**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Упаковочные материалы ОФС**

**на основе поливинилхлорида для**

**лекарственных средств из крови человека**

**и водных растворов для инфузий Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает требования к упаковочным материалам на основе поливинилхлорида, предназначенным для производства упаковки для лекарственных средств из крови человека и водных растворов для инфузий.

Общие требования к упаковочным материалам и упаковке из полимерных материалов для лекарственных средств установлены ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств», ОФС «Упаковка для фармацевтического применения из полимерных материалов».

ПРОИЗВОДСТВО

В качестве упаковочного материала для лекарственных средств из крови человека и водных растворов для инфузий используют пластифицированный поливинилхлорид, полученный полимеризацией винилхлорида, содержащий не менее 55 % винилхлорида и необходимые добавки.

Из упаковочного материала на основе пластифицированного поливинилхлорида для лекарственных средств из крови человека и водных растворов для инфузий производят первичную упаковку в виде пакетов, флаконов, бутылок и т.п., выпускают в виде полуфабриката пленку поливинилхлоридную, как правило, однослойную, также используемую для производства гибких, прозрачных пакетов для рассматриваемых лекарственных средств.

Используемые методы полимеризации для производства пластифицированного поливинилхлорида, применяемого для лекарственных средств из крови человека и водных растворов для инфузий, должны гарантировать остаточное содержание винилхлорида менее 0,0001 %. Процесс производства пластифицированного поливинилхлорида должен быть валидирован для демонстрации того, что производимый упаковочный материал на основе пластифицированного поливинилхлорида выдерживает испытания по содержанию винилхлорида.

**Винилхлорид**. Не более 0,0001 %.Испытание проводят в ходе технологического процесса производства пластифицированного поливинилхлорида методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта*. К 20,0 мл диметилацетамида с помощью микрошприца прибавляют 10 мкл эфира, погружая кончик иглы в растворитель. Непосредственно перед использованием разбавляют раствор диметилацетамидом в 1000 раз.

*Испытуемый раствор*.  Во флакон вместимостью 50 мл помещают 1,000 г испытуемого материала и прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта. Флакон герметично закрывают пробкой, встряхивают, избегая контакта жидкости и пробки. Помещают флакон на водяную баню при температуре (60±1)° С, выдерживают в течение 2 ч.

*Основной раствор винилхлорида*. Готовят в вытяжном шкафу. Во флакон вместимостью 50 мл помещают 50,0 мл диметилацетамида, закрывают герметично пробкой и взвешивают с точностью до 0,1 мг. Наполняют полиэтиленовый или полипропиленовый шприц вместимостью 50 мл газообразным винилхлоридом, чтобы газ оставался в контакте с шприцем в течение 3 мин, затем газ удаляют и шприц снова наполняют 50 мл газообразного винилхлорида.

К шприцу присоединяют иглу для подкожного введения и уменьшают объем газа в шприце с 50 до 25 мл. Оставшиеся 25 мл винилхлорида медленно вводят во флакон, осторожно встряхивая и избегая контакта жидкости с иглой. Опять взвешивают флакон. Увеличение массы должно составлять около 60 мг (1 мкл полученного раствора содержит около 1,2 мкг винилхлорида). Оставляют стоять на 2 ч. Основной раствор винилхлорида хранят в холодильнике.

*Стандартный раствор винилхлорида.* К 1 объему основного раствора винилхлорида прибавляют 3 объема диметилацетамида.

*Растворы сравнения*. В 6 одинаковых флаконов вместимостью 50 мл помещают по 10,0 мл раствора внутреннего стандарта. Флаконы герметично закрывают пробками. В 5 флаконов с помощью микрошприца вводят соответственно 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл и 10 мкл стандартного раствора винилхлорида. Полученные таким образом 6 растворов содержат соответственно 0 мкг, около 0,3 мкг, около 0,6 мкг, около 0,9 мкг, около1,5 мкг и около 3 мкг винилхлорида. Встряхивают, избегая контакта жидкости с пробкой. Помещают флаконы на водяную баню при температуре (60±1)° С и выдерживают в течение 2 ч.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 3 м × 3 мм, нержавеющая сталь |
| Неподвижная фаза | диатомовая земля силанизированнаядля газовой хроматографии, импрегнированная 5 % диметилстеариламида и 5 % макрогола 400 |
| Газ-носитель | азот для хроматографии |
| Скорость газа-носителя | 30 мл/мин |
| Детектор | пламенно-ионизационный |
| Объем вводимой пробы | 1 мл парогазовой фазы |

*Температура*

|  |  |
| --- | --- |
|  | Температура, °С |
| Колонка | 45 |
| Инжектор | 100 |
| Детектор | 150 |

**Добавки.** Для придания упаковке, предназначенной для лекарственных средств из крови человека или водных растворов для инфузий, необходимых химических, физических, механических свойств и обеспечения возможности использовать полимерный материал по назначению в поливинилхлорид вводят пластификаторы, получая различные композиции упаковочного материала пластифицированного поливинилхлорида с добавками.

Добавки-антиоксиданты, как правило, в пластифицированный поливинилхлорид не вводят; очень малые количества антиоксидантов, если необходимо, могут быть добавлены только к мономеру винилхлорида.

В качестве красителя используют ультрамарин синий или другие красящиеся вещества, если они безопасны.

Пластифицированный поливинилхлорид, предназначенный для производства упаковки для лекарственных средств из крови человека и водных растворов для инфузий должен содержать определенное количество добавок. В качестве основной добавки-пластификатора, придающего упаковочному материалу гибкость, используют добавку ди-(2-этилгексил) фталат, которой в полимере должно быть не более 40 %.

Упаковочный материал на основе поливинилхлорида для лекарственных средств из крови человека и водных растворов для инфузий. должен содержать не более 1% следующих добавок:

- цинка октаноата (2-этилгексаноат цинка);

- кальция стеарата или цинка стеарата или смеси обоих;

- *N, N* ′-диацилэтилендиаминов.

Полимер может содержать до 10 % одного или смеси двух из следующих эпоксидированных масел:

-эпоксидированное соевое масло с содержанием кислорода в эпоксидной группе от 6 до 8 % и йодным числом не более 6;

-эпоксидированное льняное масло с содержанием кислорода в эпоксидной группе не более 10 % и йодным числом не более 7 %.

Упаковочные материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида, предназначенные для лекарственных средств из крови человека и водных растворов для инфузий, должны обеспечивать возможность стерилизации произведенной упаковки в соответствии с требованиями и методами, указанными в ОФС «Стерилизация».

ИСПЫТАНИЯ

**Подготовка образцов**. Образцы пластифицированного поливинилхлорида для проведения испытания могут представлять собой вырезанные из полимерного материала (пластин, листов, пленки и т.п.) кусочки необходимых размеров, или растворы и жидкости, полученные экстрагированием пластифицированного поливинилхлорида различными растворителями. Испытуемый материал, предназначенный для экстрагирования, как правило, разрезают на части с максимальной длиной стороны не более 1 см и подготавливают несколько образцов, проводя экстрагирование упаковочного материала соответствующими растворителями-экстрагентами.

*Образец 1*. 5 г испытуемого материала помещают в колбу для сжигания. Прибавляют 30 мл серной кислоты концентрированной и нагревают до получения черной, сиропообразной массы. Охлаждают и осторожно прибавляют 10 мл водорода пероксида. Осторожно нагревают, дают охладиться и прибавляют 1 мл водорода пероксида. Повторяют поочередно выпаривание и прибавление водорода пероксида до получения бесцветной жидкости. Уменьшают объем раствора до 10 мл. После охлаждения разбавляют водой до 50,0 мл.

*Образец 2*. 25,0 г испытуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла, прибавляют 500 мл воды, закрывают горлышко колбы стаканом из боросиликатного стекла. Нагревают в автоклаве при температуре (121±2)° С в течение 20 мин. Раствору дают остыть, затем декантируют. Объем раствора доводят водой до 500 мл.

**Описание.** Пластифицированный поливинилхлорид выпускают в виде бесцветного, бледно-голубого или бледно-желтого порошка или гранул. После трансформации может представлять собой полупрозрачные пластинки различной толщины со слабым запахом, пленку или первичную упаковку. При сжигании выделяется густой, черный дым.

**Подлинность.**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца поливинилхлорида пластифицированного, подготовленного для ИК-спектрометрии, в диапазоне от 3800 см-1 до 650 см-1, должен соответствовать спектру стандартного образца поливинилхлорида пластифицированного (спектру упаковочного материала, выбранного для типового образца).

*Подготовка образца для ИК-спектрометрии.* К 2,0 г испытуемого материала прибавляют 200 мл эфира, не содержащего пероксидов, и нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 8 ч. Отделяют остаток Б от раствора А фильтрованием.

Выпаривают раствор А до сухого остатка под вакуумом на водяной бане при температуре 30° С. Сухой остаток растворяют в 10 мл толуола (раствор А1).

Остаток Б растворяют в 60 мл этиленхлорида, нагревая на водяной бане в колбе с обратным холодильником и фильтруют. Полученный раствор по каплям и при интенсивном встряхивании прибавляют к 600 мл гептана, нагретого почти до кипения. Горячую смесь разделяют горячим фильтрованием, отделяя образующийся осадок-коагулянт (Б1) и жидкость (раствор) с органическими растворителями. После охлаждения органического раствора образуется осадок (Б2), который отделяют фильтрованием через тарированный стеклянный фильтр ПОР 40 (ОФС«Оборудование»).

Для проведения испытания коагулянт (Б1) растворяют в 30 мл тетрагидрофурана и прибавляют небольшими порциями при встряхивании 40 мл спирта безводного. Выпавший осадок (Б3) отделяют фильтрованием и сушат в вакууме над фосфора (V) оксидом при температуре, не превышающей 50 °С. Растворяют несколько миллиграммов осадка Б3 в 1 мл тетрагидрофурана, помещают несколько капель полученного раствора на диск натрия хлорида и выпаривают досуха в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С.

*2. Дифференциальная сканирующая калориметрия* (ОФС «Термический анализ», метод 2). Термограмма испытуемого образца поливинилхлорида пластифицированного должна соответствовать термограмме стандартного образца поливинилхлорида пластифицированного (термограмме упаковочного материала, выбранного для типового образца).

В тигель помещают около 12 мг исследуемого образца и проводят испытание в соответствии с ОФС «Термический анализ». Регистрируют термограммы испытуемого и стандартного образцов в атмосфере азота,. нагревая образец от –20° С до 120° С со скоростью около 10 /мин, затем быстро охлаждая до комнатной температуры.

3. Должен выдерживать дополнительные испытания на добавки, указанные в разделе «Испытания» настоящей ОФС, при их наличии.

**Плотность**. От 1,35 до 1,45 г/см3 (ОФС «Определение плотности полимерных материалов»).

**Растворимость.** Практически нерастворим в воде, спирте безводном, растворим в тетрагидрофуране.

**Прозрачность раствора.** *Образец 2* должен быть прозрачным в соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

**Цветность раствора.** *Образец 2* должен быть бесцветным в соответствии с требованиями ОФС «Степень окраски жидкостей», метод II

**Светопоглощающие примеси.** 100 мл*Образца 2* выпаривают досуха. Остаток растворяют в 5,0 мл гексана. Оптическая плотность полученного раствора в области длин волн от 250 до 310 нм не должна превышать 0,25 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**Кислотность или щелочность**. К 100 мл *Образца 2* прибавляют 0,15 мл раствора бромфенолового синего. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 1,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. К 100 мл *Образца 2* прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого. Окраска раствора должна изменяться с желтой на оранжевую при прибавлении не более 1,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Восстанавливающие вещества.** Испытание проводят в течение 4 ч после приготовления *Образца 2*.

20,0 мл *Образца 2* помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 100 мл, прибавляют 1 мл раствора серной кислоты 16 % и 20 мл 0,002 М раствора калия перманганата и кипятят с обратным холодильником в течение 3 мин, сразу охлаждают. Прибавляют в колбу 1 г калия йодида и полученный раствор немедленно титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствора крахмала 1 %.

Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл воды вместо 20,0 мл *Образца 2.*

Разность между израсходованным объемом 0,01 М раствора натрия тиосульфата при титровании контрольного и испытуемого раствора не должна превышать 2,0 мл.

**Первичные ароматические амины.** Не более 0,002%.

К 2,5 мл раствора A1, полученного при подготовке образца для определения подлинности методом ИК-спектрометрии, прибавляют 6 мл воды и 4 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Энергично встряхивают и удаляют верхний слой (толуол). К водному слою прибавляют 0,4 мл свежеприготовленного раствора натрия нитрита 1 %. Перемешивают и оставляют для настаивания в течение 1 мин. Прибавляют 0,8 мл раствора аммония сульфамата 2,5 %, оставляют для настаивания в течение 1 мин, затем прибавляют 2 мл раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида 0,5 %. Через 30 мин окрашивание полученного раствора должно быть не более интенсивным, чем окрашивание стандартного раствора, приготовленного параллельно аналогичным образом, но с заменой водного слоя смесью 1 мл раствора нафтиламина 0,001% в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, 5 мл воды и 4 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Добавки.** Испытания проводят при наличии в составе испытуемого материала, поливинилхлорида пластифицированного, соответствующих добавок.

**Добавка: ди-(2-этилгексил) фталат.** Не более 40 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (ОФС«Газовая хроматография») в сочетании с методом масс-спектрометрии (ОФС «Масс-спектрометрия»).

*Раствор внутреннего стандарта 1.* Раствор ди-*н*-октил фталата в тетрагидрофуране для хроматографии 1 мг/мл.

*Раствор внутреннего стандарта 2.* Раствор ди-*н*-октил фталата в спирте безводном 5 мкг/мл.

*Испытуемый раствор.* 0,2 г исследуемого материала разрезают на кусочки размером около 0,5 см и растворяют в 12,5 мл раствора внутреннего стандарта 1 с использованием магнитной мешалки из политетрафторэтилена. Полное растворение исследуемого материала достигается после перемешивания в течение 20-30 мин. По каплям прибавляют к раствору исследуемого материала 37,5 мл спирта безводного, выпадает белый осадок поливинилхлорида. Жидкость центрифугируют. 1,0 мл надосадочной жидкости доводят до 50,0 мл спиртом безводным. Концентрация ди-*н*-октил фталата в испытуемом растворе составляет 5 мкг/мл.

*Исходный стандартный раствор А.* 20,0 мг стандартного образца ди-(2-этилгексил) фталата растворяют в растворе внутреннего стандарта 2 и доводят тем же растворителем до объема 20,0 мл. Срок хранения раствора – 14дней при температуре 4° С.

*Стандартные растворы А1-А5.* Готовят из исходного стандартного раствора А путем разбавления *растворителем 2* для получения стандартных растворов, содержащих от 10 до 40 мкг/млди-(2-этилгексил) фталата.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 3 м × 25 мм, кварцевая |
| Неподвижная фаза | фенил(5)метил(95)полисилоксан (толщина пленки 0,25 мкм) |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии |
| Скорость потока | 1 мл/мин |
| Деление потока | 1:20 |

Температура

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °С |
| Колонка | 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 |
| Инжектор |  | 300 |

*Детектор*: масс-спектрометрический со следующими характеристиками:

- квадрупольный масс-спектрометр с режимом электронной ударной ионизации (70 эВ);

- температура ионного источника 230° C;

- система сбора выполняется в режиме полного сканирования (*m/z*=40-350) и в режимах одноионного мониторинга;

- задержка растворителя 2,5 мин;

- параметры масс-спектрометра для фрагментометрического режима устанавливают следующим образом:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Наименование добавки | Ион 1[*m/z*] | Ион 2 [ *m/z*] | Ион 3 [*m/z*] |
| Ди-(2-этилгексил)фталат | 149 | 167 | 279 |
| Раствор внутреннего стандарта | 149 | 279 | 167 |

Объем вводимой пробы 1 мкл.

Относительная задержка по отношению к ди-*n*-октилфталату (время удерживания – около 22 мин): для добавки ди-(2-этилгексил)фталата – около 0,80.

Специфика обнаружения проверяется путем мониторинга трех разных ионов для каждого вещества с помощью масс-спектрометра в режиме одноионного мониторинга. Соотношения ионов определяют по площадям пиков после введения стандартного раствора. Для информации в таблице приведены соотношения ионов.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Наименование добавки | Ион 1[*m/z*] | Ион 2[*m/z*] | Ион 3[*m/z*] | Соотношение ионов 2:1,% | Соотношение ионов 3:1,% |
| Ди-(2-этилгексил)фталат | 149 | 167 | 279 | 50 | 30 |
| Раствор внутреннего стандарта | 149 | 279 | 167 | / | / |

*Пригодность хроматографической системы*:

- стабильность: максимальное относительное стандартное отклонение 1,0 % для времени удерживания пика, связанного с добавкой ди-(2-этилгексил) фталат, определенное на 6 инъекциях стандартного раствора, расположенного в середине диапазона калибровки (например, 20 мкг/мл);

- максимальное относительное стандартное отклонение в 3,0 % для отношения площади пика, обусловленного исследуемой добавкой, к значению, обусловленному стандартным раствором, определяемое при 6 инъекциях стандартного раствора, расположенного в середине диапазона калибровки (например, 20 мкг/мл).

По калибровочному графику, полученному со стандартными растворами А1-А5, рассчитывают содержание добавки ди-(2-этилгексил) фталата в исследуемом материале в процентах.

**Добавка: N, N'-диацилэтилендиамины.** Не более 1 %. Определение проводят методом ИК-спектрометрии (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области».

*Исследуемый образец.* Осадок Б 2, находящийся на предварительно взвешенном стеклянном фильтре ПОР40(ОФС «Оборудование»), полученный при подготовке испытуемого материала для проведения ИК-спектрометрии, промывают спиртом безводным и высушивают до постоянной массы над фосфора(V) оксидом. Взвешивают фильтр с остатком. Масса остатка не должна превышать 20 мг.

Инфракрасный спектр полученного остатка образца поливинилхлорида пластифицированного, должен соответствовать спектру стандартного образца N, N'-диацилэтилендиамина.

Если количество остатка недостаточно для подготовки диска, можно регистрировать спектр остатка, помещенного между двумя пластинами, прозрачными для инфракрасного излучения, или проверяют по ослабленной общей отражательной способности.

**Добавки: эпоксидированное соевое масло, эпоксидированное льняное масло.** Не более 10 % одного из масел или не более 10 % смеси масел. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Стандартные растворы.* Готовят растворы эпоксидированного соевого масла и эпоксидированного льняного масла в толуоле 10 мг/мл.

*Пластинка:* ТСХ пластинки со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза:* толуол.

На линию старта хроматографической пластинки в виде полосы размером 30 мм на 3 мм наносят 0,5 мл раствора А1, приготовленного при проведении испытания по показателю «Подлинность». Затем наносят на пластинку по 5 мкл каждого стандартного раствора.

*Хроматографирование*: расстояние, пройденное подвижной фазой от линии старта должно составлять не менее 2/3 пластинки, высушивание – на воздухе.

*Детектирование*: обработка пластинки парами йода в течение 5 мин.

Анализируют хроматограмму, определяя зону, соответствующую добавкам – эпоксидированному соевому маслу и эпоксидированному льняному маслу (*RF*=0). Удаляют участок силикагеля, соответствующий этой зоне. Аналогичным образом удаляют идентичной по размеру зоны участок силикагеля для контрольного опыта. Раздельно встряхивают оба образца в течение 15 мин с 40 мл метанола. Фильтруют, промывают фильтр двумя порциями метанола по 10 мл каждая, прибавляя их к фильтрату и выпаривают досуха. Разность между массами высушенных остатков не должна превышать 10 мг.

**Барий.** Не более 0,0005%. Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. 1,0 г исследуемого материала прокаливают в кварцевом тигле. Остаток растворяют в 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и выпаривают досуха на водяной бане. Полученный остаток растворяют в 20 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

*Стандартный раствор 50 мкг/мл барий-иона.* Около 0,178 г (точная навеска) бария хлорида BaCl2·2H2O помещают в мерную колбу на 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки*.*

Раствор разводят в 20 раз водой непосредственно перед использованием.

*Стандартный раствор 0,25 мкг/мл барий-иона.* Раствор готовят разбавлением стандартного раствора 50 мкг/мл барий-иона 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

*Длина волны*: определение проводят, измеряя интенсивность эмиссии бария при длине волны 455,40 нм, регулируя спектральный фон на уровне 455,30 нм.

Проверяют отсутствие бария в используемой хлористоводородной кислоте.

**Кадмий.** Не более 0,00006 %. Испытание проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. Выпаривают досуха 10 мл раствор *Образца 1.* Остаток растворяют в 5 мл раствора хлористоводородной кислоты 1 %, фильтруют и доводят объем фильтрата до 10 мл тем же растворителем.

*Стандартный раствор 0,1 %* *кадмий-иона* Около 0,100 г (точная навеска) кадмия растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл в минимально необходимом количестве смеси равных объемов хлористоводородной кислоты концентрированной и воды. Объем раствора доводят до метки раствором хлористоводородной кислоты 1 %.

*Стандартные растворы*. Растворы готовят разбавлением стандартного раствора 0,1% кадмий-ионараствором хлористоводородной кислоты 1 %.

*Источник излучения*: лампа с полым кадмиевым катодом.

*Длина волны*: 228,8 нм.

*Атомизация*: воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие кадмия в используемой хлористоводородной кислоте.

**Кальций.** Не более 0,07%. Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор.* Используют испытуемый раствор, приготовленный для определения бария.

*Стандартный раствор 400 мкг/мл кальций-иона.* Около 1,000 г (точная навеска) кальция карбоната CaCO3 растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл в 23 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, объем раствора доводят до метки водой.

Раствор разводят водой в 10 раз непосредственного перед использованием.

*Стандартный раствор 50 мкг/мл кальций-иона.* Раствор готовят разбавлением стандартного раствора 400 мкг/мл кальций-иона 0,1 Мраствором хлористоводородной кислоты.

*Длина волны*. Определение проводят, измеряя интенсивность эмиссии кальция при длине волны 315,89 нм, регулируя спектральный фон на уровне 315,60 нм.

Проверяют отсутствие кальция в используемой хлористоводородной кислоте.

**Олово.** Не более 0,002 %. Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор.* Непосредственно перед использованием *Образец 1* разбавить в 10 раз водой.

*Стандартный раствор 5 мкг/мл олово-иона.* Около 0,500 г (точная навеска) олова растворяют в мерной колбе вместимостью 1000 мл в смеси 5 мл воды и 25 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, объем раствора доводят до метки водой.

*Стандартный раствор.* Непосредственно перед использованием 2 мл стандартного раствора 5 мг/мл олова поместить в мерную колбу вместимостью 50 мл, содержащую 5 мл раствора серной кислоты 20 %, довести объем раствора водой до метки.

*Длина волны*: Определение проводят, измеряя интенсивность эмиссии олова при длине волны 189,99 нм, регулируя спектральный фон на уровне 190,10 нм.

Проверяют отсутствие олова в используемой хлористоводородной кислоте.

**Цинк.** Не более 0,2%. Испытание проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор. Образец 1* разбавить в 100 раз 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл цинк-иона.* Около 0,440 г (точная навеска) цинка сульфата ZnSO4·7H2O растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл в 1 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор разводят водой в 10 раз непосредственно перед использованием.

*Стандартные растворы.* Растворы готовят разбавлением стандартного раствора 100 мкг/мл цинк-иона 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

*Источник излучения*: лампа с полым цинковым катодом.

*Длина волны*: 213,9 нм.

*Атомизация*: воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие цинка в используемой хлористоводородной кислоте.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,005 % (ОФС «Тяжелые металлы», метод 2).

*Испытуемый раствор.* К 10,0 мл раствора *Образца 1* прибавляют 0,5 мл раствора фенолфталеина и затем раствор натрия гидроксида концентрированный до получения бледно-розового окрашивания. Объем раствора доводят до 25 мл водой. Для определения используют 12 мл полученного раствора.

*Стандартный раствор 2 мкг/мл свинец-иона*. Раствор готовят непосредственно перед использованием, используя стандартный раствор 10 мкг/мл свинец-иона.

*Стандартный раствор*. Готовят, используя стандартный раствор 2 мкг/мл свинец-иона.

**Вещества, экстрагируемые водой.** Не более 0,3%.

50 мл раствора Образца 2 выпаривают досуха на водяной бане и высушивают в сушильном шкафу при 100-105 ° C до постоянной массы. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 50 мл воды. Масса сухого остатка не должна превышать 7,5 мг с учетом контрольного опыта.

**Количественное определение**.

Содержание поливинилхлорида в испытуемом материале, рассчитанное по содержанию хлора, должно быть не менее 55 %.

Определение проводят методом сжигания в кислороде (ОФС «Метод сжигания в колбе с кислородом»), используя 50,0 мг испытуемого материала.

Продукты сжигания растворяют в 20 мл 1 М раствора натрия гидроксида. К полученному раствору прибавляют 2,5 мл кислоты азотной концентрированной. Титруют 0,1 М раствором серебра нитрата, определяя конечную точку потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 6,25 мг поливинилхлорида.

***Примечание***. Настоящая общая фармакопейная статья не относится к упаковочным материалам из пластифицированного поливинилхлорида для крови и ее компонентов.