**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Упаковочные материалы ОФС**

**на основе непластифицированного**

**поливинилхлорида для**

**лекарственных средств Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает требования к упаковочным материалам на основе непластифицированного поливинилхлорида, предназначенным для производства упаковки для лекарственных средств.

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на упаковочные материалы, используемые в производстве упаковки лекарственных средств в виде:

- водных растворов, не предназначенных для парентерального применения (далее – водные растворы);

- лекарственных препаратов для приема внутрь, выпускаемых в твердых лекарственных формах, не предназначенных для растворения/диспергирования (далее – твердые лекарственные формы).

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

Упаковка водных растворов и твердых лекарственных форм, получаемая с использованием упаковочного материала на основе непластифицированного поливинилхлорида (винипласта), представляет собой первичную упаковку (флаконы, банки, контурные ячейковые упаковки и др.), отличающуюся, как правило, достаточной твердостью, жесткостью. В установленных случаях, при проведении необходимых испытаний на совместимость упаковки и содержимого, упаковочные материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут быть подходящими для производства упаковки для суппозиториев.

Для производства упаковки, предназначенной для рассматриваемых лекарственных средств, применяют непластифицированный поливинилхлорид, состоящий из поливинилхлорида/винилацетата или смеси поливинилхлорида и поливинилацетата или поливинилхлорида. В упаковочном материале на основе непластифицированного поливинилхлорида содержание поливинилхлорида, рассчитанное по содержанию хлора, должно быть не менее 80 %. Упаковочный материал может содержать не более 15 % сополимеров на основе акриловой и/или метакриловой кислот и/или их эфиров, и/или на основе стирола и/или бутадиена.

Используемые методы производства непластифицированного поливинилхлорида должны гарантировать остаточное содержание винилхлорида менее 0,0001 %.

Процесс производства непластифицированного поливинилхлорида должен быть валидирован для демонстрации того, что производимый упаковочный материал на основе непластифицированного поливинилхлорида выдерживает испытание по содержанию винилхлорида.

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

*Раствор внутреннего стандарта*. К 20,0 мл диметилацетамида с помощью микрошприца прибавляют 10 мкл [эфира,](javascript:try%20%7B%20openDoc('1035000E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;) погружая кончик иглы в растворитель. Непосредственно перед использованием разбавляют раствор [диметилацетамидом в 1000 раз.](javascript:try%20%7B%20openDoc('1029700E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;)

*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](javascript:try%20%7B%20openDoc('1029700E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;), закрывают герметично пробкой и взвешивают с точностью до 0,1 мг. Наполняют полиэтиленовый или полипропиленовый шприц вместимостью 50 мл газообразным [винилхлоридом](javascript:try%20%7B%20openDoc('1095400E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;), чтобы газ оставался в контакте с шприцем в течение 3 мин, затем газ удаляют и шприц снова наполняют 50 мл газообразного [винилхлорида](javascript:try%20%7B%20openDoc('1095400E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;).

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.](javascript:try%20%7B%20openDoc('1029700E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;)

*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 силанизированная  для 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 водных растворов и твердых лекарственных форм, необходимых химических, физических и механических свойств, обеспечения стабильности лекарственного средства, возможности использовать непластифицированный поливинилхлорид по назначению, в полимер могут быть введены добавки, перечень и содержание которых регламентируется.

В непластифицированный поливинилхлорид, независимо от назначения производимой из него упаковки, могут быть введены следующие добавки в максимально допустимом количестве:

- не более 2 % гидрогенизированных масел или эфиров алифатических жирных кислот;

- не более 1,5 % кальциевых, магниевых (только для упаковки твердых лекарственных форм), цинковых солей алифатических жирных кислот, содержащих более семи атомов углерода, или сумму этих веществ;

- не более 1,5 % вазелинового масла;

- не более 1,5 % сложных эфиров макрогола;

- не более 1,5 % сорбитола;

- не более 1 % 2,4-динонилфенилфосфита или (4-нонилфенил)фосфита илми трис(нонилфенил)фосфита.

Максимально допустимое содержание следующих добавок зависит от назначения упаковки, получаемой из непластифицированного поливинилхлорида:

- эпоксидированного соевого масла с содержанием кислорода в эпоксидной группе от 6 до 8 % и йодным числом не более 6 для упаковки водных растворов – не более 8 %, для упаковки твердых лекарственных форм, не стабилизированной оловом, – не более 3%, для упаковки твердых лекарственных форм, стабилизированной оловом, – не более 2%;

- восков для упаковки водных растворов должно быть не более 1,5%, для упаковки твердых лекарственных форм – не более 4%; кроме того, для упаковки твердых лекарственных форм устанавливают содержание общего количества смазочных материалов-добавок (воска, вазелинового масла, гидрогенизированного масла), которое должна быть не более 4 %;

- карбоната кальция – не более 1 % и силикататов – не более 1 %, содержание указанных добавок регламентируют только для упаковочного материала, предназначенного для твердых лекарственных форм.

Упаковочные материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут содержать одну из следующих групп стабилизаторов (где изооктилом является, например, 2-этилгексил):

- олово в виде добавки, состоящей из смеси ди (изооктил) 2,2'- [(диоктилстаннилен) бис (тио)] диацетата и около 27 % три (изооктил) 2,2',2″ - [(монооктилстаннилидин) трис (тио)]триацетата – не более 0,25 %;

- олово в виде смеси, содержащей не более 76 % ди (изооктил) 2,2'- [(диметилстаннилен) бис (тио)] диацетата и не более 85 % три (изооктил) 2,2',2″-[(монооктилстаннилидин) трис (тио)] триацетата – не более 0,25 %;

- олово, как три (изооктил) 2,2',2″-[(монооктилстаннилидин) трис (тио)] триацетата – не более 0,25 %;

- 1-фенилэйкозан-1,3-дион (бензоилстеароилметан) – не более 1 % для материала, предназначенного для производства упаковки твердых лекарственных форм;

- 1-фенилэйкозан-1,3-дион (бензоилстеароилметан) или 2-(4-додецил-фенил) индола или дидодецил 1,4-дигидропиридин-2,6-диметил-3,5-дикарбоксилата – не более 1 % или не более 1% смеси обоих веществ для материала, предназначенного для производства упаковки водных растворов.

Упаковочные материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут содержать красители или пигменты. Для обеспечения непрозрачности упаковки в упаковочный материал в качестве добавки вводят титана диоксид.

ИСПЫТАНИЯ

**Подготовка образцов**. Образцы непластифицированного 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 непластифицированного 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*. 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. Смеси дают остыть, раствор декантируют, объем раствора доводят водой до 500 мл.

*Образец 2*. 5 г испытуемого материала растворяют в 80 мл тетрагидрофурана и доводят тем же растворителем до 100 мл. При необходимости раствор фильтруют, при этом раствор может иметь опалесценцию. К 20 мл полученного раствора по каплям и при осторожном перемешивании добавляют 70 мл спирта 96 %. Охлаждают на ледяной бане в течение 1 ч. Потом фильтруют или центрифугируют, полученный осадок - это остаток А. Остаток А промывают спиртом 96 %, прибавляя промывные воды к фильтрату или надосадочной жидкости, доводят объем жидкости до 100 мл спиртом 96 %.

*Образец 3*. 5,0 г испытуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой. Прибавляют 100 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч раствор охлаждают, твердую фазу осаждают.

**Описание.** Непластифицированный поливинилхлорид выпускают в виде порошка, гранул. После трансформации может представлять собой пластинки, листы различной толщины, пленку, первичную упаковку.

При сжигании полимера пламя окрашивается в оранжево-желтый цвет с зеленой каймой с выделением густого черного дыма.

**Подлинность.**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца поливинилхлорида непластифицированного, подготовленного для ИК-спектроскопии, в диапазоне от 3800 до 650 см-1, должен соответствовать спектру стандартного образца поливинилхлорида непластифицированного (спектру материала, выбранного для типового образца) и иметь максимумы при следующих волновых числах (допустимое отклонение ±5 см-1): 2910 см-1 , 1425 см-1, 1330 см-1, 1252 см-1,958 см-1 , 690 см-1 .

*Подготовка образца для ИК-спектрометрии.* Растворяютостаток А, полученный при подготовке *Образца 2,* в 5 мл тетрагидрофурана. Помещают несколько капель полученного раствора на диск натрия хлорида и выпаривают досуха в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С.

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

**Растворимость.** Нерастворим в воде и спирте безводном, мало растворим в метиленхлориде, растворим в тетрагидрофуране.

**Прозрачность раствора.** Опалесценция*Образца 1* должна быть не более, чем эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** *Образец 1* должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод II.)

**Светопоглощающие примеси.** (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытание Образца 1***.** 100 мл*Образца 1* выпаривают досуха. Остаток растворяют в 5,0 мл гексана. При необходимости фильтруют через фильтр, предварительно промытый гексаном. Оптическая плотность полученного раствора в области длин волн от 250 до 310 нм не должна превышать 0,25 для материала, предназначенного для производства упаковки водных растворов и не должна превышать 0,3 для материала, предназначенного для производства упаковки твердых лекарственных форм

*Испытание Образца 2*. Для упаковочных материалов, стабилизированных оловом, предназначенных для производства упаковки водных растворов, оптическая плотность раствора *Образца 2* в области длин волн от 250 до 310 нм не должна превышать 0,2, для других материалов, предназначенных для производства упаковки водных растворов – не должна превышать 0,4.

Для упаковочных материалов, не содержащих 1-фенилэйкозан-1,3-дион (бензоилстеароилметан), предназначенных для производства упаковки для твердых лекарственных форм, оптическая плотность раствора *Образца 2* в области длин волн от 250 до 330 нм не должна превышать 1,0.

Для упаковочных материалов, содержащих 1-фенилэйкозан-1,3-дион (бензоилстеароилметан), предназначенных для производства упаковки для твердых лекарственных форм, оптическая плотность раствора *Образца 2,* разбавленного в 10 раз спиртом 96 %, в области длин волн от 250 до 330 нм не должна превышать 0,4.

**Олово.**

*Исходный раствор олова.* 81 мг стандартного образца, состоящего из смеси ди (изооктил) 2,2'-[(диоктилстаннилен) бис (тио)] диацетата и примерно 27 % три (изооктил) 2,2',2″-[(монооктилстаннилидин) трис (тио)] триацетата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в тетрагидрофуране и доводят объем раствора этим же растворителем до метки.

*Стандартный раствор олова.* 20 мл исходного раствора олова помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора до метки спиртом 96 %.

***Испытание упаковочных материалов, стабилизированных оловом****.* Не более 0,25% олова.

Помещают 0,10 мл раствора *Образца 2* в пробирку, прибавляют 0,05 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, 0,5 мл раствора калия йодида 16,6 % и 5 мл спирта 96 %, тщательно перемешивают и оставляют на 5 мин. К полученному раствору прибавляют 9 мл воды и 0,1 мл раствора натрия сульфита 0,5 % и тщательно перемешивают. Прибавляют 1,5 мл раствора дитизона 0,05%, только что разбавленного в 100 раз метиленхлоридом, встряхивают в течение 15 с и выдерживают в течение 2 мин.

Параллельно готовят раствор сравнения, используя 0,1 мл стандартного раствора олова.

Любое фиолетовое окрашивание нижнего слоя в пробирке с испытуемым раствором (*Образец 2*) должно быть менее интенсивным, чем окрашивание в пробирке с раствором сравнения. Зеленовато-синее окрашивание раствора дитизона в присутствии олова переходит в розовое.

***Испытание упаковочных материалов, не стабилизированных оловом****.* Не более 0,0025% олова.

Помещают 5,0 мл раствора *Образца 2* в пробирку, прибавляют 0,05 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и 0,5 мл раствора калия йодида 16,6 %. Тщательно перемешивают и оставляют на 5 мин. К полученному раствору прибавляют 9 мл воды и 0,1 мл раствора натрия сульфита 0,5 % и тщательно перемешивают. Если полученный раствор бесцветный, прибавляют раствор натрия сульфита 0,5 % порциями по 0,05 мл. Прибавляют 1,5 мл раствора дитизона 0,05%, только что разбавленного в 100 раз метиленхлоридом, встряхивают в течение 15 с и выдерживают в течение 2 мин.

Параллельно готовят раствор сравнения, используя 0,05 мл стандартного раствора олова.

Любое фиолетовое окрашивание нижнего слоя в пробирке с испытуемым раствором (*Образец 2)* должно быть менее интенсивным, чем окрашивание в пробирке с раствором сравнения.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. (ОФС «Тяжелые металлы», метод 2). Для определения используют 12 мл раствора *Образца 3.*

*Стандартный раствор*. Готовят, используя 10 мл стандартного раствора 1 мкг/мл свинец-иона, приготовленного из стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона разбавлением водой в 10 раз. Срок хранения 1сут.

**Цинк.** Не более 0,01 %. Испытание проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор. Образец 3* разбавляют в 10 раз водой.

*Стандартный раствор 5 мг/мл цинк-иона.* Около 3,15 г (точная навеска) цинка оксида растворяют в 15 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой до метки*.*

*Стандартный раствор 0,5 мкг/мл цинк-иона.* Раствор готовят разбавлением стандартного раствора 5 мг/мл цинк-иона 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты.

Проверяют отсутствие цинка в используемой хлористоводородной кислоте.

Величина поглощения раствора испытуемого материала при длине волны 214,0 нм не должна превышать величину поглощения стандартного раствора 0,5 мкг/мл цинк-иона.

**Сульфатная зола.** Не более 1,0 %. (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) испытуемого материала.

Для упаковочных материалов, содержащих добавку титана диоксида, добавляемую для придания материалу непрозрачности, содержание сульфатной золы не должно превышать 4,0 % .

**Барий.** Не более 0,0002%. Испытание проводят для материалов, предназначенных для производства упаковки для водных растворов, методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. Используют *Образец 3.*

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

Проверяют отсутствие бария в используемой хлористоводородной кислоте.

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

Интенсивность эмиссии раствора испытуемого материала при длине волны 455,40 нм не должна превышать интенсивность эмиссии стандартного раствора 0,1 мкг/мл барий-иона.

**Кадмий.** Не более 0,00006 %. Испытание проводят для упаковочных материалов, предназначенных для производства упаковки для водных растворов, методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. Используют *Образец 3.*

*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 раствором хлористоводородной кислоты 1 % до метки.

*Стандартный раствор 0,03мкг/мл кадмий-иона*. Раствор готовят разбавлением стандартного раствора 0,1 % кадмий-иона 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Проверяют отсутствие кадмия в используемой хлористоводородной кислоте.

Величина поглощения раствора испытуемого материала при длине волны 228,8 нм не должна превышать величину поглощения стандартного раствора 0,03 мкг/мл кадмий-иона.

**Количественное определение**

Содержание поливинилхлорида в испытуемом материале, рассчитанное по содержанию хлора, должно быть не менее 80 %.

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](javascript:try%20%7B%20openDoc('3005600E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;), определяя конечную точку потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл [0,1 М раствора серебра нитрата](javascript:try%20%7B%20openDoc('3005600E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;) соответствует 6,25 мг поливинилхлорида.