

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 nền được xác định ở bước sóng 190,10 nm.

Sử dụng dung dịch acid sulfuric 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 không có kẽm.

Kim loại nặng

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

Thêm 0,5 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* vào 10 ml dung dịch S1, sau đó cho thêm *dung dịch natri hydroxyd 40 % (TT)* cho đến khi có màu hồng nhạt. Thêm *nước* đến đủ 25 ml.

Lấy 12 ml dung dịch thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để pha dung dịch đối chiếu.

Các chất chiết được bằng nước

Không được quá 0,3 %.

Bốc hơi 50 ml dung dịch S2 đến khô trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Dùng mẫu trắng là 50,0 ml *nước*.

Khối lượng cần so với mẫu trắng không được lớn hơn 7,5 mg.

Định lượng

Lấy 50,0 mg mẫu thử, tiến hành đốt trong oxygen (Phụ lục 10.19), thêm 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* làm dung dịch hấp thụ sản phẩm đốt. Thêm 2,5 ml *acid nitric (TT)* vào dung dịch thu được. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 6,25 mg poly(vinyl clorid).

17.9.10 POLY(VINYL CLORID) KHÔNG HÓA DÈO DÙNG ĐỂ SẢN XUẤT ĐỒ ĐỰNG THUỐC DẠNG RẮN VÀ DẠNG LỎNG KHÔNG DÙNG ĐƯỜNG TIÊM

1. POLY(VINYL CLORID) KHÔNG HÓA DÈO DÙNG ĐỂ SẢN XUẤT ĐỒ ĐỰNG THUỐC DẠNG LỎNG KHÔNG DÙNG ĐƯỜNG TIÊM

Poly(vinyl clorid) không hóa dẻo đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận dưới đây phù hợp để sản xuất đồ đựng cho các dạng thuốc lỏng không dùng đường tiêm, cũng có thể sử dụng để sản xuất đồ đựng cho các dạng thuốc rắn dùng đường uống và trong một số trường hợp, tùy thuộc vào các nghiên cứu đặc biệt về khả năng tương thích của đồ đựng với đồ chứa ở trong, có thể dùng để sản xuất đồ đựng thuốc đặt. Chúng bao gồm 1 hoặc nhiều poly(vinyl clorid/vinyl acetat) hoặc hỗn hợp của poly(vinyl clorid) và poly(vinyl acetat) hoặc poly(vinyl clorid).

Hàm lượng clor được biểu thị dưới dạng poly(vinyl clorid) không được nhỏ hơn 80 %.

Nguyên liệu có thể chứa không quá 15 % copolymer dựa trên acid acrylic và/hoặc acid metacrylic và/hoặc este của hai acid này và/hoặc styren và/hoặc butadien.

Chế tạo

Nguyên liệu thuộc loại poly(vinyl clorid) không 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 tiêm pha hơi (head-space) (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 trong dung môi. Ngay trước khi dùng, pha loãng dung dịch thu được 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 nắp lọ. 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 50,0 ml *dimethylacetamid (TT)* vào lọ hoặc bình thủy tinh dung tích 50 ml. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn, cân với độ chính xác tới 0,1 mg. Dùng bơm tiêm polyetylen hoặc polypropylen dung tích 50 ml, hút khí *vinyl clorid* vào bơm tiêm, để cho khí tiếp xúc trong khoảng 3 min, đẩy khí ra khỏi bơm tiêm và hút lại 50 ml khí *vinyl clorid*. 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: Hỗn hợp gồm 3 thể tích *dimethylacetamid (TT)* và 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. Dung dịch trong 6 lọ có chứa lần lượt 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 pha tĩnh *diatomit silan hóa dùng cho sắc ký khí đã tẩm 5 % (kl/kl) dimethylstearylamid và 5 % (kl/kl) macrogol 400*. Khí mang: Nitrogen dùng cho sắc ký khí (TT).

Tốc độ dòng: 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).

Tính hàm lượng vinyl clorid theo đường chuẩn.

Các chất phụ gia

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

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: Không được quá 8 %.

Muối calci hoặc muối kẽm của acid béo có nhiều hơn 7 nguyên tử carbon: Không được quá 1,5 % hoặc hỗn hợp của chúng không được quá 1,5 %.

Dầu hoặc este đã hydrogen hóa của acid béo: Không được quá 2 %.

Sáp, parafin lỏng, macrogol ester, sorbitol: Với mỗi chất, không được quá 1,5 %.

2,4-dinonylphenyl phosphit hoặc di(4-nonylphenyl) phosphit hoặc tris(nonylphenyl) phosphit: Không được quá 1 %.

Có thể chứa một trong các nhóm chất ổn định sau:

– Thiếc dưới dạng di(isooctyl)-2,2'-[(dioctylstannyl)bis(thio)]diacetat chứa khoảng 27 % tri(isooctyl) 2,2',2''-[(monooctylstannylidyn)tris(thio)]triacetat: Không được quá 0,25 %.

– Thiếc dưới dạng hỗn hợp chứa không quá 76% di(isooctyl) 2,2'-[(dimethylstannyl)bis(thio)]diacetat và không quá 85 % tri(isooctyl)-2,2',2''-[(monomethylstannylidyn)tris(thio)]triacetat: Không được quá 0,25 %.

– 1-phenyleicosan-1,3-dion (benzoylstearylmetan) hoặc 2-(4-dodecylphenyl) indol hoặc didodecyl 1,4-dihydro pyridin-2,6-dimethyl-3,5-dicarboxylat: Không được quá 1 % hoặc không được quá 1 % hỗn hợp của 2 trong số 3 chất này.

Chất tạo màu có thể được thêm vào với điều kiện sự an toàn của nguyên liệu phải đáp ứng yêu cầu của cơ quan quản lý. Nguyên liệu có thể được làm trắng bằng titan dioxyd.

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, cốm, các phiến có độ dày khác nhau hoặc đã được chế tạo thành các đồ đựng. Thực

tế không tan trong nước, tan trong tetrahydrofuran, khó tan trong methylen clorid, không tan trong ethanol khan. Khi đốt tạo ngọn lửa màu vàng cam viền xanh lá cây, và tạo khói đen dày đặc.

Định tính

Hòa tan căn A (ở dung dịch S2) trong 5 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 .

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) thu được phải có các cực đại hấp thụ ở số sóng 2910 cm^{-1} , 1425 cm^{-1} , 1330 cm^{-1} , 1252 cm^{-1} , 958 cm^{-1} , 690 cm^{-1} (được phép $\pm 5\text{ cm}^{-1}$).

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 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. Làm nóng bằng cách hấp ở $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$ 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 S1: 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).

Độ hấp thụ của dung dịch S1: Bốc hơi 100 ml dung dịch S1 tới khô. Hòa tan căn trong 5 ml *hexan* (TT). Lọc, nếu cần, qua bộ lọc đã được tráng trước bằng *hexan* (TT). Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng từ 250 nm đến 310 nm không được lớn hơn 0,25.

Dung dịch S2: Hòa tan 5,0 g nguyên liệu cần kiểm tra trong 80 ml *tetrahydrofuran* (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Lọc, nếu cần, dung dịch thu được vẫn có thể hơi đục. Lấy 20 ml dịch lọc, nhỏ từng giọt và vừa nhỏ vừa lắc nhẹ, vào 70 ml *ethanol 96 %* (TT). Làm lạnh trong đá trong 1 h. Lọc hoặc ly tâm để thu lấy căn A. Rửa căn A bằng *ethanol 96 %* (TT), gộp nước rửa và phần dịch lọc thu được khi lọc để thu căn A (hoặc phần chất lỏng sau ly tâm để thu căn A) và thêm *ethanol 96 %* (TT) vừa đủ 100 ml.

Độ hấp thụ của dung dịch S2: Xác định trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 330 nm (Phụ lục 4.1). Không được quá 0,2 đối với nguyên liệu có thêm thiếc làm chất ổn định hoặc 0,4 đối với các nguyên liệu khác.

Dung dịch S3: Cho 5 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat. Thêm 100 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT) và đun sôi hồi lưu trong 1 h. Để nguội và để cho chất rắn lắng xuống đáy bình.

Bari

Không được quá 2 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Dùng dung dịch S3.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch bari mẫu 50 phần triệu Ba (TT) bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có chứa 0,1 phần triệu bari.

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

Sử dụng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M không có bari. Độ phát xạ tại 455,40 nm của dung dịch thử không được lớn hơn của dung dịch đối chiếu.

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: Dùng dung dịch S3.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch cadmi mẫu 1000 phần triệu Cd (TT) bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có chứa 0,03 phần triệu cadmi.

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 hydrocloric 0,1 M không có cadmi. Độ hấp thụ tại 228,8 nm của dung dịch thử không được lớn hơn của dung dịch đối chiếu.

Nguyên liệu dùng chất ổn định có chứa thiếc

Không được quá 0,25 % Sn.

Dung dịch thiếc gốc: Pha loãng 81 mg phụ gia chất dẻo 23 chuẩn trong 100,0 ml tetrahydrofuran (TT).

Dung dịch thiếc chuẩn: Pha loãng 20 ml dung dịch thiếc gốc thành 100,0 ml bằng ethanol 96 % (TT).

Dung dịch thử: Lấy 0,10 ml dung dịch S2 vào ống thử, thêm 0,05 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), 0,5 ml dung dịch kali iodid (TT) và 5 ml ethanol 96 % (TT). Trộn đều và để 5 min. Thêm 9 ml nước và 0,1 ml dung dịch natri sulfít (TT) 0,5 % và trộn đều. Tiếp tục thêm 1,5 ml dung dịch dithizon (TT) 0,05 % mới pha trong cloroform (TT) đã được pha loãng 100 lần bằng methylen clorid (TT). Lắc 15 s và để yên 2 min.

Dung dịch đối chiếu: Tiến hành song song như dung dịch thử, dùng 0,10 ml dung dịch thiếc chuẩn.

Màu tím của lớp dưới thu được trong dung dịch thử không được đậm hơn trong dung dịch đối chiếu.

Màu xanh lục của dung dịch dithizon chuyển sang màu hồng khi có mặt thiếc.

Nguyên liệu dùng chất ổn định không chứa thiếc

Không được quá 25 phần triệu Sn.

Dung dịch thử: Lấy 5 ml dung dịch S2 vào ống thử, thêm 0,05 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT) và 0,5 ml dung dịch kali iodid (TT). Trộn đều và để 5 min. Thêm 9 ml nước và 0,1 ml dung dịch natri sulfít (TT) 0,5 % và trộn đều. Nếu dung dịch tạo thành có màu, thêm từng phần 0,05 ml dung dịch natri sulfít (TT) 0,5 %. Tiếp tục thêm 1,5 ml dung dịch dithizon (TT) 0,05 % mới pha trong cloroform

(TT) đã được pha loãng 100 lần bằng methylen clorid (TT). Lắc 15 s và để yên 2 min.

Dung dịch đối chiếu: Tiến hành song song như dung dịch thử, dùng 0,05 ml dung dịch thiếc chuẩn (Xem phép thử Nguyên liệu dùng chất ổn định có chứa thiếc).

Màu tím của lớp dưới thu được trong dung dịch thử không được đậm hơn màu tím thu được trong dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch S3 thử theo phương pháp 1. Dùng 10 ml dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để pha dung dịch đối chiếu.

Kẽm

Không được quá 100 phần triệu.

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

Dung dịch thử: Pha loãng 10 lần dung dịch S3 bằng nước.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch kẽm mẫu 5 mg Zn/ml (TT) bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) để thu được dung dịch có chứa 0,50 phần triệu Zn.

Độ hấp thụ ở bước sóng 214,0 nm của dung dịch thử không được lớn hơn của dung dịch đối chiếu.

Sử dụng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M không có kẽm.

Tro sulfat (Phụ lục 9.9, phương pháp 2)

Không được quá 1,0 %. Dùng 1,0 g nguyên liệu cần kiểm tra. Không được quá 4,0 % với nguyên liệu được làm trắng bằng titan dioxyd.

Định lượng

Lấy 50,0 mg mẫu thử, tiến hành đốt trong oxygen (Phụ lục 10.19), thêm 20 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) làm dung dịch hấp thụ sản phẩm đốt. Thêm 2,5 ml acid nitric (TT) vào dung dịch thu được. Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 6,25 mg poly(vinyl clorid).

2. POLY(VINYL CLORID) KHÔNG HÓA DÈO DÙNG ĐỂ SẢN XUẤT ĐỒ Đựng THUỐC DẠNG RẮN DÙNG ĐƯỜNG UỐNG

Đáp ứng yêu cầu các phép thử của mục Poly(vinyl clorid) dùng để sản xuất đồ đựng thuốc dạng lỏng không dùng đường tiêm, trừ một số thay đổi sau:

Các chất phụ gia

Tùy thuộc vào mục đích sử dụng của nguyên liệu polymer mà có thể thêm các chất phụ gia để tối ưu hóa quá trình xử lý hoặc các tính chất hóa học, vật lý và cơ học của nguyên liệu. Các chất phụ gia và hàm lượng tối đa cho phép của từng chất như sau:

- 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 trong nguyên liệu dùng thiếc làm chất ổn định: Không được quá 2 %.
- 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 trong nguyên liệu không dùng thiếc làm chất ổn định: Không được quá 3 %.
- Muối calci, magnesi hoặc muối kẽm của acid béo có nhiều hơn 7 nguyên tử carbon: không được quá 1,5 % hoặc hỗn hợp của chúng không được quá 1,5 %.
- Sáp: Không được quá 4 %.
- Parafin lỏng: Không được quá 1,5 %.
- Dầu hoặc este đã hydrogen hóa của acid béo: Không được quá 2 %.
- Tổng phần trăm của 3 chất sáp, parafin lỏng và dầu hoặc este đã hydrogen hóa của acid béo: Không được quá 4 %.
- Sorbitol, macrogol ester: Với mỗi chất, không được quá 1,5 %.
- Calci carbonat, silica, 2,4-dinonylphenyl phosphit hoặc di(4-nonylphenyl) phosphit hoặc tris(nonylphenyl) phosphit: Với mỗi chất, không được quá 1 %.
- Có thể chứa một trong các nhóm chất ổn định sau:
Thiếc dưới dạng di(isooctyl)2,2'-[(dioctylstannyl) bis(thio)]diacetat chứa 27% tri(isooctyl)2,2',2''-[(monooctyl stannylidyn)tris(thio)]triacetat: Không được quá 0,25 %.
Thiếc dưới dạng tri(isooctyl)2,2',2''-[(monooctyl stannylidyn)tris(thio)]triacetat: Không được quá 0,25 %.
Thiếc dưới dạng hỗn hợp chứa không quá 76 % di(isooctyl) 2,2'-[(dimethylstannyl)bis(thio)]diacetat và không quá 85 % tri(isooctyl) 2,2',2''-[(monomethylstannylidyn)tris(thio)]triacetat: Không được quá 0,25 %.
- 1-phenyleicosan-1,3-dion (benzoylstearylmetan): Không được quá 1 %.

Chất tạo màu có thể được thêm vào khi chứng minh được sự an toàn của nguyên liệu đáp ứng yêu cầu của cơ quan quản lý. Nguyên liệu có thể được làm trắng bằng titan dioxyd.

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

Độ hấp thụ của dung dịch S1: Bốc hơi 100 ml dung dịch S1 tới khô. Hòa tan cặn trong 5 ml *hexan* (TT). Lọc, nếu cần, qua bộ lọc đã được tráng trước bằng *hexan* (TT). Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng từ 250 nm đến 310 nm không được lớn hơn 0,3.

Độ hấp thụ của dung dịch S2: Xác định trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 330 nm (Phụ lục 4.1). Không được quá 1,0 đối với nguyên liệu không chứa 1-phenyleicosan-1,3-dion, xác định trên dung dịch S2. Không được quá 0,4 đối với nguyên liệu chứa 1-phenyleicosan-1,3-dion, xác định trên dung dịch S2 đã pha loãng 10 lần với *ethanol* 96 % (TT).

Cadmi và bari: Không cần kiểm tra.