**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Упаковочные материалы и упаковка ОФС**

**на основе полиэтилентерефталатов**

**для лекарственных средств Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает требования к упаковочным материалам и упаковке на основе полиэтилентерефталатов, предназначенных для лекарственных средств не парентерального применения.

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

Упаковочные материалы на основе полиэтилентерефталатов используют для производства первичной упаковки (бутылок, флаконов и др.) для лекарственных препаратов, представляющих собой жидкие лекарственные формы, предназначенные для приема внутрь, для производства полиэтилентерефталатной пленки, компонентов упаковки для лекарственных средств.

Полиэтилентерефталаты-гомополимеры получают полимеризацией этиленгликоля с терефталевой кислотой или диметилтерефталатом. Полимеризацию проводят при контролируемых условиях нагревания и под вакуумом, с помощью катализаторов и стабилизаторов.

Полиэтилентерефталаты-сополимеры в своем составе, кроме основных указанных веществ, могут содержать изофталевую кислоту (не более 0,0003 %), 1,4-бис (гидроксиметил) циклогексан (циклогексан-1,4-диметанол) (не более 0,0005 %), диметилизофталат, диэтиленгликоль.

Полиэтилентерефталат-гликоль получают с использование тех же основных веществ, что и гомополимер, но содержание 1,4-бис (гидроксиметил) циклогексана (циклогексан-1,4-диметанола), в отличии от сополимера, увеличено и может быть от 0,0015 до 0,0034 %.

Упаковочный материал на основе полиэтилентерефталатов может содержать не более 0,5 % кремния диоксида или силикатов. Красящие вещества могут быть включены в состав полиэтилентерефталатов, если изучено, что они не мигрируют в содержимое упаковки.

Упаковочные материалы для лекарственных средств на основе полиэтилентерефталатов, как правило, не содержат пластификаторов, технологических добавок, антиоксидантов.

Процесс производства полиэтилентерефталатов должен быть валидирован для демонстрации того, что содержание остаточного ацетальдегида в производимом упаковочном материале, например, гранулах, не превышает 0,001 %.

ИСПЫТАНИЯ УПАКОВОЧНОГО МАТЕРИАЛА

**Подготовка образцов.**Образцы полиэтилентерефталата 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 полиэтилентерефталатов 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 полиэтилентерефталатов различными растворителями: водой (образец 1), спиртом (образец 2), кислотой (образец 3), щелочью(образец 4).

*Образец 1*.10,0 г исследуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 200 мл воды и нагревают при 50° C в течение 5 ч. Раствору дают остыть и декантируют. Раствор образца 1 используют в течение 4 ч после приготовления.

*Образец 2.* 10 г исследуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 100 мл спирта 96 % нагревают при 50° C в течение 5 ч. Раствору дают остыть и декантируют. Раствор образца 2 используют в течение 4 ч после приготовления.

*Образец 3.* 20 г исследуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 50 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и нагревают при 50° С в течение 5 ч. Раствору дают остыть и декантируют. Раствор образца 3 используют в течение 4 ч после приготовления.

*Образец 4.* 20 г исследуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 50 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и нагревают при 50° С в течение 5 ч. Раствору дают остыть и декантируют. Раствор образца 4 используют в течение 4 ч после приготовления.

**Описание.** Полимер полиэтилентерефталат выпускают в виде прозрачных (полиэтилентерефталат-гликоль) или непрозрачных (полиэтилентерефталат) гранул. После трансформации полиэтилентерефталат может представлять собой пленку, пластинки различной толщины, готовую упаковку и др.

**Подлинность.**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца полиэтилентерефталата, снятый в области от 3800 до 650 см-1, должен соответствовать спектру стандартного образца полиэтилентерефталата (спектру материала, выбранного для типового образца) и иметь максимумы при следующих волновых числах: 1725 см-1 , 1410 см-1, 1265 см-1, 1120 см-1,1100 см-1,1020 см-1, 875 см-1 , 725 см-1 .

*Подготовка образца для ИК-спектрометрии.* 0,05 г испытуемого материала растворяют в 2 мл 1,1,1,3,3,3-гексафторопропан-2-ола. На стеклянную пластину, помещенную на водяную баню в вытяжном шкафу, наносят несколько капель раствора, чтобы получить пленку размером примерно 15х15 мм. Растворитель выпаривают, пленку удаляют, используя струю воды и скребок. Высушивают пленку в сушильном шкафу при температуре 100-105° С в течение 1-2 ч.

2. *Спектрофотометрия*. (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения подготовленного образца полиэтилентерефталата для спектрофотометрии в области длин волн от 210 нм до 330 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 240 нм.

*Подготовка образца для спектрофотометрии.* 0,10 г исследуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой и прибавляют 25 мл раствора калия гидроксида 20 % в спирте 50 %. Кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Охлаждают и доводят до 100 мл водой, при необходимости фильтруют. 1,0 мл фильтрата разводят до 100 мл водой.

*3. Дифференциальная сканирующая калориметрия* (ОФС «Термический анализ», метод 2). Термограмма испытуемого образца полиэтилентерефталата должна соответствовать термограмме стандартного образца полиэтилентерефталата, а температура пика плавления, полученная от термограммы испытуемого образца не должна отличаться от температуры стандартного образца больше, чем на 4° С для полиэтилентерефталата и на больше , чем на 6° С для полиэтилентерефталата-гликоль.

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.

Образец полиэтилентерефталата нагревают в диапазоне от комнатной температуры до 280°С со скоростью около 20°С/мин. Выдерживают при 280°С в течение 1 мин. Быстро охлаждают до комнатной температуры и повторно нагревают до 280°С со скоростью около 5°С/мин.

Образец полиэтилентерефталата-гликоль нагревают в диапазоне от комнатной температуры до 120°С со скоростью около 20°С/мин. Выдерживают при 120°С в течение 1 мин. Быстро охлаждают до комнатной температуры и повторно нагревают до 120°С со скоростью 10°С/мин.

**Плотность**. Полиэтилентерефталат – от 1,38 до 1,42 г/см3; полиэтилентерефталат-гликоль – 1,27 г/см3 (ОФС «Определение плотности полимерных материалов»).

**Растворимость.** Практически нерастворим в воде, спирте и метиленхлориде. Под действием сильных оснований подвергается гидролизу.

**Прозрачность раствора.** *Образец 2* должен быть прозрачным. (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** *Образец 2* должен быть бесцветным. (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

*Испытание Образца 1***.** Оптическая плотность *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.

Оптическая плотность *Образца 1* из окрашенного (цветного) полиэтилентерефталата в области длин волн от 400 до 800 нм не должна превышать 0,05.

*Испытание Образца 2*. Оптическая плотность *Образца 2* в области длин волн от 400 до 800 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с водой, не должна превышать 0,05.

**Кислотность или щелочность**. К 50 мл *Образца 1* прибавляют 0,15 мл раствора бромфенолового синего. Окраска раствора должна изменяться от желтой к синей при прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. К 50 мл *Образца 1* прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого. Окраска раствора должна изменяться от желтой до оранжевой при прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Восстанавливающие вещества.** 20,0 мл *Образца 1* помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 100 мл, прибавляют 2 мл 0,5 М раствора серной кислоты 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 1 % раствора крахмала.

Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл воды вместо 20 мл *Образца 1.*

Разность между израсходованным объемом 0,01 М раствора натрия тиосульфата при титровании контрольного и испытуемого раствора не должна превышать 0,5 мл.

**Вещества, растворимые в диоксане.** Не более 3 %.

2 г исследуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 20 мл диоксана и нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. 10 мл раствора выпаривают досуха на водяной бане и высушивают остаток при 100-105° C. Масса остатка должна быть не более 30 мг.

**Алюминий.** Не более 0,0001%. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС«Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. *Образец 3.*

*Стандартный раствор.* Готовят разбавлением стандартного раствора 200 мкг/мл алюминий-иона (ОФС «Алюминий») 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

*Длина волны*: измеряют интенсивность эмиссии алюминия при длине волны 396,15 нм, регулируя спектральный фон на уровне 396,25 нм.

Проверяют отсутствие алюминия в используемой хлористоводородной кислоте.

**Сурьма.** Не более 0,0001%. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС«Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. *Образец 4.*

*Стандартный раствор100 мкг/мл сурьмы-иона.* Около 0,274 г (точная навеска) сурьмы калия тартрата помещают в мерную колбу на 1000 мл, растворяют в 500 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем прозрачного раствора водой до метки*.*

*Стандартные растворы.* Готовят разбавлением стандартного раствора 100 мкг/мл сурьмы-иона 0,01 М раствором натрия гидроксида.

*Длина волны*: измеряют интенсивность эмиссии сурьмы при длине волны 231,15 нм или 217,58 нм, регулируя спектральный фон на уровне 231, 05 нм.

**Барий.** Не более 0,0001%. Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. *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.

*Стандартные растворы 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.

**Кобальт.** Не более 0,0001%. Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. *Образец 3*.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл кобальт-иона.* Около 0,494 г (точная навеска) кобальта нитрата Co(NO3)2·6H2O помещают в мерную колбу на 1000 мл, растворяют в 500 мл 1 М раствора азотной кислоты и доводят объем раствора водой до метки*.*

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

*Длина волны*: определение проводят, измеряя интенсивность эмиссии кобальта при длине волны 228,62 нм, регулируя спектральный фон на уровне 228,50 нм.

Проверяют отсутствие кобальта в используемой хлористоводородной кислоте.

**Германий.** Не более 0,0001%. Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. *Образец 4*.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл германий-иона.* Около 0,307 г (точная навеска) аммония гексафторгерманиата (NH4)2GeF6 помещают в мерную колбу на 1000 мл и разводят раствором фтористоводородной кислоты 0,01 %, доводят объем прозрачного раствора водой до метки*.*

*Стандартные растворы германий-иона.* Растворы готовят разбавлением стандартного раствора 100 мкг/мл германий-иона 0,01 М раствором натрия гидроксида.

*Длина волны*: определение проводят, измеряя интенсивность эмиссии германия при длине волны 206,87 нм или 265,12 нм, регулируя спектральный фон на уровне 206, 75 нм.

**Марганец.** Не более 0,0001%. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС«Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. *Образец 3.*

*Стандартный раствор 100 мкг/мл марганец-иона.* Около 0,308 г (точная навеска) марганца сульфата MnSO4·H2O помещают в мерную колбу на 1000 мл, растворяют в 500 мл 1 М раствора азотной кислоты и доводят объем раствора водой до метки*.*

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

*Длина волны*: измеряют интенсивность эмиссии марганца при длине волны 257,61 нм, регулируя спектральный фон на уровне 257,50 нм.

Проверяют отсутствие марганца в используемой хлористоводородной кислоте.

**Титан.** Не более 0,0001%. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС«Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. *Образец 3.*

*Стандартный раствор 100 мкг/мл титан-иона.* Около 0,100 г (точная навеска) титана растворяют, при необходимости нагревая, в 100 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, разведенной водой до объема 150 мл, после охлаждения доводят объем раствора водой до 1000 мл*.*

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

*Длина волны*: измеряют интенсивность эмиссии титана при длине волны 323, 45 нм или 334,94 нм, регулируя спектральный фон на уровне 323,35 нм.

Проверяют отсутствие титана в используемой хлористоводородной кислоте.

**Цинк.** Не более 0,0001%. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС«Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. *Образец 3.*

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

Раствор разводят водой в 10 раз непосредственного перед использованием.

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

*Длина волны*: измеряют интенсивность эмиссии цинка при длине волны 213,86 нм, регулируя спектральный фон на уровне 213,75 нм.

Проверяют отсутствие цинка в используемой хлористоводородной кислоте.

**Сульфатная зола.** Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) испытуемого материала.

ИСПЫТАНИЯ УПАКОВКИ

Готовую упаковку (систему упаковки) из полиэтилентерефталатов подвергают испытаниям по показателям, указанным для упаковочных материалов на основе полиэтилентерефталатов и дополнительно по показателям «Общее количество терефталоильных компонентов» и «Этиленгликоль».

**Подготовка образцов*.*** Достаточное количество упаковок (систем упаковок) из полиэтилентерефталата и полиэтилентерефталата-гликоль заполняют соответствующими экстрагентами на 90 % от их номинального объема, чтобы получить не менее 30 мл образца для испытаний. Заполняют экстрагентами такое же количество аналогичных упаковок из стекла, используемых в качестве контрольных растворов. Полимерные и стеклянные упаковки герметично закрывают с помощью, например, алюминиевой фольги, и закрывают укупорочными средствами. Выдерживают упаковки с испытуемыми и контрольными растворами при 49° С в течение 10 дней. Затем хранят при комнатной температуре. Испытуемые образцы в другие емкости (упаковки) не переносят.

*Образец 5.* Экстрагент для полиэтилентерефталата – спирт50 %, для полиэтилентерефталата-гликоль – спирт 25 %

*Образец 6.* Экстрагент – *п*-гептан.

*Образец 7.* Экстраген – вода.

**Общее количество терефталоильных компонентов.** Не более 0,0001 % от общего количества терефталоильных компонентов. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытание 1***.** Оптическая плотность *Образцов 5*, экстрагированных спиртом 50 % (для полиэтилентерефталата) или спиртом 25 % (для полиэтилентерефталата-гликоль) в области длины волны с максимумом поглощения примерно 244 нм, в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с соответствующим контрольным образцом из стеклянной упаковки, не должна превышать 0,150.

*Испытание 2***.** Оптическая плотность *Образцов 6*, экстрагированных *п*-гептаном (для полиэтилентерефталата и полиэтилентерефталата-гликоль) в области длины волны с максимумом поглощения примерно 240 нм, в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с соответствующим контрольным образцом раствора из стеклянной упаковки, не должна превышать 0,150.

**Этиленгликоль.** Не более 0,0001 %. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Стандартный раствор 1 мкг/мл этиленгликоля.* Точную навеску этиленгликоля растворяют в рассчитанном объеме воды для получения стандартного раствора этиленгликоля 1 мкг/мл.

*Испытуемые растворы.* Используют *Образцы 7,* экстрагированные водой (для полиэтилентерефталата и полиэтилентерефталата-гликоль).

Испытание рекомендуется проводить под вытяжкой. В три мерные колбы вместимостью 10 мл помещают: в первую – 1 мл стандартного раствора1 мкг/мл этиленгликоля, во вторую – 1 мл испытуемого раствора, в третью – 1 мл контрольного раствора из стеклянной упаковки с водой. В каждую из трех колб прибавляют по 100 мкл раствора йодной кислоты 1,25 %, перемешивают, вращая колбы, оставляют на 60 мин. В каждую колбу добавляют по 1,0 мл раствора натрия гидросульфита 1 %, перемешивают. В каждую колбу добавляют по 100 мкл раствора хромотроповой кислоты натриевой соли 0,1 % в серной кислоте концентрированной, перемешивают. Осторожно, не допуская сильного вспенивания, в каждую колбу добавляют по 6 мл серной кислоты концентрированной, перемешивают и дают остыть до комнатной температуры. Каждый из трех растворов осторожно доводят серной кислотой разбавленной до метки и перемешивают. Разбавление серной кислоты приводит к существенному нагреву смеси, раствор может вскипеть.

Определяют оптическую плотность стандартного и испытуемого растворов.

Оптическая плотность *Образцов 7*, экстрагированных водой (для полиэтилентерефталата и полиэтилентерефталата-гликоль) в области длины волны с максимумом поглощения примерно 575 нм, в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с соответствующим контрольным образцом из стеклянной упаковки, не должна превышать оптическую плотность стандартного раствора.

*Примечание*.

1.Все растворы следует анализировать в течение 1 часа после добавления раствора хромотроповой кислоты натриевой соли 0,1 % в серной кислоте концентрированной.

2. Приготовление серной кислоты разбавленной.

К 50 мл воды медленно, при постоянном перемешивании, прибавляют 50 мл серной кислоты концентрированной, дают остыть до комнатной температуры.