

3.1.14. МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ПЛАСТИФІКОВАНОГО ПОЛІВІНІЛХЛОРИДУ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ ДЛЯ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННИХ ІНФУЗІЙ

ВИЗНАЧЕННЯ

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду містять не менше 55 % високомолекулярного полімеру — полівінілхлориду, одержаного полімеризацією вінілхлориду, і різні добавки.

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для водних розчинів для внутрішньовенних інфузій характеризуються природою і співвідношенням речовин, які використовують під час їх виробництва.

ВИРОБНИЦТВО

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду одержують методами полімеризації, що гарантують залишковий вміст вінілхлориду менше 0.0001 % (1 ppm).

Вінілхлорид. Парофазна газова хроматографія (2.2.28).

Розчин внутрішнього стандарту. 10 мкл ефіру Р вводять у 20.0 мл диметилацетаміду Р за допомогою мікрошприца, занурюючи кінчик голки в розчинник. Безпосередньо перед використанням одержаний розчин розводять диметилацетамідом Р у 1000 разів.

Випробовуваний розчин. 1.000 г випробовуваного матеріалу поміщають у флакон місткістю 50 мл і додають 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту. Флакон герметично закривають пробкою. Струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакон поміщають на водяну баню за температури (60 ± 1) °С і витримують протягом 2 год.

Основний розчин вінілхлориду. Готують у витяжній шафі. 50.0 мл диметилацетаміду Р поміщають у флакон місткістю 50 мл, герметично закривають пробкою і зважують із точністю до 0.1 мг. Наповнюють поліетиленовий або поліпропіленовий шприц місткістю 50 мл газоподібним вінілхлоридом Р, залишають газ у контакті зі шприцом приблизно 3 хв, спорожняють шприц і знову наповнюють 50 мл газоподібного вінілхлориду Р. Приєднують до шприца гіподермальну голку й знижують об'єм газу в шприці від 50 мл до 25 мл. Повільно вводять 25 мл вінілхлориду, що залишились, у флакон, обережно струшуючи й уникаючи контакту між рідиною і голкою. Знову зважують флакон; збільшення маси має становити приблизно 60 мг (1 мкл одержаного розчину містить приблизно 1.2 мкг вінілхлориду).

Залишають на 2 год. Основний розчин зберігають у холодильнику.

Еталонний розчин вінілхлориду. До 1 об'єму основного розчину вінілхлориду додають 3 об'єми диметилацетаміду Р.

Розчини порівняння. 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту поміщають у кожний із шести флаконів місткістю 50 мл, флакони герметично закривають пробками. У п'ять флаконів вводять за допомогою мікрошприца 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл і 10 мкл еталонного розчину вінілхлориду відповідно. Одержані в такий спосіб шість розчинів містять відповідно 0 мкг, приблизно 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг і 3 мкг вінілхлориду. Флакони струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакони поміщають на водяну баню за температури (60 ± 1) °С і витримують протягом 2 год.

Колонка:

- *матеріал:* нержавіюча сталь;
- *розмір:* 3 м × 3 мм;
- *нерухома фаза:* діатоміт для газової хроматографії силанізований Р з нанесеними 5 % (м/м) диметилстеариламідом Р і 5 % (м/м) макроголом 400 Р.

Газ-носій: азот для хроматографії Р.

Лінійна швидкість газу-носія: 30 мл/хв.

Температура:

- *колонка:* 45 °С;
- *блок вводу проб:* 100 °С;
- *детектор:* 150 °С.

Детектор: полуменево-іонізаційний.

Об'єм інжекції: 1 мл парової фази.

Нормування:

- *вінілхлорид:* не більше 0.0001 % (1 ppm).

Добавки

Залежно від передбачуваного використання полімерів вони можуть містити добавки для оптимізації технологічного процесу або хімічних, фізичних і механічних властивостей полімерів. Якщо не обґрунтовано та не дозволено інше, добавки вибирають із наведеного нижче переліку, в якому для кожної добавки зазначено граничний допустимий вміст:

- ди(2-етилгексил)фталат (добавка 01 до пластмаси): не більше 40 %;
- цинку октаноат (цинку 2-етилгексаноат) (добавка 02 до пластмаси): не більше 1 %;
- кальцію стеарат, або цинку стеарат, або суміш цих компонентів: не більше 1 %;
- *N,N*-діацилетилендіаміни (добавка 03 до пластмаси): не більше 1 %;
- не більше 10 % однієї з таких епоксидованих олій або 10 % суміші обох компонентів:
 - епоксидованої соєвої олії (добавка 04 до пластмаси) з вмістом кисню в епоксидній групі від 6 % до 8 % і йодним числом не більше 6,

— епоксидованої льняної олії (добавка 05 до пластмаси) з вмістом кисню в епоксидній групі не більше 10 % і йодним числом не більше 7.

► У Європейському Союзі, відповідно до положень Додатку XIV до Регламенту (ЄС) № 1907/2006 (Annex XIV to Regulation (EC) No 1907/2006), ди(2-етилгексил)фталат (добавка 01 до пластмаси) заборонено використовувати в пакувальних матеріалах для безпосереднього контакту з лікарськими засобами (дата закінчення терміну дії: 14 грудня 2024 року). Якщо це обґрунтовано і дозволено, альтернативні пластифікатори можуть використовуватися разом з придатними аналітичними методиками. ▲

У разі додавання забарвлювальних речовин використовують ультрамарин синій (добавка 06 до пластмаси). Інші забарвлювальні речовини можуть бути додані за умови, що уповноважений орган буде задоволений продемонстрованою безпечністю матеріалу.

Постачальник матеріалу має бути здатен довести, що кількісний і якісний склад типового зразка є відповідним для кожної виробничої серії.

ВЛАСТИВОСТІ

Порошок, або кульки, або гранули безбарвні або блідо-голубого чи блідо-жовтого кольору, або після трансформування напівпрозорі пластинки різної товщини зі слабким запахом. Під час спалювання виділяють густий чорний дим.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Зразки випробовуваного матеріалу, якщо потрібно, розрізають на частини з розміром сторони не більше 1 см.

До 2.0 г випробовуваного матеріалу додають 200 мл ефіру, вільного від пероксидів, *P* і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 8 год. Розділяють залишок В і розчин А фільтруванням.

Розчин А упарюють насухо за умов зниженого тиску на водяній бані за температури 30 °С. Отриманий залишок розчиняють у 10 мл толуолу *P* (розчин А1). Залишок В розчиняють у 60 мл етиленхлориду *P*, нагріваючи на водяній бані зі зворотним холодильником, і фільтрують. Одержаний розчин додають по краплях, інтенсивно струшуючи, до 600 мл гептану *P*, нагрітого майже до кипіння. Коагулят В1 й органічний розчин розділяють гарячим фільтруванням. Останній охолоджують; відділяють осад В2, що утворюється, і фільтрують через скляний фільтр (40) (2.1.2).

А. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні (2.2.24).

Підготування зразка. Коагулят В1 розчиняють у 30 мл тетрагідрофурану *P* і додають 40 мл етанолу *P* невеликими порціями, струшуючи. Осад В3 відділяють фільтруванням і сушать у вакуумі за температури не більше 50 °С над фосфору(V) оксидом *P*. Декілька міліграмів осаду В3 розчиняють в 1 мл тетрагідрофурану *P*, поміщають декілька крапель одержаного розчину на диск натрію хлориду й упарюють насухо в сушильній шафі за температури від 100 °С до 105 °С.

Відповідність: спектру ФСЗ полівінілхлориду.

В. Добавка 01 до пластмаси (див. «Випробування»).

ВИПРОБУВАННЯ

Зразки випробовуваного матеріалу, якщо потрібно, розрізають на частини з розміром сторони не більше 1 см.

Розчин S1. 5.0 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу для спалювання, додають 30 мл сірчаної кислоти *P* і нагрівають до одержання чорної сироподібної маси. Охолоджують й обережно додають 10 мл водню пероксиду розчину концентрованого *P*. Обережно нагрівають. Охолоджують і додають 1 мл водню пероксиду розчину концентрованого *P*; повторюють почергово випарювання і додавання водню пероксиду розчину до одержання безбарвної рідини. Зменшують об'єм приблизно до 10 мл, охолоджують і доводять об'єм водою *P* до 50.0 мл.

Розчин S2. 25 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла, додають 500 мл води *P* і закривають шийку колби лабораторною склянкою з боросилікатного скла. Нагрівають одержану суміш у автоклаві за температури (121 ± 2) °С протягом 20 хв. Охолоджують і декантують розчин. Доводять об'єм розчину водою *P* до 500 мл.

Прозорість розчину S2 (2.2.1). Розчин S2 має бути прозорим.

Кольоровість розчину S2 (2.2.2, метод II). Розчин S2 має бути безбарвним.

Кислотність або лужність. До 100 мл розчину S2 додають 0.15 мл ВРР-індикатора розчину *P*; забарвлення розчину має змінитися на синє в разі додавання не більше 1.5 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду. До 100 мл розчину S2 додають 0.2 мл метилового оранжевого розчину *P*; забарвлення розчину має змінитися від жовтого до оранжевого в разі додавання не більше 1.0 мл 0.01 М розчину хлористоводневої кислоти.

Оптична густина (2.2.25). 100.0 мл розчину S2 упарюють насухо. Залишок розчиняють у 5.0 мл гексану *P*.

Оптична густина одержаного розчину в діапазоні від 250 нм до 310 нм не має перевищувати 0.25.

Відновлювальні речовини. Випробування проводять протягом 4 год після приготування розчину S2.

До 20.0 мл розчину S2 додають 1 мл сірчаної кислоти розведеної Р і 20.0 мл 0.002 М розчину калію перманганату. Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г калію йодиду Р і відразу титрують 0.01 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл крохмалю розчину Р. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 20 мл води Р. Різниця між двома об'ємами титранту не має перевищувати 2.0 мл.

Аміни ароматичні первинні. Не більше 0.002 % (20 ppm).

До 2.5 мл розчину А1, одержаного під час випробування «Ідентифікація», додають 6 мл води Р і 4 мл 0.1 М розчину хлористоводневої кислоти. Інтенсивно струшують і видаляють верхній шар. До нижнього шару додають 0.4 мл свіжоприготованого розчину 10 г/л натрію нітриту Р. Перемішують і залишають на 1 хв. Додають 0.8 мл розчину 25 г/л амонію сульфамату Р, залишають на 1 хв і додають 2 мл розчину 5 г/л нафтилетилендіаміну дигідрохлориду Р. Через 30 хв будь-яке забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно до випробовуваного розчину з використанням суміші 1 мл розчину 0.01 г/л нафтиламіну Р у 0.1 М розчині хлористоводневої кислоти, 5 мл води Р і 4 мл 0.1 М розчину хлористоводневої кислоти замість водного шару.

Добавка 01 до пластмаси. Газова хроматографія (2.2.28) у поєднанні з мас-спектрометрією (2.2.43).

▼ Наведена нижче аналітична методика має виявити також добавки 24, 25, 26 і 27 до пластмаси, якщо вони присутні на достатньому рівні. ▲

Розчин внутрішнього стандарту S3. Розчин 1 мг/мл ди-*n*-октилфталату Р у тетрагідрофурані для хроматографії Р.

Розчин внутрішнього стандарту S4. Розчин 5 мкг/мл ди-*n*-октилфталату Р у етанолі Р.

Випробовуваний розчин. 0.2 г випробовуваного матеріалу розрізають на частини з розміром сторони приблизно 0.5 см. Частини розчиняють у 12.5 мл розчину внутрішнього стандарту S3, використовуючи магнітний змішувач зі стрижнем, покритим політетрафторетиленом. Повне розчинення випробовуваного матеріалу досягається після перемішування впродовж приблизно 20–30 хв. Полівінілхлорид осаджується у вигляді білого порошку додаванням по краплях 37.5 мл етанолу Р. Центрифугують, надалі 1.0 мл надосадової рідини (супернатанта) доводять етанолом Р до об'єму 50 мл. Кінцева концентрація

внутрішнього стандарту у випробовуваному розчині має становити 5 мкг/мл.

Вихідний розчин може зберігатися за температури 4 °С до 2 тижнів.

Вихідний розчин. 20.0 мг ФСЗ добавки 01 до пластмаси розчиняють у розчині внутрішнього стандарту S4 і доводять розчином внутрішнього стандарту S4 до об'єму 20.0 мл.

Розчини порівняння (a1) – (a5). Готують 5 розчинів порівняння, що містять 10 – 40 мкг/мл ФСЗ добавки 01 до пластмаси, розведенням вихідного розчину розчином внутрішнього стандарту S4.

Колонка:

- *матеріал:* кварц;
- *розмір:* 30 м × 0.25 мм;
- *нерухома фаза:* феніл(5)метил(95)полісилоксан Р (товщина шару — 0.25 мкм).

Газ-носіє: гелій для хроматографії Р.

Лінійна швидкість газу-носія: 1 мл/хв.

Поділ потоку: 1:20.

Температура:

	Час (хв)	Температура (°С)
Колонка	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
Блок вводу проб		300

Детектор: мас-спектрометр, як зазначено нижче; параметри детектора встановлюють відповідно до критеріїв придатності системи:

- квадрупольний мас-спектрометр з іонізацією електронним ударом (70 еВ);
- температура джерела випромінювання іона: 230 °С;
- система реєстрації: режим повного сканування ($m/z = 40 - 350$) і режим реєстрації індивідуальних іонів (англ. — single-ion monitoring, SIM);
- час затримки виходу розчинника: 2.5 хв;
- параметри мас-спектрометра встановлюють за фрагментометричним режимом (SIM), як зазначено нижче:

Речовина	Іон 1 [m/z]	Іон 2 [m/z]	Іон 3 [m/z]
Добавка 01 до пластмаси	149	167	279
ДпОР (ди- <i>n</i> -октил фталат) (внутрішній стандарт)	149	279	167

Інжекція: 1 мкл.

Відносне утримування до ди-*n*-октилфталату (час утримування ди-*n*-октилфталату — приблизно 22 хв): добавки 01 до пластмаси — приблизно 0.80.

Специфічність детектування перевіряється контролем трьох різних іонів для кожної речовини з використанням мас-спектрометра в режимі SIM. Коефіцієнти (відношення) іонів визначаються з площі піків після інжекції стандартного розчину. Коефіцієнти (К), що зазначені нижче в таблиці, наведені для інформації.

Речовина	Іон 1 [<i>m/z</i>]	Іон 2 [<i>m/z</i>]	Іон 3 [<i>m/z</i>]	К іонів 2/1 (%)	К іонів 3/1, (%)
Добавка 01 до пластмаси	149	167	279	50	30
ДпОР (внутрішній стандарт)	149	279	167	/	/

Придатність системи:

— **збіжність:** відносне стандартне відхилення для часу утримування піка добавки 01 до пластмаси визначене після 6 інжекцій розчину порівняння, що лежить у середині діапазону калібрування (наприклад, 20 мкг/мл) має становити не більше 1.0 %; відносне стандартне відхилення, розраховане для відношення площі піка добавки 01 до пластмаси до площі піка внутрішнього стандарту визначене після 6 інжекцій розчину порівняння, що лежить у середині діапазону калібрування (наприклад, 20 мкг/мл) має становити не більше 3.0 %.

Відсотковий вміст добавок до пластмаси у випробовуваному матеріалі визначають за допомогою калібрувальної кривої, що отримана з розчинами порівняння.

Нормування:

— **добавка 01 до пластмаси:** не більше 40 %.

Добавка 03 до пластмаси. Осад В2, одержаний під час випробування «Ідентифікація» і що міститься на скляному фільтрі (40) (2.1.2), промивають етанолом Р. Фільтр висушують до постійної маси над фосфору(V) оксидом Р і зважують. Маса залишку не має перевищувати 20 мг.

Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні (2.2.24).

Підготування зразка: одержаний залишок. Якщо кількість залишку недостатня для приготування диска, записують спектр залишку, розташованого між двома пластинами, прозорими для інфрачервоного випромінювання, або випробовують у режимі ослабленого повного відбиття (англ. — attenuated total reflection, ATR).

Відповідність: спектру ФСЗ добавки 03 до пластмаси.

Добавки 04 і 05 до пластмаси. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Розчини порівняння. Готують розчини 10 мг/мл ФСЗ добавки 04 до пластмаси й 10 мг ФСЗ добавки 05 до пластмаси відповідно в толуолі Р.

Пластинка: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю F_{254} Р.

Рухома фаза: толуол Р.

Нанесення: 0.5 мл розчину А1, що одержаний під час випробування «Ідентифікація», у вигляді смуги розміром 30 мм × 3 мм і по 5 мкл кожного з розчинів порівняння.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 2/3 довжини пластинки.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: пластинку витримують у парі йоду протягом 5 хв.

Хроматограму проглядають і визначають положення зони, що відповідає добавкам 04 і 05 до пластмаси ($R_F = 0$). Збирають ділянку силікагелю, що відповідає цій зоні. В аналогічний спосіб збирають відповідну ділянку силікагелю як контрольний зразок. Збовтують окремо обидва зразки з 40 мл метанолу Р протягом 15 хв. Одержану суміш фільтрують, промивають двома порціями метанолу Р по 10 мл кожна, додають їх до фільтрату і упарюють насухо. Різниця мас обох залишків не має перевищувати 10 мг.

Барій. Не більше 0.0005 % (5 ppm).

Атомно-емісійна спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (2.2.57).

Випробовуваний розчин. 1.0 г випробовуваного матеріалу спалюють у кварцовому тиглі. Залишок розчиняють у 10 мл хлористоводневої кислоти Р і упарюють насухо на водяній бані. Залишок розчиняють у 20 мл 0.1 М розчину хлористоводневої кислоти.

Розчин порівняння. Розчин, що містить 0.25 ppm барію, готують розведенням барію еталонного розчину (50 ppm Ва) Р 0.1 М розчином хлористоводневої кислоти.

Довжина хвилі: вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 455.40 нм, проводячи корегування спектрального фону за довжини хвилі 455.30 нм.

Перевіряють відсутність барію у хлористоводневій кислоті, що використовують.

Кадмій. Не більше 0.00006 % (0.6 ppm).

Атомно-абсорбційна спектрометрія (2.2.23, метод I).

Випробовуваний розчин. 10.0 мл розчину S1 упарюють насухо. Залишок розчиняють у 5 мл 1% розчину (об/об) хлористоводневої кислоти Р, фільтрують і доводять об'єм фільтрату тим самим розчинником до 10.0 мл.

Розчини порівняння. Готують розведенням кадмію еталонного розчину (0.1 % Cd) Р 1% розчином (об/об) хлористоводневої кислоти Р.

Джерело випромінювання: лампа з порожнистим кадмієвим катодом.

Довжина хвилі: 228.8 нм.

Генератор атомної пари: повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність кадмію у хлористоводневій кислоті, що використовують.

Кальцій. Не більше 0.07 %.

Атомно-емісійна спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (2.2.57).

Випробовуваний розчин. Використовують випробовуваний розчин, приготований для визначення барію.

Розчин порівняння. Розчин, що містить 50.0 ppm кальцію, готують розведенням кальцію еталонного розчину (400 ppm Ca) Р 0.1 М розчином хлористоводневої кислоти.

Довжина хвилі: вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 315.89 нм, проводячи корегування спектрального фону за довжини хвилі 315.60 нм.

Перевіряють відсутність кальцію у хлористоводневій кислоті, що використовують.

Олово. Не більше 0.002 % (20 ppm).

Атомно-емісійна спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (2.2.57).

Випробовуваний розчин. Розчин S1 розводять водою Р у 10 разів безпосередньо перед використанням.

Розчин порівняння. 2 мл олова еталонного розчину (5 ppm Sn) Р поміщають у колбу місткістю 50 мл, що містить 5 мл 20% розчину (об/об) сірчаної кислоти Р, і доводять водою Р до об'єму 50 мл безпосередньо перед використанням.

Довжина хвилі: вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 189.99 нм, проводячи корегування спектрального фону за довжини хвилі 190.10 нм.

Перевіряють відсутність олова у сірчаній кислоті, що використовують.

Цинк. Не більше 0.2 %.

Атомно-абсорбційна спектрометрія (2.2.23, метод І).

Випробовуваний розчин. Розчин S1 розводять 0.1 М розчином хлористоводневої кислоти в 100 разів.

Розчини порівняння. Готують розведенням цинку еталонного розчину (100 ppm Zn) Р 0.1 М розчином хлористоводневої кислоти.

Джерело випромінювання: лампа з порожнистим цинковим катодом.

Довжина хвилі: 213.9 нм.

Генератор атомної пари: повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність цинку у хлористоводневій кислоті, що використовують.

Важкі метали (2.4.8, метод А). Не більше 0.005 % (50 ppm).

До 10 мл розчину S1 додають 0.5 мл фенолфталеїну розчину Р, потім натрію гідроксиду розчин концентрований Р до появи блідо-рожевого забарвлення і доводять водою Р до об'єму 25 мл. 12 мл одержаного розчину мають відповідати вимогам випробування на важкі метали. Розчин порівняння готують із використанням свинцю еталонного розчину (2 ppm Pb) Р.

Речовини, що екстрагуються водою. Не більше 0.3 %.

50.0 мл розчину S2 упарюють насухо на водяній бані й сушать у сушильній шафі за температури від 100 °С до 105 °С до постійної маси. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 50.0 мл води Р. Маса сухого залишку не має перевищувати 7.5 мг з урахуванням контрольного дослід.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом спалювання в колбі з киснем (2.5.10), використовуючи 50.0 мг випробовуваного матеріалу. Продукти спалювання розчиняють у 20 мл 1 М розчину натрію гідроксиду. До одержаного розчину додають 2.5 мл азотної кислоти Р. Титрують 0.1 М розчином срібла нітрату, визначаючи кінцеву точку потенціометрично (2.2.20). Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 М розчину срібла нітрату відповідає 6.25 мг полівінілхлориду.