**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Упаковочные материалы ОФС**

**на основе поликарбонатов**

**для лекарственных средств Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает требования к упаковочным материалам на основе поликарбонатов, предназначенных для лекарственных средств.

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

ПРОИЗВОДСТВО

Поликарбонаты относят к классу синтетических термопластических полимеров, представляющих собой сложные полиэфиры угольной кислоты и двухатомных спиртов. Наибольшее промышленное значение имеют ароматические поликарбонаты, в первую очередь, поликарбонат на основе мономера бисфенола А, получаемого конденсацией фенола и ацетона. Синтез поликарбоната на основе бисфенола А проводят методом фосфогенирования бисфенола А в растворе хлоралканов (обычно дихлорметаном) или методом переэтерификации в расплаве диакрилкарбонатов бисфенолом А в присутствии щелочных катализаторов (натрия метилата) при температуре 150-300° С. В состав поликарбонатов могут быть введены добавки, представляющие собой термостабилизаторы, светостабилизаторы, пластификаторы, красители и др.

Методы производства поликарбонатов должны гарантировать остаточное содержание бисфенола А, используемого в синтезе полимера в качестве мономера, – не более 0,01 %.

Для поликарбонатов установлено допустимое содержание остаточных органических растворителей, используемых в процессе их производства:

- дихлорметана – не более 0,02%;

- толуола – не более 0,02%,

- суммарное содержание толуола и этилбензола – не более 0,02%,

- хлорбензола – не более 0,05%.

Поликарбонаты обладают высокой термостойкостью, уникальной ударопрочностью, химической устойчивостью, изделия из поликарбоната прозрачны.

Для производства упаковки для лекарственных средств на основе упаковочных материалов из поликарбонатов применяют все методы, используемые для переработки термопластов, в том числе, формование, литье, экструзию и др. При включении поликарбонатов в состав комбинированных упаковочных материалов при производстве упаковки для лекарственных средств может быть использована сварка.

Упаковочные материалы на основе поликарбонатов применяют для производства первичной упаковки для лекарственных средств, контурных упаковок (блистеров, стрипов), флаконов, банок, не предназначенных для лекарственных форм для парентерального применения, а также различных видов и типов вторичной упаковки.

ИСПЫТАНИЯ

**Подготовка образцов.**Образцы поликарбоната для проведения испытания могут представлять собой вырезанные из полимерного материала (пленки, пластин, листов, готовой упаковки и т.п.) кусочки необходимых размеров, или растворы и жидкости, полученные экстрагированием поликарбонатов 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 поликарбонатов различными растворителями: водой (образец 1) или кислотой (образец 2).

*Образец 1*. 25,0 г исследуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 500 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Раствору дают остыть и фильтруют через стеклянный фильтр в мерную колбу вместимостью 500 мл, объем раствора доводят водой до метки. Раствор *Образца 1* используют в течение 4 ч после приготовления.

*Образец 2.* 100 г исследуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 250 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и кипятят нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, постоянно помешивая. Раствору дают остыть и декантируют в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора до метки 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Раствор *Образца 2* используют в течение 4 ч после приготовления.

**Описание.** Поликарбонаты выпускают в виде прозрачных, бесцветных или слегка окрашенных гранул. После трансформации поликарбонаты могут представлять собой пленку, пластинки различной толщины, готовую упаковку и др.

**Подлинность.**

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

*Подготовка образца для ИК-спектрометрии.* 0,5 г испытуемого материала растворяют в 10 мл дихлорметана посредством кипячения с обратным холодильником в течение 15 мин На стеклянную пластину с натрия хлоридом наносят несколько капель полученного раствора и выпаривают растворитель в сушильном шкафу при температуре 80° С.

*2. Дифференциальная сканирующая калориметрия* (ОФС «Термический анализ», метод 2). Термограмма испытуемого образца поликарбоната должна соответствовать термограмме стандартного образца поликарбоната, а температура пика плавления, полученного от термограммы испытуемого образца не должна отличаться от температуры пика плавления стандартного образца больше, чем на 8° С.

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 в установленных для полимера условиях нагревания/охлаждения. Результаты анализа сильно зависят от количества пластификатора в испытуемом образце.

Образец поликарбоната нагревают в диапазоне от температур от –20 С до 300°С со скоростью нагревания около 10°С/мин. Незамедлительно охлаждают образец до комнатной температуры.

**Плотность**. От 1,19 до 1,20 г/см3(ОФС «Определение плотности полимерных материалов»).

**Растворимость.** Практически нерастворимы в воде, спирте, минеральных кислотах, мало растворимы в ароматических углеводородах и сложных эфирах. Неустойчивы к действию сильных оснований, хлорированных углеводородов (дихлорметану).

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

Оптическая плотность раствора *Образца 1* в области длин волн от 220 до 340 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с водой, не должна превышать 0,2.

**Кислотность или щелочность**. К 100 мл *Образца 1* прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого. Окраска раствора должна изменяться от желтой до оранжевой при прибавлении не более 1,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Остаточные органические растворители:**

**- дихлорметан**: не более 0,02 %;

**- толуол:** не более 0,02 %;

- **сумма толуола и этилбензола**: не более 0,02 %;

- **хлорбензол**: не более 0,05 %.

Испытание проводят методом газовой хроматографии (парофазный анализ) (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый образец.*1,0 г испытуемого материала помещают во флакон для хроматографирования вместимостью 20 мл, прибавляют 10 мл диметилформамида, закрывают флакон пробкой и обрабатывают ультразвуком в течение 4 ч. Охлаждают до комнатной температуры.

*Контрольный раствор испытуемого образца*. Готовят аналогичным образом.

*Исходный стандартный раствор остаточных органических растворителей.* 500 мг дихлорметана, 500 мг толуола, 500 мг этилбензола и 1250 мг хлорбензола (точные навески) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в диметилформамиде и доводят объем раствора до метки тем же растворителем.

*Стандартный раствор**остаточных органических растворителей (500 мг/л дихлорметана, 500 мг/л толуола, 500 мг/л этилбензола, хлорбензола – 1250 мг/л).* 5 мл исходного стандартного раствора остаточных органических растворителей помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и объем раствора доводят до метки диметилформамидом.

*Растворы сравнения.*В шесть мерных колб вместимостью 100 мл помещают 0, 2, 3, 4, 5 и 6 мл стандартного раствора остаточных органических растворителей*.* Объем раствора в каждой колбе доводят диметилформамидом до метки. Полученные таким образом шесть растворов (контрольный раствор сравнения и растворы сравнения А 1-А 5) содержат соответственно по 0; 10; 15; 20; 25 и 30 мг/л дихлорметана, толуола и этилбензола и по 0; 25; 37,5; 50; 62,5 и 75 мг/л хлорбензола.

По 10 мл каждого из шести растворов сравнения помещают во флаконы для хроматографирования вместимостью 10 мл и закрывают флаконы пробками.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | нержавеющая сталь, 30 м × 0,32 мм, неподвижная фаза 100% связанный и сшитый полиэтиленгликоль*,* толщина пленки 0,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии ; |
| Скорость потока | постоянное давление при 10 psi |
| Объём пробы | 1 мкл, с разделением |
| Температура уравновешивания | 115° ; |
| Время уравновешивания | 60 мин; |
| Температура линии интерфейса шприца | 120° С; |
| Время ввода газовой пробы | 0,1 мин. |
| Давление газа-носителя | 20 psi |

Программа градиента

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °С |
| Колонка | 20 | 50 |
|  | 6 °/мин | 50–165  |
|  | 20 | 165 |
| Инжектор |  | 140 |
| Детектор |  | 250 |

Контрольный раствор сравнения вводят дважды в хроматографическую систему. Затем хроматографируют раствор сравнения А 3 – вводят пять раз, при этом из каждого флакона автосэмплера берется одна проба.

*Пригодность хроматографической системы:*

- относительное стандартное отклонение % площадей пиков, полученных от вводимых объемов, должно составлять не более 5 %.

После промывки хроматографической системы контрольным раствором сравнения, вводят по одному разу каждый из пяти растворов сравнения А 1-А 5. Строят линейную калибровочную кривую площадей передней части пика, полученных для растворов сравнения в зависимости от концентраций их анализируемых веществ. Коэффициент корреляции (*r*), полученный для наиболее соответствующей линии линейной регрессии, должен составлять не менее 0,99.

Промывают систему контрольным раствором сравнения и хроматографируют испытуемый образец, в том числе контрольный раствор испытуемого образца, проводят не более шести введений испытуемого образца.

Промывают систему контрольным раствором сравнения и снова вводят по одному разу каждый из пяти растворов сравнения А 1-А 5 для калибровки задней части пика.

Строят линейную калибровочную кривую площадей пика, полученных для растворов сравнения в зависимости от концентраций их анализируемого вещества (передняя и задняя части пика). Коэффициент корреляции (*r*), полученный для наиболее соответствующей линии линейной регрессии, должен составлять не менее 0,99. Рассчитывают количество каждого анализируемого вещества в растворе испытуемого образца, наложив площадь пика, полученного для раствора испытуемого образца, на калибровочную кривую. Рассчитывают количество каждого анализируемого вещества в испытуемом материале путём умножения результата на коэффициент 10 и деления полученного числа на массу испытуемого материала в граммах, получая результат в мкг/г.

Анализируемое вещество (мкг/г) = [анализируемое вещество в растворе испытуемого образца (мг/л) × 10]/масса испытуемого материала (г). Затем определяют содержание остаточных органических растворителей в испытуемом образце поликарбоната в %.

**Бисфенол А.** Является не добавкой к поликарбонатам, а остаточным мономером. Не более 0,01 %. Испытание проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый образец*. 1,0 г испытуемого материала помещают в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл дихлорметана, нагревают при 35° С в течение 1 ч в колбе с обратным холодильником для растворения испытуемого материала. Охлаждают раствор до комнатной температуры. При непрерывном помешивании понемногу прибавляют 75 мл спирта. Помещают в холодильник на 2 ч для охлаждения полученного раствора. Фильтруют охлажденный раствор через стеклянный фильтр. Круглодонную колбу и фильтр дважды промывают 15 мл метанола, присоединяя промывные воды к фильтрату. Выпаривают фильтрат досуха в вакууме при 45 °С. Остаток растворяют в 5 мл дихлорметана. Прибавляют 0,5 мл этого раствора и 0,5 мл N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамида во флакон вместимостью 1,5 мл, флакон сразу же закрывают. Закрытый флакон нагревают при 40 °С в течение 2 ч, затем охлаждают до комнатной температуры.

*Контрольный раствор испытуемого образца* готовят аналогичным образом.

*Исходный стандартный раствор 100 мг/л бисфенола А.* 20,0 мг (точная навеска) стандартного образца бисфенола А помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в дихлорметане и доводят этим же растворителем до метки.

*Растворы сравнения.* В шесть мерных колб вместимостью 100 мл помещают 0; 5; 10; 20; 30 и 40 мл исходного стандартного раствора 100 мг/л бисфенола А. Объем раствора в каждой колбе доводят дихлорметаном до метки. Полученные таким образом 6 растворов (контрольный раствор сравнения и растворы сравнения Б 1-Б 5) содержат соответственно 0; 5; 10; 20; 30 и 40 мг/л бисфенола А. В шесть флаконов для хроматографирования вместимостью 1,5 мл прибавляют 0,5 мл по одному раствору сравнения и по 0,5 мл N,O-бис(триметилсилил) трифторацетамида, флаконы сразу же закрывают. Закрытые флаконы нагревают при 40 °С в течение 2 ч, затем охлаждают до комнатной температуры.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | нержавеющая сталь, 25 м × 0,25 мм, неподвижная фаза покрыта 100% диметилполисилоксаном, фаза G38*,* толщина пленки 0,25 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии ; |
| Скорость потока | постоянное давление при 13 psi; |
| Объём пробы | 2 мкл, с разделением |

 Температура

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 |
| Инжектор | 140 |
| Детектор | 300 |

Контрольный раствор сравнения вводят трижды в хроматографическую систему. Затем хроматографируют раствор сравнения Б  – вводят пять раз.

*Пригодность хроматографической системы:*

- относительное стандартное отклонение % площадей пиков, полученных от вводимых объемов, должно составлять не более 5 %.

После промывки хроматографической системы контрольным раствором сравнения, вводят по одному разу каждый из пяти растворов сравнения Б 1-Б 5. Строят линейную калибровочную кривую площадей передней части пика, полученных для растворов сравнения в зависимости от их концентрации бисфенола А. Коэффициент корреляции (*r*), полученный для наиболее соответствующей линии линейной регрессии, должен составлять не менее 0,98.

Промывают систему контрольным раствором сравнения и хроматографируют испытуемый образец, в том числе контрольный раствор испытуемого образца, проводят не более шести введений испытуемого образца.

Промывают систему контрольным раствором сравнения и снова вводят по одному разу каждый из пяти раствор сравнения Б 1 -Б 5 для калибровки задней части пика.

Строят линейную калибровочную кривую площадей пика, полученных для растворов сравнения в зависимости от содержания бисфенола А (передняя и задняя части пика). Коэффициент корреляции (*r*), полученный для наиболее соответствующей линии линейной регрессии, должен составлять не менее 0,99. Рассчитывают количество бисфенола А в испытуемом образце, наложив площадь пика, полученного для испытуемого образца, на калибровочную кривую. Рассчитывают содержание бисфенола А в испытуемом материале путём умножения результата на коэффициент 5 и деления на массу испытуемого материала в граммах, получая результат в мкг/г. Затем определяют содержание бисфенола А в испытуемом образце поликарбоната в %.

Бисфенол А (мкг/г) = [бисфенол А в испытуемом образце (мг/л) × 5]/масса испытуемого материала (г).

**Экстрагируемые металлы: мышьяк, кадмий, свинец, ртуть, кобальт, никель, ванадий**. Не более 0,000001%, если иное не указано в фармакопейной статье и/или нормативной документации на исследуемый материал.

*Испытуемый раствор*. *Образец  2* (экстрагирование кислотой).

Проводят определение металлов, экстрагируемых из упаковочного материала на основе поликарбонатов, используя приборы и методы, указанные в ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия», ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия», ОФС «Масс-спектрометрия», ОФС «Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой» и др.