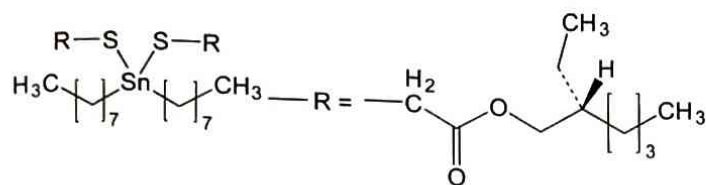


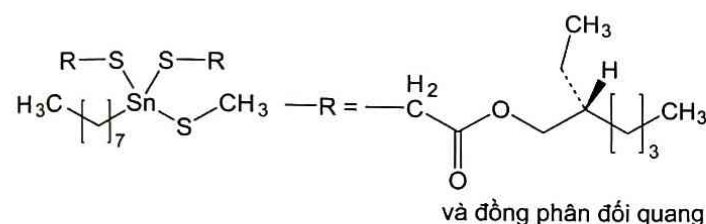
Hợp phần I



Bis[(2RS)-2-ethylhexyl][(diocetylstannantriyl)bis(sulfandiyl)]diacetat;

Di(isooctyl) 2,2'-[(diocetylstannantriyl)bis(thio)]diacetat;
2,2'-[(diocetylstannantriyl)bis(thio)]bis-, 1,1'-diisooctyl ester của acid acetic.

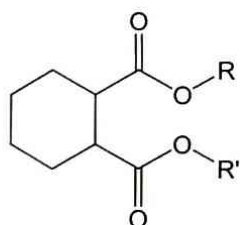
Hợp phần II



Tris[(2RS)-2-ethylhexyl][(octylstannantriyl)tris(sulfandiyl)]triacetat;

Tri(isooctyl) 2,2',2''-[(monooctylstannylidyn)tris(thio)]triacetat;
2,2',2''-[(Octylstannylidyn)tris(thio)]tris-, 1,1',1''- triisooctyl ester của acid acetic.

PG24 C₂₆H₄₈O₄

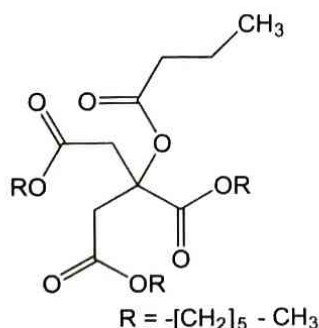


R, R' = đồng phân cấu tạo C₉H₁₉

Hỗn hợp của các đồng phân cấu tạo diisononyl (1E,2E)-cyclohexan-1,2-dicarboxylat;

Diisononyl ester của acid cyclohexan 1,2-dicarboxylic;
1,2-Diisononyl ester của acid 1,2-cyclohexanedicarboxylic.

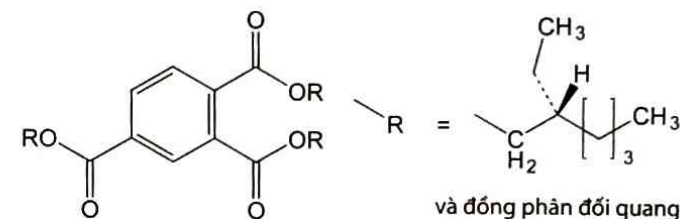
PG25 C₂₈H₅₀O₈



Trihexyl 2-(butanoyloxy)propan-1,2,3-tricarboxylat;

Butyryl tri-n-hexyl citrat, butyryl tri-n-hexyl citrat;
2-(1-Oxobutoxy)-, 1,2,3-trihexyl ester của acid 1,2,3-propanetricarboxylic.

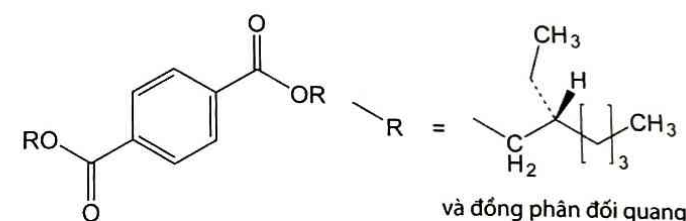
PG26 C₃₃H₅₄O₆



Tris[(2RS)-2-ethylhexyl] benzen-1,2,4-tricarboxylat;

Tris(2-ethylhexyl) trimellitat;
1,2,4-tris (2-ethylhexyl) estertricarboxylat của acid 1,2,4-benzentricarboxylic.

PG27 C₂₄H₃₈O₄



Bis[(2RS)-2-ethylhexyl] benzen-1,4-dicarboxylat;

Bis(2-ethylhexyl) terephthalat;

Acid 1,4-benzendicarboxylic;

1,4-Bis(2-ethylhexyl) ester.

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

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

1. POLY(VINYL CLORID) (PVC) HÓA DÈO DÙNG CHẾ TẠO ĐỒ ĐỰNG MÁU VÀ CÁC CHẾ PHẨM MÁU
Nguyên liệu thuộc loại poly(vinyl clorid) hóa dẻo có chứa không ít hơn 55 % poly(vinyl clorid) và các chất phụ gia, ngoài ra còn có các polymer phân tử lượng cao thu được khi polymer hóa vinyl clorid.

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

Chế tạo

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

Vinyl clorid

Không được quá 1 phần triệu.

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

Dung dịch chuẩn nội: Sử dụng microxylanh, tiêm 10 µl *ether* (TT) vào 20,0 ml *dimethylacetamid* (TT), chú ý để ngập đầu kim vào trong dung môi. Ngay trước khi dùng, pha loãng dung dịch 1000 lần bằng *dimethylacetamid* (TT).
Dung dịch thử: Cho 1,000 g nguyên liệu cần kiểm tra vào lọ hoặc bình thủy tinh dung tích 50 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn. Lắc, tránh để chất lỏng tiếp xúc với nút. Đặt lọ vào trong cách thủy ở $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$ 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* (TT) vào bơm tiêm, để cho khí tiếp xúc trong khoảng 3 min, đẩy khí ra khỏi bơm tiêm và hút lại 50 ml khí *vinyl clorid* (TT). Lắp kim vào bơm tiêm, đẩy piston để giảm thể tích, giữ lại 25 ml khí trong bơm. Tiêm chậm 25 ml khí *vinyl clorid* (TT) còn lại vào lọ, lắc nhẹ và tránh để chất lỏng tiếp xúc với kim. Cân lại lọ, khối lượng tăng lên khoảng 60 mg (1 µl dung dịch thu được có chứa khoảng 1,2 µg *vinyl clorid*). Để yên trong 2 h. Bảo quản dung dịch gốc này trong tủ lạnh.

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

Dung dịch đối chiếu: Lấy 6 lọ hoặc bình thủy tinh dung tích 50 ml, thêm vào mỗi lọ 10,0 ml dung dịch chuẩn nội. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn. Tiêm lần lượt 1 µl, 2 µl, 3 µl, 5 µl và 10 µl dung dịch vinyl clorid chuẩn vào 5 lọ. Sáu dung dịch thu được có chứa, lần lượt là 0 µg, khoảng 0,3 µg; 0,6 µg; 0,9 µg; 1,5 µg và 3 µg *vinyl clorid*. Lắc, tránh để chất lỏng tiếp xúc với nút. Đặt lọ vào trong cách thủy ở $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$ 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 khí (TT), tốc độ 30 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

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

Thể tích tiêm: 1 ml mẫu đã hóa hơi (head-space) của mỗi lọ. Tính hàm lượng vinyl clorid theo phương pháp đường chuẩn.

Các chất phụ gia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tính chất

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

Định tính

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

Thêm 200 ml *ether* không có 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 phần B trong 10 ml *toluen* (dung dịch A1). Hòa tan phần B trong 60 ml *ethylen clorid* (TT), làm nóng trên cách thủy với sinh hàn hồi lưu. Lọc. Vừa thêm

vừa lắc mạnh từng giọt dung dịch thu được vào 600 ml *heptan* (TT) đã đun nóng đến gần sôi. Lọc nóng để tách khối đông đặc B1 và dung dịch hữu cơ. Để nguội dịch lọc, tách tủa B2 tạo thành và lọc qua phễu thủy tinh xốp số 40 đã cân bì trước.

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

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

Các phép thử

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

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

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

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

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

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

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

Phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và 27

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

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

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

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

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

Pha các dung dịch chuẩn gốc a, b, c, d, e: Hòa tan riêng biệt 20,0 mg chất chuẩn phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và 27 và pha loãng vừa đủ thành 20 ml với dung dịch chuẩn nội S4.

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

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 20.

Nhiệt độ cột:

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

Nhiệt độ buồng tiêm: 300 °C.

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

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

– Nhiệt độ nguồn ion: 230 °C.

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

– Độ trễ dung môi: 2,5 min.

– Thể tích tiêm: 1 μ l.

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

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

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

Bảng 17.9.2.1

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

Bảng 17.9.2.2

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

Tính phù hợp của hệ thống:

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

Độ lặp lại: tiêm lặp lại 6 lần dung dịch đối chiếu có nồng độ nằm giữa đường chuẩn (20 μ g/ml) của mỗi phụ gia chất dẻo. Độ lệch chuẩn tương đối của thời gian lưu của pic không quá 1,0 % và độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ diện tích pic giữa phụ gia chất dẻo và chuẩn nội không quá 3,0 %. Tính kết quả: Dựa vào đường chuẩn thu được từ các dung dịch đối chiếu, tính % phụ gia chất dẻo cần kiểm tra.

Phụ gia chất dẻo 03

Rửa tủa B2 thu được trong khi định tính với ethanol (TT) qua phễu xốp thủy tinh đường kính lỗ xốp từ 16 - 40 μ m đã cân bì trước. Làm khô đến khối lượng không đổi trên phosphor pentoxyd (TT) và cân. Khối lượng tủa không được quá 20 mg.

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

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

Phụ gia chất dẻo 04 và 05

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Toluene (TT).

Các dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch có chứa 10 mg/ml chất chuẩn của phụ gia chất dẻo 04 và 05 trong toluene (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 $\times$ 3 mm và 5 μ l mỗi dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký đến 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Để bản mỏng tiếp xúc với hơi iod trong 5 min.

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

Bari

Không được quá 5 phần triệu.

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

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

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

Calci

Không được quá 0,07 %.

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

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

Dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch calci* mẫu 400 phần triệu Ca (TT) với *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT) để được *dung dịch* có chứa 35 phần triệu calci.

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

Cadmi

Không được quá 0,6 phần triệu.

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

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

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

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

Thiếc

Không được quá 20 phần triệu.

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

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

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

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

Kẽm

Không được quá 0,2 %.

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

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

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

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

Kim loại nặng

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

Thêm 0,5 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT) vào 10 ml *dung dịch* S1, sau đó cho thêm *dung dịch natri hydroxyd* 40 % (TT) cho đến khi có màu hồng nhạt. Thêm *nước* đến đủ 25 ml. Lấy 12 ml *dung dịch thử* theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì* mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để pha *dung dịch* đối chiếu.

Các chất chiết được bằng nước

Không được quá 0,3 %.

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

Định lượng

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

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

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

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

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

Chế tạo

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

Vinyl clorid

Không được quá 1 phần triệu.

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

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

Các chất phụ gia

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

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

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

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

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

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

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

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

Tính chất

Nguyên liệu dưới dạng bột, hạt không màu hoặc vàng nhạt hoặc đã chế tạo thành các dây hoặc dạng ống rỗng, 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. Phương pháp phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2).

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

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

Các phép thử

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

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

Dung dịch S2: Cho 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat. Thêm 500 ml *nước* và đặt bình bằng 1 cốc thủy tinh borosilicat. Hấp 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, 24, 25, 26 và 27

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

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

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

Định lượng

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

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

17.9.3 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 phiến 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 phiến mỏng, có thể xác định phổ hấp thụ hồng ngoại trực tiếp trên phiến 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 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 (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 cổ 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 xốp có đường kính lỗ xốp từ 0 - 16 μm , 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 cân ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng cân thu được