiamin (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 thêm phụ gia chống oxy hóa vào polymer. Có thể phát hiện được trong polymer những lượng rất nhỏ chất chống oxy hóa đã cho vào vinyl clorid monomer.

Chỉ có chất màu ultramarine blue được phép thêm vào polymer.

Nhà cung cấp phải chứng minh được thành phần của mẫu thử phù hợp cho từng lô sản phẩm.

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 hoặc 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 peroxyl (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 cần trong 10 ml *toluen* (dung dịch A1). Hòa tan cần 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, tách tủa B2 tạo thành và lọc qua phễu thủy tinh xốp có đường kính lỗ xốp từ 10 - 16 µm đã cân bị 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. Đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần C thu được trong phép thử phụ gia chất dẻo 01, 04 và 05, phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của phụ gia chất dẻo 01 chuẩn.

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 để pha thuốc tiêm và đầy bình bằng 1 cốc thủy tinh borosilicat. Làm nóng bằng cách 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* (TT₁) 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* (CĐ). 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* (CĐ).

Độ hấp thụ: Bốc hơi 100,0 ml dung dịch S2 tới khô. Hòa tan cần 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* (CĐ) 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* (CĐ), dùng 0,25 ml *dung dịch hồ tinh bột* (TT) làm chỉ thị. Tiến hành chuẩn độ mẫu trắng, dùng 20 ml nước để pha thuốc tiêm. Chênh lệch thể tích giữa hai lần chuẩn độ mẫu trắng và mẫu thử không quá 2,0 ml.

Các amin thơm bậc 1: 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 anoni sulphamat 2,5 %*, để yên trong 1 min và thêm 2 ml *dung dịch N-(1-naphthyl) ethylen diamin dihydroclorid 0,5 %* (TT). Sau 30 min, màu của dung dịch tạo thành không được đậm hơn màu của dung dịch chuẩn 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, 04 và 05: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.3).

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄, trắng dày 1 mm.

Các dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch có chứa 0,1 mg/ml chuẩn phụ gia chất dẻo 01, 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 × 3 mm.

Chấm lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch đối chiếu. Triển khai với pha động là *toluen* (TT) đến 15 cm. Để khô bản mỏng. Kiểm tra dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm và đánh dấu vùng tương ứng với phụ gia chất dẻo 01 (R_f khoảng 0,4). Cạo lấy phần silica gel của vùng tương ứng và lắc với 40 ml *ether* (TT) trong 1 min. Lọc, tráng 2 lần, mỗi lần với 10 ml *ether* (TT), gộp dịch tráng vào dịch lọc và bốc hơi tới khô. Lượng cần C thu được không được quá 40 mg. Cho 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 lấy một phần silica gel vùng ngoài 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. Chênh lệch khối lượng của 2 cần không được quá 10 mg.

Phụ gia chất dẻo 03: Rửa tủa B2 thu được trong phép thử định tính có chứa trên phễu lọc xốp với *ethanol* (TT). Làm khô trên *phosphor pentoxyd* (TT) tới khối lượng không đổi. Khối lượng tủa không được quá 20 mg.

Đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tua thu được ở trên, phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của phụ gia chất dẻo 03 chuẩn.

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).

Dung dịch thử: Nung 1,0 g chất cần kiểm tra trong chén nung bằng silica. Hòa cần bằng 10 ml acid hydrochloric (TT) và bốc hơi tới khô trên cách thủy. Thêm vào cần 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 nên được xác định ở bước sóng 455,30 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M và acid hydrochloric không có bari.

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. Hòa cần bằng 5 ml dung dịch acid hydrochloric 1 % (TT), lọc và thêm acid vào dịch lọc đến đủ 10,0 ml.

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

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 228,8 nm, dùng đèn cathod rỗng của cadmi làm nguồn phát xạ và ngọn lửa khí acetylen để nguyên tử hóa mẫu.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 1 % không có cadmi.

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 50 phần triệu calci.

Đo phổ tại bước sóng phát xạ của calci là 315,89 nm, phổ nên được xác định ở bước sóng 315,60 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không có calci.

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), 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 nên được xác định ở bước sóng 190,10 nm.

Sử dụng dung dịch acid sulfuric 20 % không có thiếc.

Kẽm

Không được quá 0,2 %.

Xác định bằng 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 phát xạ và đèn khí acetylen để nguyên tử hóa mẫu.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không có kẽm.

Kiểm 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 chỉ 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 để pha thuốc tiêm. 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), 10,0 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD), 5 ml dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT) và 1 ml dibutyl phthalat (TT). Chuẩn độ với dung dịch amoni sulfocyanid 0,05 N (CD) cho tới khi thu được màu vàng đỏ. Song song tiến hành mẫu trắng.

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

Với các đồ đựng vô khuẩn, kiểm tra thêm các phép thử sau:

Dung dịch S3: Nếu đồ đựng cần kiểm tra có chứa dung dịch chống đông, bỏ chất chống đông và rửa với 250 ml nước để pha thuốc tiêm ở (20 ± 1) °C và bỏ nước rửa trước khi chuẩn bị dung dịch S3. Cho vào đồ đựng một thể tích nước để pha thuốc tiêm tương ứng với thể tích dung dịch. Đậy nút và làm nóng trong nồi hấp ở 110 °C trong 30 min. Sau khi để nguội, cho nước để pha thuốc tiêm vào đồ đựng đến thể tích quy định và lắc đều.

Dung dịch đối chiếu: Làm nóng nước để pha thuốc tiêm trong một bình thủy tinh borosilicat trong nồi hấp ở 110 °C trong 30 min.

Các chất khử

Tiến hành phép thử với dung dịch S3 ngay sau khi pha. Cho một thể tích bằng 8 % dung tích quy định của đồ đựng vào một bình thủy tinh borosilicat. Tiến hành đồng thời mẫu trắng dùng cùng thể tích dung dịch đối chiếu mới pha cho vào một bình khác. Thêm 20,0 ml dung dịch kali permanganat 0,01 N (CĐ) và 1 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) vào mỗi bình. Để yên và tránh ánh sáng trong 15 min. Thêm 0,1 g kali iodid (TT) vào mỗi bình, để yên và tránh ánh sáng trong 5 min, sau đó 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. Chênh lệch thể tích giữa hai lần chuẩn độ mẫu trắng và mẫu thử không được quá 2,0 ml.

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) vào một thể tích dung dịch S3 tương ứng với 4 % dung tích quy định của đồ đựng. Dung dịch phải không có màu. Thêm 0,4 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ), dung dịch phải chuyển thành màu hồng. Thêm 0,8 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ) và 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT), dung dịch chuyển sang màu đỏ hoặc đỏ - cam.

Clorid

Không được quá 0,4 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Lấy 15 ml dung dịch S3 làm dung dịch thử. Dùng hỗn hợp 1,2 ml dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT) và 13,8 ml nước làm dung dịch mẫu đối chiếu.

Amoni

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.1, phương pháp A). Pha loãng 5 ml dung dịch S3 với nước để được 14 ml dùng làm dung dịch thử.

Chất chiết được bằng nước

Bốc hơi 100 ml dung dịch S3 đến khô trên cách thủy. Sấy khô cân ở 100 °C đến 105 °C tới khối lượng không đổi. Tiến hành song song với mẫu trắng, dùng 100 ml dung dịch đối chiếu. Khối lượng cân của dung dịch S3 không được lớn hơn 3 mg so với mẫu trắng.

Độ hấp thụ ánh sáng

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) dung dịch S3 trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 360 nm, dùng dung dịch đối chiếu làm mẫu trắng. Độ hấp thụ không được lớn hơn 0,30 ở khoảng bước sóng từ 230 nm đến 250 nm, và không được lớn hơn 0,10 ở khoảng bước sóng từ 251 nm đến 360 nm.

Phụ gia chất dẻo 01 có thể chiết được

Pha ethanol 96 % (TT) với nước để được hỗn hợp có tỷ trọng tương đối từ 0,9389 đến 0,9395 (Phụ lục 6.5) làm dung môi chiết.

Dung dịch gốc: Hòa tan 0,100 g chuẩn phụ gia chất dẻo 01 trong dung môi chiết và thêm dung môi đến 100,0 ml.

Dây dung dịch chuẩn: Lấy lần lượt 20,0 ml; 10,0 ml; 5,0 ml; 2,0 ml; 1,0 ml dung dịch gốc cho vào các bình định mức 100 ml. Thêm dung môi chiết đến đủ thể tích.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch chuẩn ở cực đại 272 nm, dùng dung môi chiết làm mẫu trắng và vẽ đường chuẩn độ hấp thụ - nồng độ phụ gia chất dẻo 01.

Quy trình chiết: Dùng một ống cấp có gắn kim hoặc ống nối thích hợp, cho vào đồ đựng một thể tích dung môi chiết (đã làm nóng đến 37 °C trong một bình kín) bằng một nửa dung tích quy định. Đuổi hết không khí còn lại trong đồ đựng ra và hàn kín ống cấp. Nhúng ngập đồ đựng theo chiều ngang trong một nồi cách thủy ở (37 ± 1) °C trong khoảng (60 ± 1) min, không lắc. Lấy đồ đựng ra khỏi nồi cách thủy, dốc ngược đồ đựng nhẹ nhàng 10 lần, đồ dịch chiết bên trong ra một bình thủy tinh. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ngay ở cực đại 272 nm, dùng dung môi chiết làm mẫu trắng.

Xác định nồng độ phụ gia chất dẻo 01, tính ra miligam trong 100 ml dịch chiết theo đường chuẩn đã lập. Giới hạn phụ gia chất dẻo 01 cho phép:

Đồ đựng dung tích từ trên 300 ml đến 500 ml: Không quá 10 mg/100 ml dịch chiết.

Đồ đựng dung tích từ trên 150 ml đến 300 ml: Không quá 13 mg/100 ml dịch chiết.

Đồ đựng dung tích đến 150 ml: Không quá 14 mg/100 ml dịch chiết.

Khi đồ đựng có chứa dung dịch chống đông, dung dịch này phải đạt yêu cầu về dung dịch bảo quản và chống đông cho chế phẩm máu và đạt phép thử sau:

Độ hấp thụ ánh sáng

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chống đông trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm, dùng dung dịch chống đông có cùng công thức nhưng không cho tiếp xúc với đồ đựng chất dẻo làm mẫu trắng. Độ hấp thụ ở bước sóng 280 nm không được lớn hơn 0,5.

2. Polyvinyl clorid (PVC) hóa dẻo 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 % polyvinyl clorid với di(2-ethylhexyl)phthalat làm chất hóa dẻo (phụ gia chất dẻo 01).

Chế tạo

Nguyên liệu làm polyvinyl 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 sắc ký khí pha hơi (head-space) (Phụ lục 5.2), dùng ether làm chuẩn nội.

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

Nhà cung cấp nguyên liệu phải có thể chứng minh được công thức của mẫu thử phù hợp cho mỗi lô sản phẩm.

Tính chất

Nguyên liệu dưới dạng bột, hạt không màu hoặc vàng nhạt hoặc đã chế tạo thành các dây hoặc dạng ống rỗng, 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.

A. 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. Đo phổ hấp thụ hồng ngoại của tủa thu được để kiểm tra (Phụ lục 4.2). Hòa tan 50 mg 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 (Phụ lục 4.2), phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ thu được của polyvinyl clorid chuẩn.

B. Kiểm tra cần thu được trong phép thử phụ gia chất dẻo 01 bằng đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2), phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ thu được của phụ gia chất dẻo 01 chuẩn.

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. Đun nóng trong nồi hấp ở $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 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

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung dịch thử: Thêm 200 ml *ether không có peroxyd* (TT) vào 2,0 g nguyên liệu cần kiểm tra và đun nóng với

sinh hàn hồi lưu trong 8 h. Lọc để tách riêng cần và bốc hơi dịch lọc đến khô dưới áp suất giảm trong cách thủy ở 30 °C. Hòa tan cần trong 10 ml *toluen* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,8 g phụ gia chất dẻo 01 chuẩn trong 10 ml *toluen* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 0,5 ml *dung dịch thử* thành một dải kích thước 30 mm × 3 mm và 5 µl *dung dịch đối chiếu*. Triển khai với pha động là *toluen* (TT) đến 15 cm. Để khô bản mỏng. Kiểm tra sắc đồ dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm và đánh dấu vùng tương ứng với phụ gia chất dẻo 01. Cạo lấy phần silica gel của vùng tương ứng và lắc với 40 ml *ether* (TT). Lọc, tránh làm mất mẫu và bốc hơi tới khô. Lượng cần thu được không được quá 40 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).

Thực hiện tương tự như đã mô tả trong phép thử Bari, Phần 1. *Polyvinyl clorid (PVC)* hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu.

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).

Thực hiện tương tự như đã mô tả trong phép thử Cadmi, Phần 1. *Polyvinyl clorid (PVC)* hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu.

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).

Thực hiện tương tự như đã mô tả trong phép thử Thiếc, Phần 1. *Polyvinyl clorid (PVC)* hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu.

Kim loại nặng

Không được quá 50 phần triệu.

Thực hiện tương tự như đã mô tả trong phép thử Kim loại nặng, 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, tủa polyvinyl clorid tạo thành dưới dạng hạt. Để yên vài phút. Tiếp tục thêm *methanol* (TT) cho đến khi không thấy có thêm tủa. Cho tủa lên phễu xóp thủy tinh xóp, có số độ xóp 40, tráng bình và rửa tủa 3 lần với từng lượng nhỏ *methanol* (TT). Sấy phễu lọc đến khối lượng không đổi ở 60 °C, cân tủa.

Với bộ dây truyền dịch vô khuẩn, thực hiện thêm một số phép thử sau:

Dung dịch S3: Lắp nối 3 bộ dây truyền thành một hệ kín với một bình thủy tinh borosilicat 300 ml. Cho bình vào một thiết bị điều nhiệt có thể duy trì nhiệt độ chất lỏng trong bình ở $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. Cho 250 ml nước để pha thuốc tiêm chảy tuần hoàn trong hệ dây nối theo chiều chảy của dịch truyền trong 2 h với tốc độ 1 L/h (có thể dùng một bơm nhu động lắp vào hệ nối qua một ống silicon càng ngắn càng tốt). Thu lấy toàn bộ dung dịch và để nguội.

Độ trong và màu sắc của dung dịch S3: Dung dịch S3 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Cho 0,15 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) vào 25 ml dung dịch S3. Dung dịch phải chuyển thành màu xanh lam khi thêm không quá 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ).

Cho 0,2 ml dung dịch methyl dacam (TT) vào 25 ml dung dịch S3. Dung dịch phải bắt đầu chuyển màu từ vàng sang cam khi thêm không quá 0,5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ).

Độ hấp thụ ánh sáng

Độ hấp thụ của dung dịch S3 không được lớn hơn 0,30 trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 250 nm và không được lớn hơn 0,15 trong khoảng bước sóng từ 251 nm đến 360 nm.

Các chất khử

Tiến hành phép thử với dung dịch S3 trong vòng 4 h sau khi pha. Cho 1 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) và 20,0 ml dung dịch kali permanganat 0,01 N (CĐ) vào 20,0 ml dung dịch S3. Đun sôi trong 3 min và làm nguội nhanh. Thêm 1 g kali iodid (TT), chuẩn độ 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 mẫu trắng, dùng 20 ml nước để pha thuốc tiêm. Chênh lệch thể tích giữa hai lần chuẩn độ mẫu trắng và mẫu thử không được quá 2,0 ml.

Chất chiết được bằng nước

Bốc hơi 50 ml dung dịch S3 đến khô trên cách thủy. Sấy cân ở 100°C đến 105°C tới khối lượng không đổi. Tiến hành song song mẫu trắng với 50 ml nước để pha thuốc tiêm. Khối lượng cân của dung dịch S3 so với mẫu trắng không được lớn hơn 1,5 mg.

17.9.3 POLYETHYLEN

1. Polyethylen không chứa phụ gia chất dẻo dùng để sản xuất đồ đựng thuốc tiêm truyền và thuốc dùng trong nhãn khoa

Polyethylen không chứa phụ gia chất dẻo thu được bằng cách polymer hoá ethylen dưới áp suất cao với chất xúc tác là oxygen hoặc chất tạo gốc tự do.

Tính chất

Nguyên liệu ở dạng hạt, bột hoặc đã được chuyển thành dạng片片 trong suốt, độ dày mỏng khác nhau hoặc các đồ đựng; thực tế không tan trong nước, ethanol, hexan và trong methanol; tan trong hydrocarbon thơm nóng. Nguyên liệu trở nên mềm từ 65°C trở lên.

Tỷ trọng tương đối từ 0,910 đến 0,937.

Định tính

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

A. Lấy 0,25 g nguyên liệu cần kiểm tra, thêm 10 ml toluen (TT) và đun sôi hồi lưu trong 15 min. Nhỏ vài giọt dung dịch lên đĩa natri clorid và bay hơi dung môi trong tủ sấy ở 80°C . Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của nguyên liệu cần kiểm tra phải cho các cực đại hấp thụ tại số sóng 2920 cm^{-1} , 2850 cm^{-1} , 1465 cm^{-1} , 730 cm^{-1} , 720 cm^{-1} ; Phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu nguyên liệu điển hình. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra ở dạng片片 mỏng, có thể xác định phổ hấp thụ hồng ngoại trực tiếp trên片片 mỏng có kích thước thích hợp.

B. Nguyên liệu cần kiểm tra đáp ứng yêu cầu của phép thử Phụ gia chất dẻo.

Chuẩn bị các dung dịch S1, S2, S3

Nếu cần, cắt nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh nhỏ có kích thước mỗi chiều không quá 1 cm.

Dung dịch S1: Cho 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 500 ml nước dùng để pha thuốc tiêm và đun nóng hồi lưu trong 5 h. Để nguội và lắng gạn. Giữ một phần dung dịch để dùng cho phép thử Độ trong và màu sắc của dung dịch. Lọc phần còn lại qua phễu lọc thủy tinh xốp có đường kính lỗ xốp từ 10 μm đến 16 μm . Dùng dung dịch S1 trong vòng 4 h sau khi pha.

Dung dịch S2: Cho 2,0 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 80 ml toluen (TT), đun sôi hồi lưu và khuấy liên tục trong 1,5 h. Để nguội đến 60°C , vừa khuấy vừa thêm 120 ml methanol (TT). Lọc dung dịch qua phễu lọc thủy tinh xốp có đường kính lỗ xốp từ 10 μm đến 16 μm . Rửa bình và phễu lọc bằng 25 ml hỗn hợp gồm 40 ml toluen (TT) và 60 ml methanol (TT), gộp dịch rửa vào dịch lọc và pha loãng thành 250 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Chuẩn bị dung dịch mẫu trắng trong cùng điều kiện.

Dung dịch S3: Cho 100 g nguyên liệu vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 250 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), đun sôi hồi lưu và khuấy liên tục trong 1 h. Để nguội và gạn lấy phần dung dịch.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S1 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 100 ml dung dịch S1 thêm 0,15 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Dung dịch thu được phải chuyển sang màu xanh dương 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 methyl da cam (TT)*. Dung dịch thu được phải chuyển từ màu vàng sang da cam khi thêm không quá 1,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD)*.

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1)

Độ hấp thụ của dung dịch S1 tại các bước sóng trong khoảng từ 220 nm đến 340 nm không được quá 0,2.

Chất khử

Lấy 20 ml dung dịch S1, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)* và 20 ml *dung dịch kali permanganat 0,01 N (CD)*. Đun sôi hồi lưu trong 3 min rồi làm nguội ngay. 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 (TT)* làm chỉ thị. Đồng thời tiến hành với mẫu trắng trong cùng điều kiện. Chênh lệch thể tích dung dịch chuẩn độ của mẫu thử và mẫu trắng không được quá 0,5 ml.

Chất tan trong hexan

Cho 10 g nguyên liệu vào một bình thủy tinh borosilicat có mài dung tích 250 ml. Thêm 100 ml *hexan (TT)*, đun sôi hồi lưu và khuấy liên tục trong 4 h. Làm nguội trong nước đá và lọc nhanh qua phễu lọc thủy tinh xóp có đường kính lỗ xóp từ 10 - 16 μ m, duy trì nhiệt độ của dung dịch ở 0 °C (thời gian lọc phải ít hơn 5 min; nếu cần thiết có thể tăng tốc độ lọc bằng cách tăng áp suất lọc). Bốc hơi 20 ml dịch lọc trong đĩa thủy tinh đến khô trên cách thủy. Sấy khô căn ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng cần thu được phải trong giới hạn 10 % của khối lượng cần thu được khi tiến hành với mẫu nguyên liệu điển hình và không được quá 5 %.

Phụ gia chất dẻo

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển:

Dung môi 1: Hexan (TT).

Dung môi 2: Methanol - methylen clorid (5 : 95).

Dung dịch thử: Bay hơi 50 ml dung dịch S2 đến khô ở 45 °C trong chân không. Hòa tan căn trong 5 ml *methylen clorid (TT)*. Chuẩn bị một dung dịch mẫu trắng từ dung dịch mẫu trắng S2.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg phụ gia chất dẻo 15 chuẩn và 20 mg phụ gia chất dẻo 08 chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng đến 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký với dung môi 1 đến khoảng 13 cm. Để khô bản mỏng trong không khí. Tiến hành triển khai sắc ký lần hai với dung môi 2 đến khoảng 10 cm. Để khô bản mỏng trong không khí. Phun *dung dịch acid phosphomolybdic 4 %* trong *ethanol (TT)*, sấy ở nhiệt

độ 120 °C đến khi các vết hiện rõ trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Không được có vết nào xuất hiện trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, trừ vết tại đường xuất phát của dung môi khi khai triển sắc ký với pha động là Dung môi 1 và các vết tương ứng với các oligomer. Bỏ qua các vết tương ứng với những vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu phải có 2 vết tách biệt.

Kim loại nặng

Không được quá 2,5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Bay hơi trên cách thủy 50 ml dung dịch S3 tới còn 5 ml và pha loãng thành 20 ml bằng *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 2,5 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Tro sulfat

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 1).

Dùng 5,0 g nguyên liệu cần kiểm tra.

2. Polyethylen chứa phụ gia chất dẻo dùng để sản xuất đồ đựng thuốc tiêm truyền và thuốc dùng trong nhãn khoa

Polyethylen chứa phụ gia chất dẻo thu được bằng cách polymer hóa ethylen dưới áp suất cao với sự có mặt của chất xúc tác hoặc bằng cách copolymer hoá ethylen với không quá 25 % đồng đẳng cao hơn (C_3 tới C_{10}).

Điều chế

Một số phụ gia chất dẻo được thêm vào trong quá trình polymer hóa nhằm tối ưu hóa các tính chất vật lý, hóa học và cơ học để đáp ứng yêu cầu sử dụng. Tất cả các phụ gia chất dẻo này đều phải được lựa chọn từ Danh mục phụ gia chất dẻo với hàm lượng tối đa trong giới hạn cho phép được quy định với từng sản phẩm.

Polyethylen có thể chứa nhiều nhất là 3 chất chống oxy hóa, một vài chất làm trơn hoặc chất chống đông vón, chất chắn sáng như titan dioxyd khi nguyên liệu dùng để sản xuất bao bì chống ánh sáng.

– butylhydroxytoluen (Phụ gia chất dẻo 07): Không quá 0,125 %,

– pentaerythrityl tetrakis[3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat] (Phụ gia chất dẻo 09): Không quá 0,3 %,

– 1,3,5-tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)-s-triazin-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (Phụ gia chất dẻo 13): Không quá 0,3 %,

– octadecyl 3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl) propionat, (Phụ gia chất dẻo 11): Không quá 0,3 %,

– ethylen bis[3,3-bis[3-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl] butanoat] (Phụ gia chất dẻo 08): Không quá 0,3 %,

– dioctadecyl disulfid (Phụ gia chất dẻo 15): Không quá 0,3 %,

– 4,4',4''-(2,4,6-trimethylbenzen-1,3,5-triyltrismethylen) tris[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)phenol] (Phụ gia chất dẻo 10): Không quá 0,3 %,

- 2,2'-bis(octadecyloxy)-5,5'-spirobi[1,3,2-dioxaphosphinan] (Phụ gia chất dẻo 14): Không quá 0,3 %,
- didodecyl 3,3'-thiodipropionat (Phụ gia chất dẻo 16): Không quá 0,3 %,
- dioctadecyl 3,3'-thiodipropionat (Phụ gia chất dẻo 17): Không quá 0,3 %,
- tris [2,4-bis(1,1-dimethylethyl)phenyl] phosphit (Phụ gia chất dẻo 12): Không quá 0,3 %.

Tổng lượng các phụ gia chất dẻo chống oxy hoá đã được liệt kê ở trên phải không vượt quá 0,3 %.

- hydrotalcit: Không quá 0,5 %,
- các alkanamid: Không quá 0,5 %,
- các alkenamid: Không quá 0,5 %,
- natri silico-aluminat: Không quá 0,5 %,
- silica: Không quá 0,5 %,
- natri benzoat: Không quá 0,5 %,
- các muối hoặc ester của acid béo: Không quá 0,5 %,
- trinatri phosphat: Không quá 0,5 %,
- parafin lỏng: Không quá 0,5 %,
- kẽm oxyd: Không quá 0,5 %,
- magnesi oxyd: Không quá 0,2 %,
- calci stearat hoặc kẽm stearat hoặc hỗn hợp của 2 chất: Không quá 0,5 %,
- titan dioxyd: Không quá 0,4 %, chỉ sử dụng cho nguyên liệu dùng để sản xuất bao bì cho chế phẩm dùng trong nhân khoa.

Nhà cung cấp nguyên liệu phải có khả năng để chứng minh rằng thành phần định tính, định lượng của mẫu điển hình là đạt yêu cầu đối với từng lô sản xuất.

Tính chất

Nguyên liệu ở dạng hạt, bột hoặc đã được chuyển thành dạng viên trong suốt, độ dày mỏng khác nhau hoặc các đồ đựng; thực tế không tan trong nước, ethanol, hexan và trong methanol; tan trong hydrocarbon thơm nóng. Nguyên liệu trở nên mềm ở nhiệt độ 70 °C đến 140 °C.

Tỷ trọng tương đối (Phụ lục 6.5) của nguyên liệu từ 0,890 đến 0,965.

Định tính

Nếu cần, cắt nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh nhỏ có kích thước mỗi chiều không quá 1 cm.

Lấy 0,25 g nguyên liệu, thêm 10 ml *toluen* (TT) và đun sôi hồi lưu trong khoảng 15 min. Nhỏ một vài giọt dung dịch thu được lên 1 đĩa natri clorid, bay hơi dung môi ở 80 °C trong tủ sấy. Xác định phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải có các cực đại hấp thụ ở các số sóng 2920 cm⁻¹ đến 2850 cm⁻¹, 1465 cm⁻¹, 1375 cm⁻¹, 1170 cm⁻¹, 730 cm⁻¹, 720 cm⁻¹. Phổ thu được phải phù hợp với phổ của mẫu nguyên liệu chuẩn. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra ở dạng viên mỏng, có thể xác định trực tiếp phổ hấp thụ hồng ngoại trên viên có kích thước thích hợp.

B. Nguyên liệu cần kiểm tra phải đáp ứng Các phép thử bổ sung tương ứng với phụ gia chất dẻo có trong thành phần.

C. Trộn 20 mg nguyên liệu với 1 g *kali hydrosulfat* (TT) trong chén platin và đun nóng cho đến khi hỗn hợp chảy

hoàn toàn. Để nguội và thêm 20 ml *dung dịch acid sulfuric loãng* (TT). Đun nóng nhẹ. Lọc. Thêm vào dịch lọc 1 ml *acid phosphoric* (TT) và 1 ml *dung dịch nước oxy già đậm đặc*. Màu vàng cam xuất hiện nếu nguyên liệu cần kiểm tra được thêm chất chắn sáng là titan dioxyd.

Chuẩn bị các dung dịch S1, S2, S3

Nếu cần, cắt nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh nhỏ có kích thước mỗi chiều không quá 1 cm.

Dung dịch S1: Cho 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 500 ml *nước dùng để pha thuốc tiêm* và đun sôi hồi lưu trong 5 h. Để nguội và lắng gạn. Giữ một phần dung dịch cho phép thử Độ trong và màu sắc dung dịch. Lọc phần còn lại qua phễu lọc thủy tinh xốp có đường kính lỗ xốp từ 10 µm đến 16 µm. Dùng dung dịch S1 trong vòng 4 h sau khi pha.

Dung dịch S2: Cho 2,0 g nguyên liệu vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 80 ml *toluen* (TT), đun sôi hồi lưu và khuấy liên tục trong 90 min. Để nguội đến 60 °C, vừa khuấy vừa thêm 120 ml *methanol* (TT). Lọc dung dịch qua phễu lọc thủy tinh xốp có đường kính lỗ xốp từ 10 µm đến 16 µm. Rửa bình và phễu lọc bằng 25 ml hỗn hợp gồm 40 ml *toluen* (TT) và 60 ml *methanol* (TT), gộp dịch rửa vào dịch lọc và pha loãng thành 250,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Chuẩn bị dung dịch mẫu trắng trong cùng điều kiện.

Dung dịch S3: Cho 100 g nguyên liệu vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 250 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT), đun sôi hồi lưu và khuấy liên tục trong 1 h. Để nguội và gạn lấy phần dung dịch.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S1 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 100 ml dung dịch S1 thêm 0,15 ml *dung dịch xanh bromothylmol* (TT). Dung dịch thu được phải chuyển sang màu xanh dương 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 methyl da cam* (TT). Dung dịch thu được phải chuyển từ màu vàng sang da cam khi thêm không quá 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N* (CD).

Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1)

Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch S1 tại các bước sóng trong khoảng từ 220 nm đến 340 nm không được quá 0,2.

Chất khử

Lấy 20 ml dung dịch S1, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric loãng* (TT) và 20 ml *dung dịch kali permanganat 0,01 M* (TT). Đun sôi hồi lưu trong 3 min rồi làm nguội ngay. 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* (TT) làm chỉ thị. Song song tiến hành với mẫu trắng trong

cùng điều kiện. Chênh lệch thể tích dung dịch chuẩn độ của mẫu thử và mẫu trắng không được quá 0,5 ml.

Chất tan trong hexan

Cho 10 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 100 ml *hexan* (TT), đun sôi hồi lưu và khuấy liên tục trong 4 h. Làm nguội trong nước đá và lọc nhanh qua phễu lọc thủy tinh xốp có đường kính lỗ xốp từ 10 - 16 μm khi nhiệt độ của dung dịch được duy trì tại 0 °C (thời gian lọc phải ít hơn 5 min; nếu cần thiết có thể tăng tốc độ lọc bằng cách lọc giảm áp). Bay hơi 20 ml dịch lọc trong đĩa thủy tinh đến khô trên cách thủy. Sấy khô cần ở 100 °C đến 105 °C trong tủ sấy trong 1 h. Khối lượng cần thu được phải trong giới hạn 10 % của khối lượng cần thu được khi tiến hành với mẫu nguyên liệu điển hình và không quá 5 %.

Nhôm

Không được quá 1,0 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: Dung dịch S3.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch nhôm mẫu 200 phần triệu Al (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo cường độ phát xạ của nhôm tại bước sóng 396,15 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 396,25 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không chứa nhôm.

Crom

Không được quá 0,05 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: Dung dịch S3.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT) bằng hỗn hợp dung môi gồm 2 thể tích acid hydrochloric (TT) và 8 thể tích nước.

Đo cường độ phát xạ của nguyên tố Cr tại bước sóng 205,55 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 205,50 nm.

Sử dụng acid hydrochloric không chứa crom.

Titan

Không được quá 1,0 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S3.

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

Đo cường độ phát xạ của titan tại bước sóng 336,12 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 336,16 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không chứa titan.

Vanadi

Không được quá 0,1 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S3.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch vanadi mẫu 1 g/l V (TT) bằng hỗn hợp dung môi gồm 2 thể tích acid hydrochloric (TT) và 8 thể tích nước.

Đo cường độ phát xạ của vanadi tại bước sóng 292,40 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 292,35 nm.

Sử dụng acid hydrochloric không chứa vanadi.

Kẽm

Không được quá 1,0 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S3.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ tại bước sóng 213,9 nm, sử dụng đèn cathod rỗng kẽm làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không chứa kẽm.

Zirconi

Không được quá 0,1 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S3.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch zirconi mẫu 1 g/l Zr (TT) bằng hỗn hợp dung môi gồm 2 thể tích acid hydrochloric (TT) và 8 thể tích nước.

Đo cường độ phát xạ của zirconi tại bước sóng 343,82 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 343,92 nm.

Sử dụng acid hydrochloric không chứa zirconi.

Kim loại nặng

Không được quá 2,5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Bốc hơi trên cách thủy 50 ml dung dịch S3 tới còn 5 ml, pha loãng thành 20,0 ml bằng nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 2,5 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Tro sulfat

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 1).

Dùng 5,0 g nguyên liệu cần kiểm tra.

Giới hạn này không được áp dụng cho nguyên liệu có dùng titan dioxyd làm chất chắn sáng.

Các phép thử bổ sung

Tùy theo yêu cầu đối với nguyên liệu cần kiểm tra, sẽ phải thực hiện toàn bộ hoặc một số những phép thử sau đây:

Chất chống oxy hoá phenolic

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - tetrahydrofuran (50 : 50).

Dung dịch thử (1): Bay hơi 50 ml dung dịch S2 trong chân không ở 45 °C tới khô. Hòa tan cần trong 5,0 ml hỗn hợp dung môi. Song song chuẩn bị mẫu trắng từ dung dịch S2 mẫu trắng.

Dung dịch thử (2): Bay hơi 50 ml dung dịch S2 trong chân không ở 45 °C tới khô. Hòa tan cần trong 5,0 ml *methylen clorid* (TT). Song song chuẩn bị mẫu trắng từ dung dịch S2 mẫu trắng.

Trong các dung dịch đối chiếu dưới đây chỉ cần chuẩn bị các dung dịch đối chiếu cần thiết cho việc phân tích chất chống oxy hoá phenolic có trong nguyên liệu cần kiểm tra.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg butylhydroxytoluen chuẩn (phụ gia chất dẻo 07) và 60,0 mg phụ gia chất dẻo 08 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 09 chuẩn và 60,0 mg phụ gia chất dẻo 10 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 11 chuẩn và 60,0 mg phụ gia chất dẻo 12 chuẩn trong 10,0 ml *methylen clorid* (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 25,0 mg butylhydroxytoluen chuẩn (phụ gia chất dẻo 07) trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 08 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (6): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 13 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (7): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 09 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (8): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 10 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (9): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 11 chuẩn trong 10,0 ml *methylen clorid* (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (10): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 12 chuẩn trong 10,0 ml *methylen clorid* (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng dung môi.

A. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra có chứa phụ gia chất dẻo 07 hoặc/và phụ gia chất dẻo 08, tiến hành như sau:

Pha động: Nước - acetonitril (30 : 70).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch mẫu trắng của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), mỗi dung dịch đối chiếu (4) hoặc (5), hoặc dung dịch đối chiếu (4) và (5). Tiến hành sắc ký trong 30 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải giữa pic của chất phụ gia chất dẻo 07 và phụ gia chất dẻo 08 trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) không được nhỏ hơn 8,0.

Sắc ký đồ của dung dịch thử (1) chỉ cho các pic của các chất chống oxy hóa trong thành phần đã đăng ký và và những pic nhỏ tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng.

Giới hạn:

Diện tích các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải nhỏ hơn các diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) và/hoặc (5).

B. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra có chứa một hoặc nhiều hơn các phụ gia chất dẻo sau đây:

Phụ gia chất dẻo 09,

Phụ gia chất dẻo 10,

Phụ gia chất dẻo 11,

Phụ gia chất dẻo 12,

Phụ gia chất dẻo 13

thì tiến hành sắc ký với điều kiện đã nêu ở trên phần A nhưng có thay đổi như sau:

Pha động: Nước - tetrahydrofuran - acetonitril (10 : 30 : 60).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch mẫu trắng của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2) và các dung dịch đối chiếu tương ứng với các chất chống oxy hóa đã đăng ký có trong nguyên liệu cần kiểm tra thuộc danh mục trên.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải giữa pic của phụ gia chất dẻo 09 và phụ gia chất dẻo 10 trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) không được nhỏ hơn 2,0.

Sắc ký đồ của dung dịch thử (1) chỉ cho các pic của các chất chống oxy hóa trong thành phần đã đăng ký và các pic nhỏ tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng.

Giới hạn:

Diện tích các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải nhỏ hơn diện tích các pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu của các chất chống oxy hóa đã nêu ở trên có trong thành phần nguyên liệu.

C. Nếu chất kiểm tra có chứa phụ gia chất dẻo 11 và/hoặc 12 thì tiến hành sắc ký với điều kiện đã nêu ở phần A, nhưng có thay đổi như sau:

Pha động: Nước - 2-propanol - methanol (5 : 45 : 50).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch mẫu trắng của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và dung dịch đối chiếu (9) hoặc (10), hoặc dung dịch đối chiếu (9) và (10).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải giữa pic của phụ gia chất dẻo 11 và phụ gia chất dẻo 12 trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) không được nhỏ hơn 2,0.

Sắc ký đồ của dung dịch thử (2) chỉ cho các pic của các chất chống oxy hóa trong thành phần đã đăng ký và các pic nhỏ tương ứng với các pic trong sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng.

Giới hạn:

Diện tích các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2) phải nhỏ hơn diện tích các pic tương ứng trên các sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (9) và/hoặc (10).

Chất chống oxy hoá non-phenolic

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển:

Dung môi 1: Hexan (TT).

Dung môi 2: Metylen clorid (TT).

Dung dịch thử: Bay hơi 100 ml dung dịch S2 trong chân không ở 45 °C tới khô. Hòa tan cân trong 2 ml metylen clorid đã được acid hoá (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 14 chuẩn trong metylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng metylen clorid đã được acid hoá (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 15 chuẩn trong metylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng metylen clorid đã được acid hóa (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 16 chuẩn trong metylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng metylen clorid đã được acid hóa (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 17 chuẩn trong metylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng metylen clorid đã được acid hóa (TT).

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 16 chuẩn và 60 mg phụ gia chất dẻo 17 chuẩn trong metylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng metylen clorid đã được acid hóa (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl dung dịch thử, 20 µl dung dịch đối chiếu (5) và 20 µl dung dịch đối chiếu tương ứng với chất chống oxy hoá phenolic và non-phenolic có trong thành phần chất kiểm tra.

Triển khai sắc ký với hệ dung môi 1 tới khoảng 18 cm. Để khô bản mỏng. Triển khai sắc ký lần hai với hệ dung môi 2 đến khoảng 17 cm. Để khô bản mỏng và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun dung dịch iod 1% trong ethanol (TT), sau 10 - 15 min, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết nào thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải không được có màu đậm hơn màu của các vết tương tự về vị trí thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá

trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (5) cho 2 vết tách nhau rõ rệt.

Các amid và stearat

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển:

Dung môi 1: Ethanol - trimethylpentan (25 : 75).

Dung môi 2: Hexan (TT).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử của phép thử Chất chống oxy hoá non-phenolic.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg acid stearic chuẩn (phụ gia chất dẻo 19) trong metylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 40 mg phụ gia chất dẻo 20 chuẩn trong metylen clorid (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 40 mg phụ gia chất dẻo 21 chuẩn trong metylen clorid (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Dùng 2 bản mỏng.

Chấm lên mỗi bản mỏng 10 µl dung dịch thử.

Chấm lên bản mỏng thứ nhất 10 µl dung dịch đối chiếu (1).

Chấm riêng biệt lên bản mỏng thứ hai 10 µl dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Bản mỏng thứ nhất: Triển khai sắc ký với hệ dung môi (1) đến khoảng 10 cm. Để khô bản mỏng trong không khí. Phun dung dịch muối natri diclorophenolindophenol 0,2 % (TT) và sấy bản mỏng ở 120 °C trong vài phút tới khi các vết hiện rõ. Bất kỳ vết nào thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử tương ứng với vết của phụ gia chất dẻo 19 (có giá trị R_f khoảng 0,5) không được đậm hơn vết tương tự về vị trí thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Bản mỏng thứ 2: Triển khai sắc ký với hệ dung môi (2) đến khoảng 13 cm. Để khô bản mỏng trong không khí. Khai triển lần 2 với hệ dung môi là hỗn hợp methanol - metylen clorid (5 : 95) đến khoảng 10 cm, để khô bản mỏng. Phun dung dịch acid phosphomolybdic trong ethanol 4 % (TT) và sấy bản mỏng ở 120 °C tới khi các vết hiện rõ. Bất kỳ vết nào thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử tương ứng với vết của phụ gia chất dẻo 20 hoặc 21 (có giá trị R_f khoảng 0,2) không được đậm hơn vết có cùng giá trị R_f thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) và (3).

17.9.4 POLYETHYLEN TEREPHTHALAT ĐỂ SẢN XUẤT ĐỒ DÙNG CHẾ PHẨM KHÔNG PHẢI LÀ THUỐC TIÊM

Polyethylen terephthalat thu được bằng cách polymer hóa acid terephthalic hoặc dimethyl terephthalat với ethylen glycol. Acid isophthalic, dimethyl isophthalat, 1,4-bis(hydroxymethyl)cyclohexan(cyclohexan-1,4-dimethanol) hoặc diethylen glycol có thể được dùng trong quá trình polymer hóa. Nguyên liệu không được chứa quá

0,5 % silica hoặc silicat và các chất màu trong danh mục. Các phụ gia cho chất dẻo được phép sử dụng.

Sản xuất

Quá trình sản xuất phải được đánh giá để chứng minh là hàm lượng acetaldehyd tồn dư trong nguyên liệu không quá 10 phần triệu.

Tính chất

Dạng hạt trong hoặc hơi đục. Thực tế không tan trong nước, alcohol và trong methylen clorid. Bị thủy phân bởi base mạnh.

Định tính

A. Lấy 0,10 g nguyên liệu cần kiểm tra vào bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 25 ml *dung dịch kali hydroxyd 20 % trong ethanol 50 % (TT)*. Đun hồi lưu 30 min. Để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng nước. Lọc nếu cần. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng nước. Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng từ 210 nm đến 330 nm (Phụ lục 4.1). Dung dịch phải cho độ hấp thụ cực đại tại 240 nm.

B. Hòa tan 0,05 g nguyên liệu cần kiểm tra trong 2 ml *1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (TT)*. Lấy vài giọt dung dịch thu được vào một đĩa thủy tinh đặt trên cách thủy trong tủ hút để tạo thành một lớp phim mỏng có kích thước 15 mm × 15 mm. Để dung môi bay hơi và di chuyển lớp phim bằng một dòng nước và một cái kẹp. Sấy khô phim ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h đến 2 h. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của nguyên liệu cần kiểm tra phải cho các cực đại hấp thụ tại số sóng 1725 cm⁻¹, 1410 cm⁻¹, 1265 cm⁻¹, 1120 cm⁻¹, 1100 cm⁻¹, 1020 cm⁻¹, 875 cm⁻¹, 725 cm⁻¹. Ngoài ra, phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của nguyên liệu làm mẫu điển hình.

Chuẩn bị các dung dịch S1, S2, S3, S4

Nếu cần, cắt nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh nhỏ có kích thước mỗi chiều không quá 1 cm.

Dung dịch S1: Lấy 10,0 g nguyên liệu cần kiểm tra vào bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 200 ml nước và đun ở 50 °C trong 5 h. Để nguội và gạn lấy phần dung dịch. Dùng dung dịch S1 trong vòng 4 h sau khi pha.

Dung dịch S2: Lấy 10 g nguyên liệu cần kiểm tra vào bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 100 ml ethanol 96 % (TT) và đun ở 50 °C trong 5 h. Để nguội và gạn lấy phần dung dịch. Dùng dung dịch S2 trong vòng 4 h sau khi pha.

Dung dịch S3: Lấy 20,0 g nguyên liệu cần kiểm tra vào bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 50 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* và đun ở 50 °C trong 5 h. Để nguội và gạn lấy phần dung dịch. Dùng dung dịch S3 trong vòng 4 h sau khi pha.

Dung dịch S4: Lấy 20,0 g nguyên liệu cần kiểm tra vào bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 50 ml *dung dịch*

natri hydroxyd 0,01 M (TT) và đun ở 50 °C trong 5 h. Để nguội và gạn lấy phần dung dịch. Dùng dung dịch S4 trong vòng 4 h sau khi pha.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S1 phải trong (Phụ lục 9.2).

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

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 50 ml dung dịch S1 thêm 0,15 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Dung dịch chuyển thành màu vàng. Dung dịch này phải chuyển sang màu xanh dương khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Lấy 50 ml dung dịch S1 khác, thêm 0,2 ml *dung dịch methyl da cam (TT)*. Dung dịch chuyển thành màu vàng. Dung dịch này phải chuyển từ màu vàng sang da cam khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ)*.

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1)

Độ hấp thụ của dung dịch S1 tại các bước sóng trong khoảng từ 220 nm đến 340 nm không được quá 0,20. Thêm vào đó, đối với các polyethylen terephthalat có màu thì độ hấp thụ của dung dịch S1 tại các bước sóng trong khoảng từ 400 nm đến 800 nm không được quá 0,05.

Độ hấp thụ của dung dịch S2 tại các bước sóng trong khoảng từ 400 nm đến 800 nm không được quá 0,05.

Chất khử

Lấy 20 ml dung dịch S1, thêm 2 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)* và 20 ml *dung dịch kali permanganat 0,01 N (CĐ)*. Đun sôi trong 3 min rồi làm nguội ngay đến nhiệt độ phòng. Thêm 1 g *kali iodid (TT)*, 0,25 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị và chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)*. Dùng 20,0 ml nước để chuẩn bị mẫu trắng trong cùng điều kiện. Chênh lệch thể tích dung dịch chuẩn độ của mẫu thử và mẫu trắng không được quá 0,5 ml.

Chất tan trong dioxan

Không được quá 3 %.

Lấy 2 g nguyên liệu cần kiểm tra vào bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 20 ml *dioxan (TT)* và đun hồi lưu trong 2 h. Bay hơi 10 ml dung dịch thu được đến gần khô trên cách thủy, sấy khô cần ở 100 °C đến 105 °C. Khối lượng cần thu được không quá 30 mg.

Nhôm

Không được quá 1,0 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: Dung dịch S3.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch nhôm mẫu 200 phần triệu Al (TT)* bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

Đo cường độ phát xạ của nhôm tại bước sóng 396,15 nm. Hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 396,25 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không chứa nhôm.

Antimony

Không được quá 1,0 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: Dung dịch S4.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch antimony mẫu 100 phần triệu Sb (TT) bằng dung dịch natri hydroxyl 0,01 M (TT).

Đo cường độ phát xạ của antimony tại bước sóng 231,15 nm hoặc 217,58 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 231,05 nm.

Bari

Không được quá 1,0 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: Dung dịch S3.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch bari mẫu 50 phần triệu Ba (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo cường độ phát xạ của bari tại bước sóng 455,40 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 455,30 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không chứa bari.

Cobalt

Không được quá 1,0 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: Dung dịch S3.

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

Đo cường độ phát xạ của cobalt tại bước sóng 228,62 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 228,50 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không chứa cobalt.

Germani

Không được quá 1,0 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: Dung dịch S4.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch germani mẫu 100 phần triệu Ge (TT) bằng dung dịch natri hydroxyl 0,01 M (TT).

Đo cường độ phát xạ của germani tại bước sóng 206,87 nm hoặc 265,12 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 206,75 nm.

Mangan

Không được quá 1,0 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: Dung dịch S3.

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

Đo cường độ phát xạ của mangan tại bước sóng 257,61 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 257,50 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không chứa mangan.

Titan

Không được quá 1,0 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: Dung dịch S3.

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

Đo cường độ phát xạ của titan tại bước sóng 323,45 nm hoặc 334,94 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 323,35 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không chứa titan.

Kẽm

Không được quá 1,0 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: Dung dịch S3.

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 cường độ phát xạ của kẽm tại bước sóng 213,86 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 213,75 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không chứa kẽm.

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g nguyên liệu cần kiểm tra.

17.9.5 POLY(ETHYLEN-VINYL ACETAT) DÙNG SẢN XUẤT ĐỒ Đựng VÀ DÂY TRUYỀN DỊCH DINH DƯỠNG

Định nghĩa

Poly(ethylen-vinyl acetat), đáp ứng các yêu cầu dưới đây thì được sử dụng để sản xuất đồ đựng (như bình/lọ/túi chứa) và dây truyền dịch dinh dưỡng.

Poly(ethylen-vinyl acetat) thu được bằng cách copolymer hóa hỗn hợp ethylen và vinyl acetat. Copolymer này chứa không quá 25 % vinyl acetat đối với nguyên liệu sản xuất đồ đựng và không quá 30 % vinyl acetat đối với nguyên liệu sản xuất dây truyền dịch.

Điều chế

Một số phụ gia chất dẻo được thêm vào trong quá trình polymer hóa nhằm tối ưu hóa các tính chất vật lý, hóa học và cơ học đáp ứng yêu cầu sử dụng. Tất cả các phụ gia chất dẻo này đều phải có trong Danh sách phụ gia chất dẻo cho phép với hàm lượng tối đa nằm trong giới hạn cho phép quy định với từng sản phẩm.

Poly(ethylen-vinyl acetat) có thể chứa không quá 3 trong số các chất chống oxy hóa sau:

- butylhydroxytoluen (phụ gia chất dẻo 07): Không quá 0,125 %.

- pentaerythrityl tetrakis[3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl) propionat] (phụ gia chất dẻo 09): Không quá 0,2 %;
- octadecyl 3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl) propionat (phụ gia chất dẻo 11): Không quá 0,2 %;
- tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl) phosphit (phụ gia chất dẻo 12): Không quá 0,2 %;
- 2,2',2'',6,6',6''-hexa-*tert*-butyl-4,4',4''-[(2,4,6-trimethyl-1,3,5benzenetriyl)trismethylen]tri-phenol (phụ gia chất dẻo 10): Không quá 0,2 %.

Các copolymer này cũng có thể chứa:

- olcamid (phụ gia chất dẻo 20): Không quá 0,5 %;
- erucamid (phụ gia chất dẻo 21): Không quá 0,5 %;
- calci stearat hoặc kẽm stearat hoặc hỗn hợp của cả 2 chất: Không quá 0,5 %;
- calci carbonat hoặc kali hydroxyd: Không quá 0,5 % mỗi chất;
- silic oxyd keo (colloidal silica): Không quá 0,2 %.

Nhà cung cấp nguyên liệu phải chứng minh được các thành phần trong nguyên liệu làm mẫu điển hình cho mỗi lô sản phẩm đều có chất lượng và hàm lượng đạt yêu cầu.

Tính chất

Dạng hạt nhỏ, cốm, hoặc chuyển dạng thành các片片 mỏng, hoặc ở dạng dây có độ dày khác nhau, hoặc ở dạng đồ đưng; thực tế không tan trong nước, tan trong hydrocarbon thơm nóng, thực tế không tan trong ethanol, methanol và hexan là các dung môi hòa tan các polymer có phân tử lượng thấp. Khi cháy cho ngọn lửa màu xanh. Nhiệt độ làm mềm chất dẻo thay đổi theo hàm lượng vinyl acetat, giảm từ 100 °C (tương ứng với vài phần trăm vinyl acetat) tới 70 °C (tương ứng với 30 % vinyl acetat).

Định tính

Nếu cần, cắt nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh nhỏ có kích thước mỗi chiều không quá 1 cm.

Thêm 10 ml *toluen* (TT) vào 0,25 g nguyên liệu cần kiểm tra và đun sôi với sinh hàn hồi lưu trong khoảng 15 min. Nhỏ một vài giọt dung dịch thu được lên một đĩa natri clorid, bay hơi dung môi ở 80 °C trong tủ sấy. Đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải có các cực đại hấp thụ tương ứng với vinyl acetat ở các vị trí 1740 cm⁻¹, 1375 cm⁻¹, 1240 cm⁻¹, 1020 cm⁻¹, 610 cm⁻¹; tương ứng với ethylen ở các vị trí 2920 cm⁻¹ đến 2850 cm⁻¹, 1470 cm⁻¹, 1460 cm⁻¹, 1375 cm⁻¹, 730 cm⁻¹, 720 cm⁻¹. Ngoài ra, phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải giống với phổ của chất đối chiếu do nhà sản xuất cung cấp. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra ở dạng片片 mỏng, có thể cắt lấy một mảnh nhỏ có kích thước thích hợp để xác định trực tiếp phổ hấp thụ hồng ngoại.

Chuẩn bị các dung dịch S1, S2

Nếu cần, cắt nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh nhỏ có kích thước mỗi chiều không quá 1 cm.

Dung dịch S1: Cho 2,0 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 80 ml *toluen* (TT) và đun nóng với sinh hàn hồi lưu trong 90 min, khuấy

liên tục. Để dung dịch nguội đến 60 °C, vừa thêm 120 ml *methanol* (TT) vừa khuấy liên tục. Lọc dung dịch qua phễu lọc thủy tinh xốp, số độ xốp 16 (Phụ lục 3.4). Rửa bình và phễu lọc bằng 25 ml hỗn hợp gồm 40 ml *toluen* (TT) và 60 ml *methanol* (TT), gộp dịch rửa vào dịch lọc và pha loãng thành 250 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch S2: Sử dụng trong vòng 4 h sau khi pha. Cho 25 g nguyên liệu vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 500 ml nước để pha thuốc tiêm và đun sôi với sinh hàn hồi lưu trong 5 min. Để nguội và gạn. Giữ một phần dung dịch để thử Độ trong và màu sắc của dung dịch S2, lọc phần còn lại qua phễu lọc thủy tinh xốp, số độ xốp 16 (Phụ lục 3.4).

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 (TT₁) vào 100 ml dung dịch S2. Dung dịch thu được phải chuyển sang màu xanh khi thêm không quá 1,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ). Thêm 0,2 ml dung dịch methyl da cam (TT) vào 100 ml dung dịch S2. Dung dịch thu được phải chuyển từ màu vàng sang da cam khi thêm không quá 1,5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ).

Độ hấp thụ

Độ hấp thụ của dung dịch S2 (Phụ lục 4.1) tại các bước sóng trong khoảng từ 220 nm đến 340 nm không được quá 0,2.

Chất khử

Thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) và 20 ml dung dịch kali permanganat 0,01 N (CĐ) vào 20 ml dung dịch S2. Đun sôi với sinh hàn hồi lưu trong 3 min, làm nguội ngay. Thêm 1 g kali iodid (TT) và chuẩn độ ngay bằng dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ), sử dụng 0,25 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chất chỉ thị. Đồng thời tiến hành mẫu trắng. Chênh lệch thể tích giữa 2 lần chuẩn độ mẫu thử và mẫu trắng không được quá 0,5 ml.

Các amid và acid stearic

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Dùng 2 bản mỏng silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển:

Dung môi 1: *Ethanol* - *trimethylpentan* (25 : 75).

Dung môi 2: *Hexan* (TT).

Dung môi 3: *Methanol* - *methylen clorid* (5 : 95).

Dung dịch thử: Bay hơi 100 ml dung dịch S1 đến khô ở 45 °C trong chân không. Hòa tan cân trong 2 ml *methylen clorid* (TT) đã được acid hóa.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg acid stearic chuẩn (phụ gia chất dẻo 19) trong 10 ml *methylen clorid* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 40 mg phụ gia chất dẻo 20 chuẩn trong 10 ml *methylen clorid* (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 40 mg phụ gia chất dẻo 21 chuẩn trong 10 ml *methylen clorid* (TT). Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên 2 bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên.

Bản mỏng thứ nhất: Sử dụng dung môi 1, triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Để khô bản mỏng. Phun dung dịch muối natri diclorophenolindophenol 0,2 % trong *ethanol* (TT), sấy khô vài phút trong tủ sấy ở nhiệt độ 120 °C để hiện vết rõ. Bất kỳ vết nào tương ứng với phụ gia chất dẻo 19 trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1).

Bản mỏng thứ hai: Sử dụng dung môi 2, triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 13 cm. Để khô bản mỏng; tiếp tục triển khai bản mỏng này lần 2 với dung môi 3 đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Để khô bản mỏng. Phun dung dịch acid phosphomolybdic 4 % trong *ethanol* (TT). Sấy trong tủ sấy ở 120 °C cho tới khi xuất hiện vết. Bất kỳ vết nào tương ứng với phụ gia chất dẻo 21 hoặc phụ gia chất dẻo 20 trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử đều không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) và (3) tương ứng.

Chất chống oxy hóa phenolic

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - tetrahydrofuran - acetonitril (10 : 30 : 60).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - tetrahydrofuran (50 : 50).

Dung dịch thử (1): Bay hơi 50 ml dung dịch S1 trong chân không ở 45 °C tới khô. Hòa tan cân trong 5,0 ml hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Bay hơi 50 ml dung dịch S1 trong chân không ở 45 °C tới khô. Hòa tan cân trong 5,0 ml *methylen clorid* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg butylhydroxytoluen chuẩn (phụ gia chất dẻo 07), 40 mg phụ gia chất dẻo 10 chuẩn, 40 mg phụ gia chất dẻo 09 chuẩn và 40 mg phụ gia chất dẻo 11 chuẩn trong 10 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 40 mg phụ gia chất dẻo 11 chuẩn và 40 mg phụ gia chất dẻo 12 chuẩn trong 10 ml *methylen clorid* (TT). Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 50 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tương ứng với phụ gia chất dẻo 09 và phụ gia chất dẻo 10 không nhỏ hơn 2,0. Số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic của phụ gia chất dẻo 07 phải không nhỏ hơn 2500.

Giới hạn:

Sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) chỉ có những pic chính tương ứng với các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) với thời gian lưu trên 2 min.

Diện tích của các pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được lớn hơn diện tích của các pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), trừ pic rửa giải cuối cùng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Nếu trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) có 1 pic cùng thời gian lưu với pic chất chống oxy hóa rửa giải cuối cùng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) thì tiến hành phép thử với các thay đổi như sau:

Pha động: Nước - 2-propanol - methanol (5 : 45 : 50).

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của phụ gia chất dẻo 11 và phụ gia chất dẻo 12 không nhỏ hơn 2,0.

Giới hạn:

Sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2) chỉ có những pic chính tương ứng với các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) với thời gian lưu trên 3 min.

Diện tích của các pic thu được từ dung dịch thử (2) không được lớn hơn diện tích các pic tương ứng thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Chất tan trong hexan

Cho 5 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 50 ml *hexan* (TT), đun sôi với sinh hàn hồi lưu trên cách thủy trong 4 h, khuấy liên tục. Làm nguội trong nước đá, có thể tạo thành một lớp gel. Chuẩn bị một bộ phễu lọc thủy tinh xếp, số độ xếp 16 (Phụ lục 3.4) có bộ vỏ làm lạnh bằng nước đá và có thể dùng lọc hút dưới áp suất giảm để tăng tốc độ lọc. Để lạnh bộ lọc 15 min, sau đó lọc dung dịch hexan dưới áp suất 27 kPa, không rửa cặn. Thời gian lọc không được quá 5 min. Bay hơi 20 ml dịch lọc đến khô trên cách thủy. Làm khô ở 100 °C trong 1 h. Khối lượng cặn thu được không được quá 40 mg (2 %) đối với copolymer dùng làm đồ đựng và không quá 0,1 g (5 %) với chất copolymer dùng làm dây truyền dịch.

Tro sulfat

Không được quá 1,2 % (Phụ lục 9.9, Phương pháp 2).

Dùng 5,0 g nguyên liệu cần kiểm tra.

Định lượng

Cho từ 0,250 g đến 1,000 g nguyên liệu cần kiểm tra (tùy theo hàm lượng vinyl acetat trong copolymer cần định lượng) vào một bình nón nút mài 300 ml, có sẵn khuấy từ. Thêm 40 ml *xylen* (TT). Đun sôi với sinh hàn hồi lưu trong 4 h, khuấy liên tục. Tiếp tục khuấy từ, để nguội cho tới khi bắt đầu xuất hiện tủa thì thêm từ từ 25,0 ml dung dịch kali hydroxyd trong *ethanol* (TT₁). Tiếp tục đun sôi với sinh hàn hồi lưu và khuấy liên tục trong 3 h. Để nguội trong khi

vẫn khuấy liên tục, rửa sinh hàn hồi lưu bằng 50 ml nước và thêm 30,0 ml dung dịch acid sulfuric 0,1 N (CD) vào bình. Chuyển toàn bộ hỗn hợp trong bình vào cốc có dung tích 400 ml, rửa bình 2 lần, mỗi lần với 50 ml dung dịch natri sulfat khan 20 % (TT) và tiếp tục rửa 3 lần, mỗi lần 20 ml nước. Gộp toàn bộ dịch rửa vào cốc chứa dung dịch ban đầu. Chuẩn độ acid sulfuric thừa bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành chuẩn độ mẫu trắng.

1 ml dung dịch acid sulfuric 0,1 N (CD) tương ứng với 8,609 mg vinyl acetat.

17.9.6 POLYOLEFIN

Định nghĩa

Polyolefin thu được bằng cách polymer hóa ethylen hoặc propylen, hoặc bằng cách copolymer hóa hỗn hợp cả hai chất trên mà chứa không quá 25 % các đồng đẳng cao hơn (C_4 tới C_{10}) hoặc các acid carboxylic hoặc các ester. Một số nguyên liệu có thể là hỗn hợp các polyolefin.

Điều chế

Một số phụ gia chất dẻo được thêm vào trong quá trình polymer hóa nhằm tối ưu hóa các đặc tính hóa học, vật lý và cơ học để đáp ứng yêu cầu của mục đích sử dụng. Tất cả các phụ gia chất dẻo này đều phải có trong Danh sách phụ gia chất dẻo cho phép với hàm lượng tối đa nằm trong giới hạn cho phép quy định với từng sản phẩm.

Polyolefin có thể chứa tối đa 3 chất chống oxy hóa, một hoặc một vài chất bôi trơn hoặc titan dioxyd được dùng như chất chắn sáng khi nguyên liệu yêu cầu phải có khả năng chống ánh sáng.

Các chất chống oxy hóa và giới hạn cho phép quy định như sau:

- butylhydroxytoluen (phụ gia chất dẻo 07): Không quá 0,125 %;
- pentaerythrityl tetrakis[3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat] (phụ gia chất dẻo 09): Không quá 0,3 %;
- 1,3,5-tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)-s-triazin-2,4,6-(*III,III,III*)-trion (phụ gia chất dẻo 13): Không quá 0,3 %;
- octadecyl 3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat (phụ gia chất dẻo 11): Không quá 0,3 %;
- ethylen bis[3,3-bis[3-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-butanoat] (phụ gia chất dẻo 08): Không quá 0,3 %;
- dioctadecyl disulfid (phụ gia chất dẻo 15): Không quá 0,3 %;
- 4,4',4''-(2,4,6-trimethylbenzen-1,3,5-triyltrismethylen)-trio[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)phenol] (phụ gia chất dẻo 10): Không quá 0,3 %;
- 2,2'-bis(octadecyloxy)-5,5'-spirobi[1,3,2-dioxaphosphinan] (phụ gia chất dẻo 14): Không quá 0,3 %;
- didodecyl 3,3'-thiodipropionat (phụ gia chất dẻo 16): Không quá 0,3 %;

- dioctadecyl 3,3'-thiodipropionat (phụ gia chất dẻo 17): Không quá 0,3 %;
- tris[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)phenyl] phosphit (phụ gia chất dẻo 12): Không quá 0,3 %;
- phụ gia chất dẻo 18: Không quá 0,1 %;
- copolymer của hỗn hợp dimethyl succinat và (4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl) ethanol (phụ gia chất dẻo 22): Không quá 0,3 %;

Tổng lượng các phụ gia chất dẻo chống oxy hóa kể trên không được quá 0,3 %.

Các copolymer này cũng có thể chứa:

- hydrotalcit: Không quá 0,5 %;
- các alkanamid: Không quá 0,5 %;
- các alkenamid: Không quá 0,5 %;
- natri silico-aluminat: Không quá 0,5 %;
- silica: Không quá 0,5 %;
- natri benzoat: Không quá 0,5 %;
- ester hoặc muối của acid béo: Không quá 0,5 %;
- trinatri phosphat: Không quá 0,5 %;
- parafin lỏng: Không quá 0,5 %;
- kẽm oxyd: Không quá 0,5 %;
- talc: Không quá 0,5 %;
- magesi oxyd: Không quá 0,2 %;
- calci stearat hoặc kẽm stearat hoặc hỗn hợp cả 2 chất trên: Không quá 0,5 %;
- titan dioxyd: Không quá 4 %.

Nhà cung cấp nguyên liệu phải chứng minh được các thành phần của nguyên liệu làm mẫu điển hình cho mỗi lô sản xuất đều có chất lượng và hàm lượng đạt yêu cầu.

Tính chất

Dạng bột, hạt, cốm, hoặc chuyển dạng thành các phiên mỏng có độ dày khác nhau, hoặc các dạng đồ đựng; thực tế không tan trong nước, tan trong các hydrocarbon thơm nóng, thực tế không tan trong ethanol, hexan và methanol; trở nên mềm ở nhiệt độ từ 65 °C và 165 °C; khi cháy cho ngọn lửa màu xanh.

Định tính

Nếu cần, cắt nhỏ nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh nhỏ có kích thước mỗi chiều không quá 1 cm.

- A. Thêm 10 ml toluen (TT) vào 0,25 g nguyên liệu cần kiểm tra và đun sôi hồi lưu trong khoảng 15 min. Nhỏ vài giọt dung dịch thu được lên một phiến natri clorid, bay hơi dung môi ở 80 °C trong tủ sấy. Đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Phổ hấp thụ hồng ngoại của nguyên liệu cần kiểm tra phải có các cực đại đặc trưng ở các số sóng sau: 2920 cm^{-1} , 2850 cm^{-1} , 1475 cm^{-1} , 1465 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} , 1170 cm^{-1} , 725 cm^{-1} , 720 cm^{-1} ; phổ thu được phải giống với phổ của nguyên liệu đối chiếu. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra ở dạng phiến mỏng, có thể xác định trực tiếp phổ hấp thụ hồng ngoại trên một mảnh có kích thước phù hợp.
- B. Nguyên liệu cần kiểm tra phải đáp ứng Các phép thử bổ sung tương ứng với các phụ gia chất dẻo có trong thành phần.
- C. Trộn khoảng 20 mg nguyên liệu cần kiểm tra với 1 g kali hydrosulfat (TT) trong một chén platin và đun nóng tới

khi cháy hoàn toàn. Để nguội, thêm 20 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*. Đun nóng nhẹ, lọc. Thêm vào dịch lọc thu được 1 ml *acid phosphoric (TT)* và 1 ml *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc*. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra có dùng titan dioxyd để làm chất chắn sáng thì sẽ xuất hiện màu vàng cam.

Chuẩn bị các dung dịch S1, S2, S3

Nếu cần, cắt các nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh nhỏ có kích thước mỗi chiều không quá 1 cm.

Dung dịch S1: Cho 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 500 ml *nước để pha thuốc tiêm* và đun sôi dưới sinh hàn hồi lưu trong 5 h. Để nguội và gạn. Giữ một phần dung dịch để kiểm tra độ trong và màu sắc của dung dịch, lọc phần còn lại qua phễu lọc thủy tinh xốp, số độ xốp 16 (Phụ lục 3.4). Sử dụng dung dịch S1 trong vòng 4 h sau khi pha.

Dung dịch S2: Cho 2,0 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 80 ml *toluen (TT)*, đun sôi dưới sinh hàn hồi lưu trong 90 min, khuấy liên tục. Để nguội đến 60 °C, vừa thêm 120 ml *methanol (TT)* vừa khuấy liên tục. Lọc dung dịch thu được qua phễu lọc thủy tinh xốp, số độ xốp 16 (Phụ lục 3.4). Rửa bình và phễu lọc bằng 25 ml hỗn hợp gồm 40 ml *toluen (TT)* và 60 ml *methanol (TT)*. Gộp dịch rửa và dịch lọc, pha loãng hỗn hợp thu được thành 250 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Song song tiến hành mẫu trắng.

Dung dịch S3: Cho 100 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình nón thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 250 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CD)* và đun sôi dưới sinh hàn hồi lưu trong 1 h, khuấy liên tục. Để nguội, gạn lấy dung dịch.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S1 phai 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 S1. Màu của dung dịch thu được phải chuyển sang xanh khi thêm không quá 1,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD)*.

Thêm 0,2 ml *dung dịch methyl da cam (TT)* vào 100 ml dung dịch S1. Màu của dung dịch thu được phải chuyển từ vàng sang da cam khi thêm không quá 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD)*.

Độ hấp thụ

Độ hấp thụ của dung dịch S1 (Phụ lục 4.1) tại các bước sóng từ 220 nm đến 340 nm không được quá 0,2.

Chất khử

Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)* và 20 ml *dung dịch kali permanganat 0,01 N (CD)* vào 20 ml dung dịch S1. Đun sôi hồi lưu trong 3 h và làm lạnh ngay. Thêm

1 g *kali iodid (TT)*, chuẩn độ ngay bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CD)* với chỉ thị là 0,25 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*. Song song tiến hành một mẫu trắng. Chênh lệch thể tích giữa hai lần chuẩn độ không được quá 3,0 ml.

Chất tan trong hexan

Cho 10 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình nón thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 100 ml *hexan (TT)* và đun sôi dưới sinh hàn hồi lưu trong 4 h, khuấy liên tục. Làm nguội trong nước đá và lọc nhanh (thời gian lọc không được quá 5 min; có thể tăng tốc độ lọc nếu cần bằng cách lọc giảm áp) qua 1 phễu lọc thủy tinh xốp, số độ xốp 16 (Phụ lục 3.4), duy trì dung dịch ở khoảng 0 °C. Bay hơi trên cách thủy 20 ml dịch lọc trong một cốc thủy tinh borosilicat đã được cân bì. Sấy khô cân ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng cần thu được phải nằm trong khoảng 10 % của cần thu được từ nguyên liệu làm mẫu điển hình và không quá 5 %.

Nhôm

Không quá 1 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dùng dung dịch S3.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch nhôm mẫu 200 phần triệu Al (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Đo cường độ phát xạ của nhôm ở bước sóng 396,15 nm, hiệu chỉnh đường nền ở bước sóng 396,25 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M không có nhôm.

Titan

Không quá 1 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S3.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch titan mẫu 100 phần triệu Ti (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Đo cường độ phát xạ của nhôm ở bước sóng 336,12 nm, hiệu chỉnh đường nền ở bước sóng 336,16 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M không có titan.

Kẽm

Không quá 1 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S3.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Đo độ hấp thụ tại bước sóng 213,9 nm, sử dụng đèn cathod rỗng kẽm làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Sử dụng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M không có kẽm.

Kim loại nặng

Không được quá 2,5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Bay hơi 50 ml dung dịch S3 đến còn khoảng 5 ml trên cách thủy, pha loãng thành 20 ml bằng nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 2,5 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Tro sulfat

Không quá 1,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 5,0 g nguyên liệu cần kiểm tra.

Giới hạn này không áp dụng cho nguyên liệu cần kiểm tra có dung titan dioxyd để làm chất chắn sáng.

Các phép thử bổ sung

Tùy theo yêu cầu đối với nguyên liệu cần kiểm tra, sẽ phải thực hiện toàn bộ hoặc một số phép thử sau đây:

Chất chống oxy hóa phenolic

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - tetrahydrofuran.

Dung dịch thử (1): Bay hơi 50 ml dung dịch S2 đến khô trong chân không ở 45 °C. Hòa tan cân trong 5,0 ml hỗn hợp dung môi. Chuẩn bị một dung dịch mẫu trắng từ dung dịch S2 mẫu trắng.

Dung dịch thử (2): Bay hơi 50 ml dung dịch S2 đến khô trong chân không ở 45 °C. Hòa tan cân trong 5,0 ml methylen clorid (TT). Chuẩn bị dung dịch mẫu trắng từ dung dịch dung dịch S2 mẫu trắng.

Dung dịch thử (3): Bay hơi 50 ml dung dịch S2 đến khô trong chân không ở 45 °C. Hòa tan cân trong 5,0 ml hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril (TT) và dung dịch tert-butylhydroperoxyd (TT) 1 % trong tetrahydrofuran (TT). Đậy nắp bình và để yên 1 h. Chuẩn bị dung dịch mẫu trắng từ dung dịch dung dịch S2 mẫu trắng.

Trong các dung dịch đối chiếu dưới đây chỉ cần chuẩn bị các dung dịch đối chiếu cần thiết cho việc phân tích chất chống oxy hóa phenolic có trong nguyên liệu cần kiểm tra.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg butylhydroxytoluen chuẩn (phụ gia chất dẻo 07) và 60,0 mg phụ gia chất dẻo 08 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 09 chuẩn và 60,0 mg phụ gia chất dẻo 10 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 11 chuẩn và 60,0 mg phụ gia chất dẻo 12 chuẩn trong 10,0 ml methylen clorid (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 25,0 mg phụ gia chất dẻo 07 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 08 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (6): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 13 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (7): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 09 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (8): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 10 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (9): Hòa tan 60,0 ml phụ gia chất dẻo 11 chuẩn trong 10,0 ml methylen clorid (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (10): Hòa tan 60,0 ml phụ gia chất dẻo 12 chuẩn trong 10,0 ml methylen clorid (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (11): Hòa tan 20,0 mg phụ gia chất dẻo chuẩn 18 trong 10,0 ml hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril (TT) và dung dịch tert-butylhydroperoxyd (TT) 1 % trong tetrahydrofuran (TT). Đậy nắp bình và để yên 1 h. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

A. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra có chứa phụ gia chất dẻo 07 hoặc/và phụ gia chất dẻo 08, tiến hành như sau:

Pha động: Nước - acetonitril (30 : 70).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm các dung dịch sau: dung dịch thử (1), dung dịch mẫu trắng của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), mỗi dung dịch đối chiếu (4) hoặc (5), hoặc dung dịch đối chiếu (4) và (5). Tiến hành sắc ký trong 30 min.

Tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải giữa pic của phụ gia chất dẻo 07 và phụ gia chất dẻo 08 trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) không được nhỏ hơn 8,0.

Sắc ký đồ của dung dịch thử (1) chỉ cho các pic của các chất chống oxy hóa trong thành phần đã đăng ký và những pic nhỏ tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng.

Giới hạn:

Diện tích các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải nhỏ hơn các diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) và/hoặc (5).

B. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra có chứa một hoặc nhiều hơn các phụ gia chất dẻo sau đây:

Phụ gia chất dẻo 09.

Phụ gia chất dẻo 10.

Phụ gia chất dẻo 11.

Phụ gia chất dẻo 12,

Phụ gia chất dẻo 13

thì tiến hành sắc ký với điều kiện đã nêu ở trên (phần A), nhưng có thay đổi như sau:

Pha động: Nước - tetrahydrofuran - acetonitril (10 : 30 : 60).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch mẫu trắng của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2) và các dung dịch đối chiếu tương ứng với các chất chống oxy hóa đã đăng ký có trong nguyên liệu cần kiểm tra thuộc danh mục trên.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải giữa pic của phụ gia chất dẻo 09 và phụ gia chất dẻo 10 trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) không được nhỏ hơn 2,0.

Sắc ký đồ của dung dịch thử (1) chỉ cho các pic của các chất chống oxy hóa trong thành phần đã đăng ký và các pic nhỏ tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng.

Giới hạn:

Diện tích các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải nhỏ hơn diện tích các pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu của các chất chống oxy hóa đã nêu ở trên có trong thành phần nguyên liệu.

C. Nếu chất kiểm tra có chứa phụ gia chất dẻo 11 và/hoặc 12 thì tiến hành sắc ký với điều kiện đã nêu ở phần A, nhưng có thay đổi như sau:

Pha động: Nước - 2-propanol - methanol (5 : 45 : 50).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch mẫu trắng của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và dung dịch đối chiếu (9) hoặc (10), hoặc dung dịch đối chiếu (9) và (10).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải giữa pic của phụ gia chất dẻo 11 và phụ gia chất dẻo 12 trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) không được nhỏ hơn 2,0.

Sắc ký đồ của dung dịch thử (2) chỉ cho các pic của các chất chống oxy hóa trong thành phần đã đăng ký và các pic nhỏ tương ứng với các pic trong sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng.

Giới hạn:

Diện tích các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2) phải nhỏ hơn diện tích các pic tương ứng trên các sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (9) và/hoặc (10).

D. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra có chứa phụ gia chất dẻo 18, tiến hành sắc ký với điều kiện đã nêu ở phần A, nhưng có thay đổi như sau:

Pha động: Tetrahydrofuran - acetonitril (20 : 80).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (3), dung dịch mẫu trắng của dung dịch thử (3) và dung dịch đối chiếu (11).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải giữa 2 pic chính (thời gian lưu khoảng 3,5 và 5,8) trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (11) không được nhỏ hơn 6,0.

Sắc ký đồ của dung dịch thử (3) chỉ cho các pic của các chất chống oxy hóa trong thành phần đã đăng ký và các pic nhỏ tương ứng với các pic trong sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng.

Giới hạn:

Diện tích các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (3) phải nhỏ hơn diện tích các pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (11).

Chất chống oxy hóa non-phenolic

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển:

Dung môi 1: Hexan (TT).

Dung môi 2: Methylen clorid (TT).

Dung dịch thử (4): Bay hơi 100 ml dung dịch S2 đến khô trong chân không ở 45 °C. Hòa tan cặn trong 2 ml methylen clorid đã được acid hóa (TT).

Dung dịch đối chiếu (12): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 14 chuẩn trong 10 ml methylen clorid. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng methylen clorid đã được acid hóa (TT).

Dung dịch đối chiếu (13): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 15 chuẩn trong 10 ml methylen clorid (TT). Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng methylen clorid đã được acid hóa (TT).

Dung dịch đối chiếu (14): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 16 chuẩn trong 10 ml methylen clorid (TT). Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng methylen clorid đã được acid hóa (TT).

Dung dịch đối chiếu (15): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 17 chuẩn trong 10 ml methylen clorid (TT). Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng methylen clorid đã được acid hóa (TT).

Dung dịch đối chiếu (16): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 16 chuẩn và 60 mg phụ gia chất dẻo 17 chuẩn trong 10 ml methylen clorid (TT). Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng methylen clorid đã được acid hóa (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt trên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch thử (4), dung dịch đối chiếu (16) và mỗi dung dịch đối chiếu tương ứng với tất cả các chất chống oxy hóa phenolic và non-phenolic được công bố có trong thành phần nguyên liệu cần kiểm tra.

Triển khai sắc ký với dung môi 1 đến khoảng 18 cm. Để khô bản mỏng. Tiếp tục triển khai sắc ký với dung môi 2 đến khoảng 17 cm. Để khô bản mỏng và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun dung dịch iod 5 % trong ethanol (TT), sau 10 min đến 15 min quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Không được có bất cứ vết nào trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (4) đậm hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ các dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (16) cho 2 vết riêng biệt.

Phụ gia chất dẻo 22

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Ethanol - hexan (11 : 89).

Dung dịch thử: Bay hơi 25 ml dung dịch S2 đến khô trong chân không ở 45 °C. Hòa tan cần trong 10 ml *toluen* (TT) và 10 ml dung dịch *tetrabutylamoni hydroxyd* (TT) 1 % trong hỗn hợp gồm 35 thể tích *toluen* (TT) và 65 thể tích *ethanol* (TT). Đun sôi dưới sinh hàn hồi lưu trong 3 h. Để nguội và lọc nếu cần.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 30 mg phụ gia chất dẻo chuẩn 22 trong 50 ml *toluen* (TT). Thêm 1 ml dung dịch thu được vào 25 ml dung dịch S2 màu trắng và bay hơi đến khô trong chân không ở 45 °C. Hòa tan cần trong 10 ml *toluen* (TT) và 10 ml dung dịch *tetrabutylamoni hydroxyd* (TT) 1 % trong hỗn hợp gồm 35 thể tích *toluen* (TT) và 65 thể tích *ethanol* (TT). Đun sôi dưới sinh hàn hồi lưu trong 3 h. Để nguội và lọc nếu cần.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), nhồi *aminopropylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 227 nm.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thời gian sắc ký: 10 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, ghi sắc ký đồ. Độ phân giải giữa các pic tương ứng với thành phần "diol" và dung môi của dung dịch đối chiếu phải không nhỏ hơn 7.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích pic tương ứng với thành phần "diol" trong phụ gia chất dẻo 22 phải nhỏ hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu.

Các amid và stearat

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển:

Dung môi 1: *Ethanol - trimethylpentan* (25: 75).

Dung môi 2: *Hexan* (TT).

Dung môi 3: *Methanol - methylen clorid* (5: 95).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử (4) mô tả trong phần thử Chất chống oxy hóa non-phenolic.

Dung dịch đối chiếu (17): Hòa tan 20 mg acid stearic (phụ gia chất dẻo 19 chuẩn) trong 10 ml *methylen clorid* (TT).

Dung dịch đối chiếu (18): Hòa tan 40 mg olcamid (phụ gia chất dẻo 20 chuẩn) trong 20 ml *methylen clorid* (TT).

Dung dịch đối chiếu (19): Hòa tan 40 mg erucamid (phụ gia chất dẻo 21 chuẩn) trong 20 ml *methylen clorid* (TT).

Cách tiến hành: Dùng hai bản mỏng.

Chấm lên mỗi bản mỏng 10 µl dung dịch thử (4).

Chấm tiếp lên bản mỏng thứ nhất 10 µl dung dịch đối chiếu (17).

Tiếp tục chấm riêng biệt lên bản mỏng thứ hai 10 µl dung dịch đối chiếu (18) và (19).

Bản mỏng thứ nhất: Triển khai sắc ký với hệ dung môi (1) đến khoảng 10 cm. Để khô bản mỏng trong không khí.

Phun dung dịch 2,6 *diclorophenol-indophenol* (TT) 0,2 % trong *ethanol* (TT) và sấy vài phút ở 120 °C để hiện vết.

Bất cứ vết nào tương ứng với phụ gia chất dẻo 19 trên sắc ký đồ của dung dịch thử (4) đều phải có cùng vị trí (R_f khoảng 0,5) nhưng không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (17).

Bản mỏng thứ hai: Triển khai sắc ký với hệ dung môi (2) đến khoảng 13 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Tiếp tục triển khai sắc ký ở bản mỏng này lần 2 với dung môi 3, đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Để khô bản mỏng. Phun dung dịch *acid phosphomolybdic* 5 % trong *ethanol* (TT). Sấy ở 120 °C cho tới khi hiện vết. Bất kỳ vết nào tương ứng với phụ gia chất dẻo 20 hoặc phụ gia chất dẻo 21 trên sắc ký đồ dung dịch thử (4) phải có cùng vị trí (R_f khoảng 0,2) nhưng không được đậm hơn màu của vết tương ứng trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (18) và (19).

17.9.7 POLYPROPYLEN DÙNG LÀM DÒ ĐUNG VÀ NÚT CHO THUỐC TIÊM TRUYỀN VÀ THUỐC NHỎ MÁT

Polypropylen bao gồm đồng polymer (homopolymer) của propylen hoặc một copolymer của propylen với không quá 25 % ethylen hoặc một hỗn hợp (alloy) của polypropylen với không quá 25 % polyethylen. Nguyên liệu có thể chứa các chất phụ gia.

Sản xuất

Một số lượng nhất định chất phụ gia được thêm vào polymer nhằm tối ưu hóa đặc tính hóa học, lý học và cơ học cho phù hợp với mục đích sử dụng. Tất cả các chất phụ gia này được lựa chọn từ danh mục đã được cho phép, mà ở đó có chỉ rõ hàm lượng tối đa được phép đối với mỗi sản phẩm.

Polypropylen có thể chứa tối đa 3 chất chống oxy hóa, một hoặc nhiều chất bôi trơn hoặc tác nhân hóa dẻo cũng như titan dioxyd được dùng làm chất chắn sáng khi nguyên liệu phải dùng để tránh ánh sáng.

- butylhydroxytoluen (phụ gia chất dẻo 07): Không được quá 0,125 %;
- pentaerythrityl tetrakis [3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat] (phụ gia chất dẻo 09): Không được quá 0,3 %;
- 1,3,5-tris(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)-s-triazin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion (phụ gia chất dẻo 13): Không được quá 0,3 %;
- octadecyl 3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat (phụ gia chất dẻo 11): Không được quá 0,3 %;
- ethylen bis[3,3-bis[3-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]butanoat] (phụ gia chất dẻo 08): Không được quá 0,3 %;
- dioctadecyl disulfid (phụ gia chất dẻo 15): Không được quá 0,3 %;
- 2,2',2'',6,6',6''-hexa-*tert*-butyl-4,4',4''-[(2,4,6-trimethyl-1,3,5-benzotriyl)trismethylen]triphenol (phụ gia chất dẻo 10): Không quá 0,3 %;
- 2,2'-bis(octadecyloxy)-5,5'-spirobi[1,3,2-dioxaphosphinan] (phụ gia chất dẻo 14): Không quá 0,3 %;

- didodecyl 3,3'-thiodipropionat (phụ gia chất dẻo 16): Không quá 0,3 %;
- dioctadecyl 3,3'-thiodipropionat (phụ gia chất dẻo 17): Không quá 0,3 %;
- tris (2,4-di-*tert*-butylphenyl) phosphit (phụ gia chất dẻo 12): Không quá 0,3 %;

Tổng lượng các chất chống oxy hóa thêm vào đã nêu trên không được vượt quá 0,3 %.

- hydrotalcit: Không quá 0,5 %;
- alkanamid: Không quá 0,5 %;
- alkenamid: Không quá 0,5 %;
- natri silico-aluminat: Không quá 0,5 %;
- silica: Không quá 0,5 %;
- natri benzoat: Không quá 0,5 %;
- các ester hoặc muối của acid béo: Không quá 0,5 %;
- trinatri phosphat: Không quá 0,5 %;
- dầu parafin: Không quá 0,5 %;
- kẽm oxyd: Không quá 0,5 %;
- talc: Không quá 0,5 %;
- magnesi oxyd: Không quá 0,2 %;
- calci stearat hoặc kẽm stearat hay hỗn hợp của cả 2 chất: Không quá 0,5 %;
- titan dioxyd: Không quá 4 %, chỉ yêu cầu đối với nguyên liệu làm đồ đựng thuốc nhỏ mắt.

Nhà cung cấp nguyên liệu phải có khả năng để chứng minh rằng thành phần định tính, định lượng của mẫu điển hình là đạt yêu cầu đối với từng lô sản xuất.

Tính chất

Nguyên liệu ở dạng bột, giọt, hạt nhỏ hoặc sau khi chuyển đổi là những phiến trong mờ có độ dày khác nhau hoặc là những đồ đựng. Thực tế không tan trong nước, tan trong hydrocarbon thơm nóng, thực tế không tan trong ethanol, trong hexan và trong methanol. Nguyên liệu trở nên mềm ở nhiệt độ từ khoảng 120 °C.

Định tính

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

A. Thêm 10 ml *toluen* (TT) vào 0,25 g nguyên liệu cần kiểm tra và đun sôi hồi lưu khoảng 15 min. Nhổ một vài giọt dung dịch đang còn nóng lên trên một đĩa natri clorid và làm bốc hơi dung môi trong tủ sấy ở 80 °C. Đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Phổ hấp thụ hồng ngoại của nguyên liệu cần kiểm tra phải có các cực đại ở 1375 cm⁻¹, 1170 cm⁻¹, 995 cm⁻¹ và 970 cm⁻¹. Phổ thu được phải phù hợp với phổ của nguyên liệu đã được chọn làm mẫu điển hình. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra ở dạng phiến thì có thể đo phổ hấp thụ hồng ngoại trực tiếp trên một mảnh cắt có kích thước phù hợp.

B. Nguyên liệu cần kiểm tra đáp ứng yêu cầu của Các phép thử bổ sung tương ứng với phụ gia chất dẻo dưới đây.

C. Trộn khoảng 20 mg nguyên liệu cần kiểm tra với 1 g *kali hydrosulfat* (TT) trong chén nung platin và đun nóng cho nóng chảy hoàn toàn. Để nguội và thêm 20 ml *dung dịch acid sulfuric loãng* (TT). Đun nóng nhẹ, lọc dung dịch thu được. Thêm vào dịch lọc 1 ml *acid phosphoric* (TT) và 1 ml *dung dịch hydrogen peroxyl đậm đặc*. Nếu nguyên

liệu có thành phần chất chắn sáng bằng titan dioxyd, màu vàng cam sẽ xuất hiện.

Chuẩn bị các dung dịch S1, S2, S3

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

Dung dịch S1: Sử dụng dung dịch S1 trong vòng 4 h sau khi pha.

Cho 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 500 ml *nước để pha thuốc tiêm* và đun sôi hồi lưu trong 5 h. Để nguội và gạn. Để lại một phần dung dịch dùng cho phép thử độ trong và màu sắc của dung dịch, lọc phần còn lại qua phễu lọc thủy tinh xốp, độ xốp số 16 (Phụ lục 3.4).

Dung dịch S2: Cho 2,0 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình nón bằng thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 80 ml *toluen* (TT), đun sôi hồi lưu và khuấy liên tục trong 1,5 h. Để nguội đến 60 °C, thêm và tiếp tục khuấy với 120 ml *methanol* (TT). Lọc dung dịch qua phễu lọc thủy tinh xốp số 16 (Phụ lục 3.4). Rửa bình nón và phễu lọc với 25 ml hỗn hợp gồm 40 ml *toluen* (TT) và 60 ml *methanol* (TT), gộp dịch rửa vào dịch lọc và pha loãng thành 250,0 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi. Chuẩn bị một mẫu trắng trong cùng điều kiện.

Dung dịch S3: Cho 100 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình nón bằng thủy tinh borosilicat cổ mài. Thêm 250 g *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT), đun sôi hồi lưu và khuấy liên tục trong 1 h. Để nguội và gạn lấy dung dịch.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S1 không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

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 dương 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 methyl da cam* (TT). Dung dịch thu được phải chuyển từ màu vàng sang da cam khi thêm không quá 1,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 N* (CD).

Độ hấp thụ ánh sáng

Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch S1 trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 340 nm không được lớn hơn 0,2 (Phụ lục 4.1).

Các chất khử

Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric loãng* (TT) và 20 ml *dung dịch kali permanganat 0,01 N* (CD) vào 20 ml dung dịch S1. Đun sôi hồi lưu trong 3 min và làm nguội ngay lập tức. Thêm 1 g *kali iodid* (TT) và chuẩn độ ngay với *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N* (CD). Dùng 0,25 ml *dung dịch hồ tinh bột* (TT) làm chỉ thị. Tiến hành chuẩn độ một mẫu trắng. Chênh lệch thể tích giữa hai lần chuẩn độ mẫu thử và mẫu trắng không được quá 0,5 ml.

Chất tan trong hexan

Cho 10 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình nón bằng thủy tinh borosilicat cổ mài, dung tích 250 ml. Thêm 100 ml *hexan* (TT), đun sôi hồi lưu trong 4 h, khuấy liên tục. Làm nguội trong nước đá và lọc nhanh qua phễu lọc thủy tinh xốp, độ xốp số 16 (Phụ lục 3.4), giữ nhiệt độ dung dịch ở 0 °C (thời gian lọc phải dưới 5 min; nếu cần có thể tăng tốc độ lọc bằng cách lọc giảm áp). Cho 20 ml dịch lọc vào một chén thủy tinh đã cân bi, bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Sấy cân trong tủ sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng của cân thu được phải ở trong khoảng 10 % của cân thu được khi tiến hành với mẫu điển hình và không được quá 5 %.

Nhôm

Không được quá 1,0 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: Dung dịch S3.

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch nhôm mẫu 200 phần triệu Al (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo cường độ phát xạ của nhôm tại bước sóng 396,15 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 396,25 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không chứa nhôm.

Crom

Không được quá 0,05 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: Dung dịch S3.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT) bằng hỗn hợp dung môi gồm 2 thể tích acid hydrochloric (TT) và 8 thể tích nước.

Đo cường độ phát xạ của Crom tại bước sóng 205,55 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 205,50 nm.

Sử dụng acid hydrochloric không chứa crom.

Titan

Không được quá 1,0 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S3.

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch titan mẫu 100 phần triệu Ti (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo cường độ phát xạ của titan tại bước sóng 336,12 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 336,16 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không chứa titan.

Vanadi

Không được quá 0,1 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S3.

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch vanadi mẫu 1 g/l V (TT) bằng hỗn hợp dung môi gồm 2 thể tích acid hydrochloric (TT) và 8 thể tích nước.

Đo cường độ phát xạ của vanadi tại bước sóng 292,40 nm, hiệu chỉnh đường nền tại bước sóng 292,35 nm.

Sử dụng acid hydrochloric không chứa vanadi.

Kẽm

Không được quá 1,0 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dung dịch S3.

Dây dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ tại bước sóng 213,9 nm, sử dụng đèn cathod rỗng kẽm làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Sử dụng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M không chứa kẽm.

Kim loại nặng

Không được quá 2,5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 1).

Lấy 50 ml dung dịch S3, cô trên cách thủy còn khoảng 5 ml rồi pha loãng thành 20,0 ml với nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được để thử.

Dùng 2,5 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Tro sulfat

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 1).

Dùng 5,0 g nguyên liệu cần kiểm tra.

Giới hạn này không được áp dụng cho nguyên liệu có dung titan dioxyd làm chất chắn sáng.

Các phép thử hỗ sung

Tùy theo yêu cầu đối với nguyên liệu cần kiểm tra, sẽ phải thực hiện toàn bộ hoặc một số phép thử sau đây:

Chất chống oxy hoá phenolic

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - tetrahydrofuran (50 : 50)

Dung dịch thử (1): Bay hơi 50 ml dung dịch S2 trong chân không ở 45 °C tới khô. Hòa tan cân trong 5,0 ml hỗn hợp dung môi. Song song chuẩn bị mẫu trắng từ dung dịch S2 mẫu trắng.

Dung dịch thử (2): Bay hơi 50 ml dung dịch S2 trong chân không ở 45 °C tới khô. Hòa tan cân trong 5,0 ml methylen clorid (TT). Song song chuẩn bị mẫu trắng từ dung dịch S2 mẫu trắng.

Trong các dung dịch đối chiếu dưới đây chỉ cần chuẩn bị các dung dịch đối chiếu cần thiết cho việc phân tích chất chống oxy hoá phenolic có trong nguyên liệu cần kiểm tra.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg butylhydroxytoluen chuẩn (phụ gia chất dẻo 07) và 60,0 mg phụ gia chất dẻo 08 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 09 chuẩn và 60,0 mg phụ gia chất dẻo 10 chuẩn trong

10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 11 chuẩn và 60,0 mg phụ gia chất dẻo 12 chuẩn trong 10,0 ml methylen clorid (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 25,0 mg butylhydroxy-toluen chuẩn (phụ gia chất dẻo 07) trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 08 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (6): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 13 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (7): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 09 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (8): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 10 chuẩn trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (9): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 11 chuẩn trong 10,0 ml methylen clorid (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (10): Hòa tan 60,0 mg phụ gia chất dẻo 12 chuẩn trong 10,0 ml methylen clorid (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với cùng dung môi.

A. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra có chứa phụ gia chất dẻo 07 hoặc/và phụ gia chất dẻo 08, tiến hành như sau:

Pha động: Nước - acetonitril (30 : 70).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch mẫu trắng của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), mỗi dung dịch đối chiếu (4) hoặc (5), hoặc dung dịch đối chiếu (4) và (5). Tiến hành sắc ký trong 30 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải giữa pic của phụ gia chất dẻo 07 và phụ gia chất dẻo 08 trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) không được nhỏ hơn 8,0.

Sắc ký đồ của dung dịch thử (1) chỉ cho các pic của các chất chống oxy hóa trong thành phần đã đăng ký và và những pic nhỏ tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng.

Giới hạn:

Diện tích các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải nhỏ hơn các diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) và/hoặc (5).

B. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra có chứa một hoặc nhiều hơn các phụ gia chất dẻo sau đây:

Phụ gia chất dẻo 09,

Phụ gia chất dẻo 10,

Phụ gia chất dẻo 11,

Phụ gia chất dẻo 12,

Phụ gia chất dẻo 13.

thì tiến hành sắc ký với điều kiện đã nêu ở trên (phần A.), nhưng có thay đổi như sau:

Pha động: Nước - tetrahydrofuran - acetonitril (10 : 30 : 60).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch mẫu trắng của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2) và các dung dịch đối chiếu tương ứng với các chất chống oxy hóa đã đăng ký có trong nguyên liệu cần kiểm tra thuộc danh mục trên.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải giữa pic của phụ gia chất dẻo 09 và phụ gia chất dẻo 10 trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) không được nhỏ hơn 2,0.

Sắc ký đồ của dung dịch thử (1) chỉ cho các pic của các chất chống oxy hóa trong thành phần đã đăng ký và các pic nhỏ tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng.

Giới hạn:

Diện tích các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải nhỏ hơn diện tích các pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu của các chất chống oxy hóa đã nêu ở trên có trong thành phần nguyên liệu.

C. Nếu nguyên liệu cần kiểm tra có chứa phụ gia chất dẻo 11 và/hoặc 12 thì tiến hành sắc ký với điều kiện đã nêu ở phần A, nhưng có thay đổi như sau:

Pha động: Nước - 2-propanol - methanol (5 : 45 : 50).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch mẫu trắng của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và dung dịch đối chiếu (9) hoặc (10), hoặc dung dịch đối chiếu (9) và (10).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải giữa pic của phụ gia chất dẻo 11 và phụ gia chất dẻo 12 trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) không được nhỏ hơn 2,0.

Sắc ký đồ của dung dịch thử (2) chỉ cho các pic của các chất chống oxy hóa trong thành phần đã đăng ký và các pic nhỏ tương ứng với các pic trong sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng.

Giới hạn:

Diện tích các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2) phải nhỏ hơn diện tích các pic tương ứng trên các sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (9) và/hoặc (10).

Chất chống oxy hoá non-phenolic

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển:

Dung môi 1: *Hexan (TT)*.

Dung môi 2: *Methylen clorid (TT)*.

Dung dịch thử: Bay hơi 100 ml dung dịch S2 trong chân không ở 45 °C tới khô. Hòa tan cân trong 2 ml *methylen clorid* đã được acid hoá (TT).

Dung dịch đối chiếu (11): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 14 chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *methylen clorid* đã được acid hoá (TT).

Dung dịch đối chiếu (12): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 15 chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *methylen clorid* đã được acid hoá (TT).

Dung dịch đối chiếu (13): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 16 chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *methylen clorid* đã được acid hoá (TT).

Dung dịch đối chiếu (14): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 17 chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *methylen clorid* đã được acid hoá (TT).

Dung dịch đối chiếu (15): Hòa tan 60 mg phụ gia chất dẻo 16 chuẩn và 60 mg phụ gia chất dẻo 17 chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *methylen clorid* đã được acid hoá (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl dung dịch thử, 20 µl dung dịch đối chiếu (15) và 20 µl dung dịch đối chiếu tương ứng với chất chống oxy hoá phenolic hoặc non-phenolic có trong thành phần chất kiểm tra.

Triển khai sắc ký với hệ dung môi 1 đến khoảng 18 cm. Để khô bản mỏng. Triển khai sắc ký lần hai với hệ dung môi 2 đến khoảng 17 cm. Để khô bản mỏng và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun dung dịch *iod 1% trong ethanol (TT)*, sau 10 - 15 min, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết nào thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được có màu đậm hơn màu của các vết tương tự về vị trí thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (15) cho 2 vết tách nhau rõ rệt.

Các amid và stearat

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển:

Dung môi 1: *Ethanol - trimethylpentan (25 : 75)*.

Dung môi 2: *Hexan (TT)*.

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử của phép thử Chất chống oxy hoá non-phenolic.

Dung dịch đối chiếu (16): Hòa tan 20 mg acid stearic chuẩn (phụ gia chất dẻo 19) trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (17): Hòa tan 40 mg phụ gia chất dẻo 20 chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (18): Hòa tan 40 mg phụ gia chất dẻo 21 chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Dùng 2 bản mỏng.

Châm lên mỗi bản mỏng 10 µl dung dịch thử.

Châm tiếp lên bản mỏng thứ nhất 10 µl dung dịch đối chiếu (16).

Tiếp tục châm riêng biệt lên bản mỏng thứ hai 10 µl dung dịch đối chiếu (17) và (18).

Bản mỏng thứ nhất: Triển khai sắc ký với hệ dung môi 1 đến khoảng 10 cm. Để khô bản mỏng trong không khí. Phun dung dịch *natri diclorophenolindophenol (TT)* 0,2 % trong *ethanol (TT)* và sấy bản mỏng ở 120 °C trong vài phút tới khi các vết hiện rõ. Bất kỳ vết nào thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử tương ứng với vết của phụ gia chất dẻo 19 (có giá trị R_f khoảng 0,5) phải không được đậm hơn vết tương tự về vị trí thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (16).

Bản mỏng thứ 2: Triển khai sắc ký với hệ dung môi 2 đến khoảng 13 cm. Để khô bản mỏng trong không khí. Khai triển lần 2 với hệ dung môi là hỗn hợp *methanol - methylen clorid (5 : 95)* đến khoảng 10 cm, để khô bản mỏng. Phun dung dịch *acid phosphomolybdic 4 % trong ethanol (TT)* và sấy bản mỏng ở 120 °C tới khi các vết hiện rõ. Bất kỳ vết nào thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử tương ứng với vết của phụ gia chất dẻo 20 hoặc 21 (có giá trị R_f khoảng 0,2) phải không được đậm hơn vết có cùng giá trị R_f thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (17) và (18).

PHỤ LỤC 18
BẢNG NGUYÊN TỬ LƯỢNG CÁC NGUYÊN TỐ

Theo tài liệu của Liên đoàn quốc tế về hóa học thuần túy và ứng dụng xuất bản năm 2001 (Pure Appl. Chem. 2003, 75, 1107).

Tên nguyên tố	Ký hiệu	Nguyên tử số	Nguyên tử lượng
Argon	Ar	18	39,948
Arsen	As	33	74,9216
Bạc (Argentum)	Ag	47	107,8682
Bari	Ba	56	137,327
Beryli	Be	4	9,0122
Bismuth	Bi	83	208,9804
Bor	B	5	10,811
Brom	Br	35	79,904
Cadmi	Cd	48	112,411
Calci	Ca	20	40,078
Carbon	C	6	12,0107
Ceri	Ce	58	140,116
Cesi (Caesium)	Cs	55	132,9054
Chì (Plumbum)	Pb	82	207,2
Clor	Cl	17	35,453
Cobalt	Co	27	58,9332
Crom	Cr	24	51,9961
Đồng (Cuprum)	Cu	29	63,546
Dysprosi	Dy	66	162,5
Erbii	Er	68	167,259
Europi	Eu	63	151,964
Fluor	F	9	18,9984
Gadolini	Gd	64	157,25
Gali	Ga	31	69,723
Germani	Ge	32	72,64
Hafni	Hf	72	178,49
Heli	He	2	4,0026
Holmi	Ho	67	163,9303
Hydrogen	H	1	1,0079
Indi	In	49	114,818
Iod	I	53	126,9045
Iridi	Ir	77	192,217
Kali	K	19	39,0983
Kẽm (Zincum)	Zn	30	65,409
Krypton	Kr	36	83,798
Lanthan	La	57	138,9055
Lithi	Li	3	6,941
Luteti	Lu	71	174,967
Lưu huỳnh (Sulfur)	S	16	32,065

Tên nguyên tố	Ký hiệu	Nguyên tử số	Nguyên tử lượng
Mangan	Mn	25	54,9381
Magnesi	Mg	12	24,305
Molybden	Mo	42	95,94
Natri	Na	11	22,9898
Neodymi	Nd	60	144,24
Neon	Ne	10	20,1797
Nhôm (Aluminium)	Al	13	26,9815
Nickel (Niccolum)	Ni	28	58,6934
Niobi	Nb	41	92,9064
Nitrogen	N	7	14,0067
Osmi	Os	76	190,23
Oxygen	O	8	15,9994
Paladi	Pd	46	106,42
Phosphor	P	15	30,9738
Platin	Pt	78	195,078
Praseodymi	Pr	59	140,9077
Rheni	Rc	75	186,207
Rhodi	Rh	45	102,9055
Rubidi	Rb	37	85,4678
Rutheni	Ru	44	101,07
Samari	Sm	62	150,36
Sắt (Iron)	Fe	26	55,845
Scandi	Sc	21	44,9559
Selen	Se	34	78,96
Silic (Silicium)	Si	14	28,0855
Stibi (Antimony)	Sb	51	121,760
Stronti	Sr	38	87,62
Tantal	Ta	73	180,9479
Techneti	Tc	43	[98]
Telur	Te	52	127,6
Terbi	Tb	65	158,9253
Thali	Tl	81	204,3833
Thiếc (Stannium)	Sn	50	118,7
Thori	Th	90	232,0381
Thuli	Tm	69	168,9342
Thủy ngân (Hydragyrum)	Hg	80	200,59
Titan	Ti	22	47,867
Uran	U	92	238,0289
Vanadi	V	23	50,9415
Vàng (Aurum)	Au	79	196,9665
Wolfram (Tungsten)	W	74	183,84
Xenon	Xe	54	131,293
Yterbi	Yb	70	173,04
Ytri	Y	39	88,9059
Zirconi	Zr	40	91,224

PHỤ LỤC 19

BẢNG LIÊN HỆ GIỮA PHẦN TRĂM ETHANOL THEO THỂ TÍCH, PHẦN TRĂM ETHANOL THEO KHỐI LƯỢNG, KHỐI LƯỢNG RIÊNG CỦA HỖN HỢP ETHANOL VÀ NƯỚC

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
0,0	0,0	998,20	3,4	2,70	993,24
0,1	0,08	998,05	3,5	2,78	993,11
0,2	0,16	997,90	3,6	2,86	992,97
0,3	0,24	997,75	3,7	2,94	992,83
0,4	0,32	997,59	3,8	3,02	992,69
0,5	0,40	997,44	3,9	3,10	992,55
0,6	0,47	997,29			
0,7	0,55	997,14	4,0	3,18	992,41
0,8	0,63	996,99	4,1	3,26	992,28
0,9	0,71	996,85	4,2	3,34	992,14
			4,3	3,42	992,00
1,0	0,79	996,70	4,4	3,50	991,87
1,1	0,87	996,55	4,5	3,58	991,73
1,2	0,95	996,40	4,6	3,66	991,59
1,3	1,03	996,25	4,7	3,74	991,46
1,4	1,11	996,11	4,8	3,82	991,32
1,5	1,19	995,96	4,9	3,90	991,19
1,6	1,27	995,81			
1,7	1,35	995,67	5,0	3,98	991,06
1,8	1,43	995,52	5,1	4,06	990,92
1,9	1,51	995,38	5,2	4,14	990,79
			5,3	4,22	990,65
2,0	1,59	995,23	5,4	4,30	990,52
2,1	1,67	995,09	5,5	4,38	990,39
2,2	1,75	994,94	5,6	4,46	990,26
2,3	1,82	994,80	5,7	4,54	990,12
2,4	1,90	994,66	5,8	4,62	989,99
2,5	1,98	994,51	5,9	4,70	989,86
2,6	2,06	994,37			
2,7	2,14	994,23	6,0	4,78	989,73
2,8	2,22	994,09	6,1	4,86	989,60
2,9	2,30	993,95	6,2	4,95	989,47
			6,3	5,03	989,34
3,0	2,38	993,81	6,4	5,11	989,21
3,1	2,46	993,66	6,5	5,19	989,08
3,2	2,54	993,52	6,6	5,27	988,95
3,3	2,62	993,38	6,7	5,35	988,82

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
6,8	5,43	988,69	10,5	8,42	984,11
6,9	5,51	988,56	10,6	8,50	983,99
7,0	5,59	988,43	10,7	8,58	983,88
7,1	5,67	988,30	10,8	8,66	983,76
7,2	5,75	988,18	10,9	8,75	983,64
7,3	5,83	988,05	11,0	8,83	983,52
7,4	5,91	987,92	11,1	8,91	983,40
7,5	5,99	987,79	11,2	8,99	983,29
7,6	6,07	987,67	11,3	9,07	983,17
7,7	6,15	987,54	11,4	9,15	983,05
7,8	6,23	987,42	11,5	9,23	982,94
7,9	6,32	987,29	11,6	9,32	982,82
8,0	6,40	987,16	11,7	9,40	982,70
8,1	6,48	987,04	11,8	9,48	982,59
8,2	6,56	986,91	11,9	9,56	982,47
8,3	6,64	986,79	12,0	9,64	982,35
8,4	6,72	986,66	12,1	9,72	982,24
8,5	6,80	986,54	12,2	9,80	982,12
8,6	6,88	986,42	12,3	9,89	982,01
8,7	6,96	986,29	12,4	9,97	981,89
8,8	7,04	986,17	12,5	10,05	981,78
8,9	7,12	986,05	12,6	10,13	981,67
9,0	7,20	985,92	12,7	10,21	981,55
9,1	7,29	985,80	12,8	10,29	981,44
9,2	7,37	985,68	12,9	10,37	981,32
9,3	7,45	985,56	13,0	10,46	981,21
9,4	7,53	985,44	13,1	10,54	981,10
9,5	7,61	985,31	13,2	10,62	980,98
9,6	7,69	985,19	13,3	10,70	980,87
9,7	7,77	985,07	13,4	10,78	980,76
9,8	7,85	984,95	13,5	10,87	980,64
9,9	7,93	984,83	13,6	10,95	980,53
10,0	8,01	984,71	13,7	11,03	980,42
10,1	8,10	984,59	13,8	11,11	980,31
10,2	8,18	984,47	13,9	11,19	980,19
10,3	8,26	984,35	14,0	11,27	980,08
10,4	8,34	984,23			

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
14,1	11,36	979,97	17,8	14,40	975,92
14,2	11,44	979,86	17,9	14,48	975,81
14,3	11,52	979,75			
14,4	11,60	979,64	18,0	14,56	975,71
14,5	11,68	979,52	18,1	14,64	975,60
14,6	11,77	979,41	18,2	14,73	975,49
14,7	11,85	979,30	18,3	14,81	975,38
14,8	11,93	979,19	18,4	14,89	975,28
14,9	12,01	979,08	18,5	14,97	975,17
			18,6	15,06	975,06
15,0	12,09	978,97	18,7	15,14	974,95
15,1	12,17	978,86	18,8	15,22	974,85
15,2	12,26	978,75	18,9	15,30	974,74
15,3	12,34	978,64			
15,4	12,42	978,53	19,0	15,39	974,63
15,5	12,50	978,42	19,1	15,47	974,52
15,6	12,59	978,31	19,2	15,55	974,42
15,7	12,67	978,20	19,3	15,63	974,31
15,8	12,75	978,09	19,4	15,72	974,20
15,9	12,83	977,98	19,5	15,80	974,09
			19,6	15,88	973,99
16,0	12,91	977,87	19,7	15,97	973,88
16,1	13,00	977,76	19,8	16,05	973,77
16,2	13,08	977,65	19,9	16,13	973,66
16,3	13,16	977,55			
16,4	13,24	977,44	20,0	16,21	973,56
16,5	13,32	977,33	20,1	16,30	973,45
16,6	13,41	977,22	20,2	16,38	973,34
16,7	13,49	977,11	20,3	16,46	973,24
16,8	13,57	977,00	20,4	16,55	973,13
16,9	13,65	976,89	20,5	16,63	973,02
			20,6	16,71	972,91
17,0	13,74	976,79	20,7	16,79	972,80
17,1	13,82	976,68	20,8	16,88	972,70
17,2	13,90	976,57	20,9	16,96	972,59
17,3	13,98	976,46			
17,4	14,07	976,35	21,0	17,04	972,48
17,5	14,15	976,25	21,1	17,13	972,37
17,6	14,23	976,14	21,2	17,21	972,27
17,7	14,31	976,03	21,3	17,29	972,16

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
21,4	17,38	972,05	25,0	20,38	968,10
21,5	17,46	971,94	25,1	20,47	967,99
21,6	17,54	971,83	25,2	20,55	967,87
21,7	17,62	971,73	25,3	20,63	967,76
21,8	17,71	971,62	25,4	20,72	967,65
21,9	17,79	971,51	25,5	20,80	967,53
			25,6	20,88	967,42
22,0	17,87	971,40	25,7	20,97	967,31
22,1	17,96	971,29	25,8	21,05	967,19
22,2	18,04	971,18	25,9	21,14	967,08
22,3	18,12	971,08			
22,4	18,21	970,97	26,0	21,22	966,97
22,5	18,29	970,86	26,1	21,31	966,85
22,6	18,37	970,75	26,2	21,39	966,74
22,7	18,46	970,64	26,3	21,47	966,62
22,8	18,54	970,53	26,4	21,56	966,51
22,9	18,62	970,42	26,5	21,64	966,39
			26,6	21,73	966,28
23,0	18,71	970,31	26,7	21,81	966,16
23,1	18,79	970,20	26,8	21,90	966,05
23,2	18,87	970,09	26,9	21,98	965,93
23,3	18,96	969,98			
23,4	19,04	969,87	27,0	22,06	965,81
23,5	19,13	969,76	27,1	22,15	965,70
23,6	19,21	969,65	27,2	22,23	965,58
23,7	19,29	969,54	27,3	22,32	965,46
23,8	19,38	969,43	27,4	22,40	965,35
23,9	19,46	969,32	27,5	22,49	965,23
			27,6	22,57	965,11
24,0	19,54	969,21	27,7	22,65	964,99
24,1	19,63	969,10	27,8	22,74	964,88
24,2	19,71	968,99	27,9	22,82	964,76
24,3	19,79	968,88			
24,4	19,88	968,77	28,0	22,91	964,64
24,5	19,96	968,66	28,1	22,99	964,52
24,6	20,05	968,55	28,2	23,08	964,40
24,7	20,13	968,43	28,3	23,16	964,28
24,8	20,21	968,32	28,4	23,25	964,16
24,9	20,30	968,21	28,5	23,33	964,04
			28,6	23,42	963,92

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
28,7	23,50	963,80	32,3	26,57	959,27
28,8	23,59	963,68	32,4	26,66	959,14
28,9	23,67	963,56	32,5	26,75	959,01
			32,6	26,83	958,87
29,0	23,76	963,44	32,7	26,92	958,74
29,1	23,84	963,32	32,8	27,00	958,61
29,2	23,93	963,20	32,9	27,09	958,47
29,3	24,01	963,07			
29,4	24,10	962,95	33,0	27,18	958,34
29,5	24,18	962,83	33,1	27,26	958,20
29,6	24,27	962,71	33,2	27,35	958,07
29,7	24,35	962,58	33,3	27,44	957,94
29,8	24,44	962,46	33,4	27,52	957,80
29,9	24,52	962,33	33,5	27,61	957,66
			33,6	27,69	957,53
30,0	24,61	962,21	33,7	27,78	957,39
30,1	24,69	962,09	33,8	27,87	957,26
30,2	24,78	961,96	33,9	27,95	957,12
30,3	24,86	961,84			
30,4	24,95	961,71	34,0	28,04	956,98
30,5	25,03	961,59	34,1	28,13	956,84
30,6	25,12	961,46	34,2	28,21	956,70
30,7	25,20	961,33	34,3	28,30	956,57
30,8	25,29	961,21	34,4	28,39	956,43
30,9	25,38	961,08	34,5	28,47	956,29
			34,6	28,56	956,15
31,0	25,46	960,95	34,7	28,65	956,01
31,1	25,55	960,82	34,8	28,73	955,87
31,2	25,63	960,70	34,9	28,82	955,73
31,3	25,72	960,57			
31,4	25,80	960,44	35,0	28,91	955,59
31,5	25,89	960,31	35,1	28,99	955,45
31,6	25,97	960,18	35,2	29,08	955,30
31,7	26,06	960,05	35,3	29,17	955,16
31,8	26,15	959,92	35,4	29,26	955,02
31,9	26,23	959,79	35,5	29,34	954,88
			35,6	29,43	954,73
32,0	26,32	959,66	35,7	29,52	954,59
32,1	26,40	959,53	35,8	29,60	954,44
32,2	26,49	959,40	35,9	29,69	954,30

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
36,0	29,78	954,15	39,7	33,03	948,52
36,1	29,87	954,01	39,8	33,12	948,37
36,2	29,95	953,86	39,9	33,21	948,21
36,3	30,04	953,72			
36,4	30,13	953,57	40,0	33,30	948,05
36,5	30,21	953,42	40,1	33,39	947,88
36,6	30,30	953,28	40,2	33,48	947,72
36,7	30,39	953,13	40,3	33,57	947,56
36,8	30,48	952,98	40,4	33,66	947,40
36,9	30,56	952,83	40,5	33,74	947,24
			40,6	33,83	947,08
37,0	30,65	952,69	40,7	33,92	946,91
37,1	30,74	952,54	40,8	34,01	946,75
37,2	30,83	952,39	40,9	34,10	946,58
37,3	30,92	952,24			
37,4	31,00	952,09	41,0	34,19	946,42
37,5	31,09	951,94	41,1	34,28	946,26
37,6	31,18	951,79	41,2	34,37	946,09
37,7	31,27	951,63	41,3	34,46	945,93
37,8	31,35	951,48	41,4	34,55	945,76
37,9	31,44	951,33	41,5	34,64	945,59
			41,6	34,73	945,43
38,0	31,53	951,18	41,7	34,82	945,26
38,1	31,62	951,02	41,8	34,91	945,09
38,2	31,71	950,87	41,9	35,00	944,93
38,3	31,79	950,72			
38,4	31,88	950,56	42,0	35,09	944,76
38,5	31,97	950,41	42,1	35,18	944,59
38,6	32,06	950,25	42,3	35,36	944,25
38,7	32,15	950,10	42,4	35,45	944,08
38,8	32,24	949,94	42,5	35,54	943,91
38,9	32,32	949,79	42,6	35,63	943,74
			42,7	35,72	943,57
39,0	32,41	949,63	42,8	35,81	943,40
39,1	32,50	949,47	42,9	35,90	943,23
39,2	32,59	949,32			
39,3	32,68	949,16	43,0	35,99	943,06
39,4	32,77	949,00	43,1	36,08	942,88
39,5	32,86	948,84	43,2	36,17	942,71
39,6	32,94	948,68	43,3	36,26	942,54

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
43,4	36,35	942,37
43,5	36,44	942,19
43,6	36,53	942,02
43,7	36,62	941,84
43,8	36,71	941,67
43,9	36,80	941,49
44,0	36,89	941,32
44,1	36,98	941,14
44,2	37,07	940,97
44,3	37,16	940,79
44,4	37,25	940,61
44,5	37,35	940,43
44,6	37,44	940,26
44,7	37,53	940,08
44,8	37,62	939,90
44,9	37,71	939,72
45,0	37,80	939,54
45,1	37,89	939,36
45,2	37,98	939,18
45,3	38,08	939,00
45,4	38,17	938,82
45,5	38,26	938,64
45,6	38,35	938,46
45,7	38,44	938,28
45,8	38,53	938,10
45,9	38,62	937,91
46,0	38,72	937,73
46,1	38,81	937,55
46,2	38,90	937,36
46,3	38,99	937,18
46,4	39,08	937,00
46,5	39,18	936,81
46,6	39,27	936,63
46,7	39,36	936,44
46,8	39,45	936,26
46,9	39,54	936,07

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
47,0	39,64	935,88
47,1	39,73	935,70
47,2	39,82	935,51
47,3	39,91	935,32
47,4	40,00	935,14
47,5	40,10	934,95
47,6	40,19	934,76
47,7	40,28	934,57
47,8	40,37	934,38
47,9	40,47	934,19
48,0	40,56	934,00
48,1	40,65	933,81
48,2	40,75	933,62
48,3	40,84	933,43
48,4	40,93	933,24
48,5	41,02	933,05
48,6	41,12	932,86
48,7	41,21	932,67
48,8	41,30	932,47
48,9	41,40	932,28
49,0	41,49	932,09
49,1	41,58	931,90
49,2	41,68	931,70
49,3	41,77	931,51
49,4	41,86	931,31
49,5	41,96	931,12
49,6	42,05	930,92
49,7	42,14	930,73
49,8	42,24	930,53
49,9	42,33	930,34
50,0	42,43	930,14
50,1	42,52	929,95
50,2	42,61	929,75
50,3	42,71	929,55
50,4	42,80	929,35
50,5	42,90	929,16
50,6	42,99	928,96

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
50,7	43,08	928,76	54,3	46,51	921,43
50,8	43,18	928,56	54,4	46,61	921,22
50,9	43,27	928,36	54,5	46,70	921,01
			54,6	46,80	920,80
51,0	43,37	928,16	54,7	46,90	920,59
51,1	43,46	927,96	54,8	46,99	920,38
51,2	43,56	927,77	54,9	47,09	920,17
51,3	43,65	927,57			
51,4	43,74	927,36	55,0	47,18	919,96
51,5	43,84	927,16	55,1	47,28	919,75
51,6	43,93	926,96	55,2	47,38	919,54
51,7	44,03	926,76	55,3	47,47	919,33
51,8	44,12	926,56	55,4	47,57	919,12
51,9	44,22	926,36	55,5	47,67	918,91
			55,6	47,77	918,69
52,0	44,31	926,16	55,7	47,86	918,48
52,1	44,41	925,95	55,8	47,96	918,27
52,2	44,50	925,75	55,9	48,06	918,06
52,3	44,60	925,55			
52,4	44,69	925,35	56,0	48,15	917,84
52,5	44,79	925,14	56,1	48,25	917,63
52,6	44,88	924,94	56,2	48,35	917,42
52,7	44,98	924,73	56,3	48,45	917,20
52,8	45,07	924,53	56,4	48,54	916,99
52,9	45,17	924,32	56,5	48,64	916,77
			56,6	48,74	916,56
53,0	45,26	924,12	56,7	48,84	916,35
53,1	45,36	923,91	56,8	48,93	916,13
53,2	45,46	923,71	56,9	49,03	915,91
53,3	45,55	923,50			
53,4	45,65	923,30	57,0	49,13	915,70
53,5	45,74	923,09	57,1	49,23	915,48
53,6	45,84	922,88	57,2	49,32	915,27
53,7	45,93	922,68	57,3	49,42	915,05
53,8	46,03	922,47	57,4	49,52	914,83
53,9	46,13	922,26	57,5	49,62	914,62
			57,6	49,72	914,40
54,0	46,22	922,06	57,7	49,81	914,18
54,1	46,32	921,85	57,8	49,91	913,97
54,2	46,41	921,64	57,9	50,01	913,75

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
58,0	50,11	913,53	61,7	53,79	905,29
58,1	50,21	913,31	61,8	53,89	905,06
58,2	50,31	913,09	61,9	53,99	904,83
58,3	50,40	912,87			
58,4	50,50	912,65	62,0	54,09	904,60
58,5	50,60	912,43	62,1	54,19	904,37
58,6	50,70	912,22	62,2	54,30	904,15
58,7	50,80	912,00	62,3	54,40	903,92
58,8	50,90	911,78	62,4	54,50	903,69
58,9	51,00	911,55	62,5	54,60	903,46
			62,6	54,70	903,23
59,0	51,10	911,33	62,7	54,80	903,00
59,1	51,19	911,11	62,8	54,90	902,77
59,2	51,29	910,89	62,9	55,00	902,54
59,3	51,39	910,67			
59,4	51,49	910,45	63,0	55,11	902,31
59,5	51,59	910,23	63,1	55,21	902,08
59,6	51,69	910,01	63,2	55,31	901,85
59,7	51,79	909,78	63,3	55,41	901,62
59,8	51,89	909,56	63,4	55,51	901,39
59,9	51,99	909,34	63,5	55,61	901,15
			63,6	55,72	900,92
60,0	52,09	909,11	63,7	55,82	900,69
60,1	52,19	908,89	63,8	55,92	900,46
60,2	52,29	908,67	63,9	56,02	900,23
60,3	52,39	908,44			
60,4	52,49	908,22	64,0	56,12	899,99
60,5	52,59	908,00	64,1	56,23	899,76
60,6	52,69	907,77	64,2	56,33	899,53
60,7	52,79	907,55	64,3	56,43	899,29
60,8	52,89	907,32	64,4	56,53	899,06
60,9	52,99	907,10	64,5	56,64	898,83
			64,6	56,74	898,59
61,0	53,09	906,87	64,7	56,84	898,36
61,1	53,19	906,64	64,8	56,94	898,12
61,2	53,29	906,42	64,9	57,05	897,89
61,3	53,39	906,19			
61,4	53,49	905,97	65,0	57,15	897,65
61,5	53,59	905,74	65,1	57,25	897,42
61,6	53,69	905,51	65,2	57,36	897,18

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
65,3	57,46	896,94	69,0	61,32	888,03
65,4	57,56	896,71	69,1	61,43	887,79
65,5	57,67	896,47	69,2	61,54	887,54
65,6	57,77	896,23	69,3	61,64	887,29
65,7	57,87	896,00	69,4	61,75	887,05
65,8	57,98	895,76	69,5	61,85	886,80
65,9	58,08	895,52	69,6	61,96	886,55
			69,7	62,07	886,31
66,0	58,18	895,28	69,8	62,17	886,06
66,1	58,29	895,05	69,9	62,28	885,81
66,2	58,39	894,81			
66,3	58,49	894,57	70,0	62,39	885,56
66,4	58,60	894,33	70,1	62,49	885,31
66,5	58,70	894,09	70,2	62,60	885,06
66,6	58,81	893,85	70,3	62,71	884,82
66,7	58,91	893,61	70,4	62,81	884,57
66,8	59,01	893,37	70,5	62,92	884,32
66,9	59,12	893,13	70,6	63,03	884,07
			70,7	63,13	883,82
67,0	59,22	892,89	70,8	63,24	883,57
67,1	59,33	892,65	70,9	63,35	883,32
67,2	59,43	892,41			
67,3	59,54	892,17	71,0	63,46	883,06
67,4	59,64	891,93	71,1	63,56	882,81
67,5	59,74	891,69	71,2	63,67	882,56
67,6	59,85	891,45	71,3	63,78	882,31
67,7	59,95	891,20	71,4	63,89	882,06
67,8	60,06	890,96	71,5	63,99	881,81
67,9	60,16	890,72	71,6	64,10	881,55
			71,7	64,21	881,30
68,0	60,27	890,48	71,8	64,32	881,05
68,1	60,37	890,23	71,9	64,43	880,79
68,2	60,48	889,99			
68,3	60,58	889,75	72,0	64,53	880,54
68,4	60,69	889,50	72,1	64,64	880,29
68,5	60,80	889,26	72,2	64,75	880,03
68,6	60,90	889,01	72,3	64,86	879,78
68,7	61,01	888,77	72,4	64,97	879,52
68,8	61,11	888,52	72,5	65,08	879,27
68,9	61,22	888,28	72,6	65,19	879,01

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
72,7	65,29	878,75	76,3	69,27	869,35
72,8	65,40	878,50	76,4	69,38	869,09
72,9	65,51	878,24	76,5	69,49	868,82
			76,6	69,61	868,55
73,0	65,62	877,99	76,7	69,72	868,28
73,1	65,73	877,73	76,8	69,83	868,02
73,2	65,84	877,47	76,9	69,94	867,75
73,3	65,95	877,21			
73,4	66,06	876,96	77,0	70,06	867,48
73,5	66,17	876,70	77,1	70,17	867,21
73,6	66,28	876,44	77,2	70,28	866,94
73,7	66,39	876,18	77,3	70,39	866,67
73,8	66,50	875,92	77,4	70,51	866,40
73,9	66,61	875,66	77,5	70,62	866,13
			77,6	70,73	865,86
74,0	66,72	875,40	77,7	70,85	865,59
74,1	66,83	875,14	77,8	70,96	865,32
74,2	66,94	874,88	77,9	71,07	865,05
74,3	67,05	874,62			
74,4	67,16	874,36	78,0	71,19	864,78
74,5	67,27	874,10	78,1	71,30	864,50
74,6	67,38	873,84	78,2	71,41	864,23
74,7	67,49	873,58	78,3	71,53	863,96
74,8	67,60	873,32	78,4	71,64	863,69
74,9	67,71	873,06	78,5	71,76	863,41
			78,6	71,87	863,14
75,0	67,82	872,79	78,7	71,98	862,86
75,1	67,93	872,53	78,8	72,10	862,59
75,2	68,04	872,27	78,9	72,21	862,31
75,3	68,15	872,00			
75,4	68,26	871,74	79,0	72,33	862,04
75,5	68,38	871,48	79,1	72,44	861,76
75,6	68,49	871,21	79,2	72,56	861,49
75,7	68,60	870,95	79,3	72,67	861,21
75,8	68,71	870,68	79,4	72,79	860,94
75,9	68,82	870,42	79,5	72,90	860,66
			79,6	73,02	860,38
76,0	68,93	870,15	79,7	73,13	860,10
76,1	69,04	869,89	79,8	73,25	859,83
76,2	69,16	869,62	79,9	73,36	859,55

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
80,0	73,48	859,27	83,7	77,84	848,70
80,1	73,60	858,99	83,8	77,96	848,41
80,2	73,71	858,71	83,9	78,08	848,11
80,3	73,83	858,43			
80,4	73,94	858,15	84,0	78,20	847,82
80,5	74,06	857,87	84,1	78,32	847,53
80,6	74,18	857,59	84,2	78,44	847,23
80,7	74,29	857,31	84,3	78,56	846,93
80,8	74,41	857,03	84,4	78,68	846,64
80,9	74,53	856,75	84,5	78,80	846,34
			84,6	78,92	846,05
81,0	74,64	856,46	84,7	79,04	845,75
81,1	74,76	856,18	84,8	79,16	845,45
81,2	74,88	855,90	84,9	79,28	845,15
81,3	74,99	855,62			
81,4	75,11	855,33	85,0	79,40	844,85
81,5	75,23	855,05	85,1	79,53	844,55
81,6	75,34	854,76	85,2	79,65	844,25
81,7	75,46	854,48	85,3	79,77	843,95
81,8	75,58	854,19	85,4	79,89	843,65
81,9	75,70	853,91	85,5	80,01	843,35
			85,6	80,14	843,05
82,0	75,82	853,62	85,7	80,26	842,75
82,1	75,93	853,34	85,8	80,38	842,44
82,2	76,05	853,05	85,9	80,50	842,14
82,3	76,17	852,76			
82,4	76,29	852,48	86,0	80,63	841,84
82,5	76,41	852,19	86,1	80,75	841,53
82,6	76,52	851,90	86,2	80,87	841,23
82,7	76,64	851,61	86,3	81,00	840,92
82,8	76,76	851,32	86,4	81,12	840,62
82,9	76,88	851,03	86,5	81,24	840,31
			86,6	81,37	840,00
83,0	77,00	850,74	86,7	81,49	839,70
83,1	77,12	850,45	86,8	81,61	839,39
83,2	77,24	850,16	86,9	81,74	839,08
83,3	77,36	849,87			
83,4	77,48	849,58	87,0	81,86	838,77
83,5	77,60	849,29	87,1	81,99	838,46
83,6	77,72	848,99	87,2	82,11	838,15

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
87,3	82,24	837,84	91,0	86,97	825,83
87,4	82,36	837,52	91,1	87,10	825,49
87,5	82,49	837,21	91,2	87,23	825,15
87,6	82,61	836,90	91,3	87,36	824,81
87,7	82,74	836,59	91,4	87,49	824,47
87,8	82,86	836,27	91,5	87,63	824,13
87,9	82,99	835,96	91,6	87,76	823,78
			91,7	87,89	823,44
88,0	83,11	835,64	91,8	88,02	823,09
88,1	83,24	835,32	91,9	88,16	822,74
88,2	83,37	835,01			
88,3	83,49	834,69	92,0	88,29	822,39
88,4	83,62	834,37	92,1	88,42	822,04
88,5	83,74	834,05	92,2	88,56	821,69
88,6	83,87	833,73	92,3	88,69	821,34
88,7	84,00	833,41	92,4	88,83	820,99
88,8	84,13	833,09	92,5	88,96	820,63
88,9	84,25	832,77	92,6	89,10	820,28
			92,7	89,23	819,92
89,0	84,38	832,45	92,8	89,37	819,57
89,1	84,51	832,12	92,9	89,50	819,21
89,2	84,64	831,80			
89,3	84,76	831,48	93,0	89,64	818,85
89,4	84,89	831,15	93,1	89,77	818,49
89,5	85,02	830,82	93,2	89,91	818,12
89,6	85,15	830,50	93,3	90,05	817,76
89,7	85,28	830,17	93,4	90,18	817,40
89,8	85,41	829,84	93,5	90,32	817,03
89,9	85,54	829,51	93,6	90,46	816,66
			93,7	90,59	816,30
90,0	85,66	829,18	93,8	90,73	815,93
90,1	85,79	828,85	93,9	90,87	815,55
90,2	85,92	828,52			
90,3	86,05	828,19	94,0	91,01	815,18
90,4	86,18	827,85	94,1	91,15	814,81
90,5	86,31	827,52	94,2	91,29	814,43
90,6	86,44	827,18	94,3	91,43	814,06
90,7	86,57	826,85	94,4	91,56	813,68
90,8	86,71	826,51	94,5	91,70	813,30
90,9	86,84	826,17	94,6	91,84	812,92

% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)	% tt/tt	% kl/kl	ρ_{20} (kg/m ³)
94,7	91,98	812,54	98,3	97,28	797,54
94,8	92,13	812,15	98,4	97,43	797,08
94,9	92,27	811,77	98,5	97,59	796,62
			98,6	97,74	796,15
95,0	92,41	811,38	98,7	97,90	795,68
95,1	92,55	810,99	98,8	98,06	795,21
95,2	92,69	810,60	98,9	98,22	794,73
95,3	92,83	810,21			
95,4	92,98	809,82	99,0	98,38	794,25
95,5	93,12	809,42	99,1	98,53	793,77
95,6	93,26	809,02	99,2	98,69	793,28
95,7	93,41	808,63	99,3	98,86	792,79
95,8	93,55	808,23	99,4	99,02	792,30
95,9	93,69	807,82	99,5	99,18	791,80
			99,6	99,34	791,29
96,0	93,84	807,42	99,7	99,50	790,79
96,1	93,98	807,01	99,8	99,67	790,28
96,2	94,13	806,61	99,9	99,83	789,76
96,3	94,27	806,20			
96,4	94,42	805,78	100,0	100,0	789,24
96,5	94,57	805,37			
96,6	94,71	804,96			
96,7	94,86	804,54			
96,8	95,01	804,12			
96,9	95,16	803,70			
97,0	95,31	803,27			
97,1	95,45	802,85			
97,2	95,60	802,42			
97,3	95,75	801,99			
97,4	95,90	801,55			
97,5	96,05	801,12			
97,6	96,21	800,68			
97,7	96,36	800,24			
97,8	96,51	799,80			
97,9	96,66	799,35			
98,0	96,81	798,90			
98,1	96,97	798,45			
98,2	97,12	798,00			