**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Упаковочные материалы ОФС**

**на основе полиамида 6**

**для лекарственных средств Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает требования к упаковочным материалам на основе полиамида 6, 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

Полиамиды являются одним из самых обширных классов синтетических полимерных материалов, имеющих многочисленное количество модификаций в зависимости от метода получения и строения основного полимера, от характера специальных добавок и др.

Полиамиды относят к классу термопластических полимеров, содержащих амидную группу. В составе мономеров полиамидов присутствует амидная связь и метиленовые группы, повторяющиеся от 2 до 10 раз. Наибольшее применение для производства упаковочного материала для лекарственных средств находит полиамид 6 (химическая формула [-NH-(CH2)5-CO-]*n*), относящийся к группе алифатических кристаллизующихся гомополимеров, состоящий из мономеров, содержащих шесть атомов углерода, поэтому цифра 6 указана в названии полимера.

Полиамид 6 производят методом гидролитической полимеризации капролактама (лактама - аминокапроновой кислоты). В состав полиамида 6 могут быть введены добавки, представляющие собой пластификаторы, красители и др.

Метод производства полиамида 6 должен гарантировать остаточное содержание капролактама, используемого в синтезе полимера в качестве мономера, в конечном продукте, – не более 1 %.

Полиамид 6 обладает высокой прочностью, эластичностью, химической устойчивостью к воздействию щелочей, разбавленных кислот, спирта, масел; изделия из полиамида 6 гипоаллергенны, прозрачны. Вместе с тем, полиамид 6 является гидрофильным полимером и может поглощать от 2,5 до 3,5% влаги из атмосферы окружающей среды.

Для производства упаковочного материала используют, как правило, полиамидные пленки, получаемые из расплавов или растворов полиамида 6 методами экструзии или полива. В составе комбинированного упаковочного материала многослойные пленки, состоящие из пленок полиамидных ориентированных, а также пленок других полимерных материалов (например, полиэтилена, полипропилена, полиэтилентерефталата и др.), используют для производства первичных упаковок (блистеров, стрипов, саше) и различных типов и видов вторичной упаковки.

ИСПЫТАНИЯ

**Подготовка образцов.**Образцы полиамида 6 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 полиамида 6 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 полиамида 6 различными растворителями: водой (образец 1), кислотой (образец 2), фенолом (образец 3). Для полиамида 6 не применяют экстракцию органическими растворителями - толуолом, спиртом, тетрагидрофураном.

*Образец 1*. 25,0 г исследуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 500 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Раствору дают остыть до температуры окружающей среды 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 стеклянной пробкой, прибавляют 250 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и кипятят 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 раствором хлористоводородной кислоты. Раствор *Образца 2* используют в течение 4 ч после приготовления.

*Образец 3.* 1 г исследуемого материала помещают в колбу, прибавляют 50 мл жидкого фенола, нагревают при 50 °С в течение 4 ч при постоянном перемешивании.

Параллельно готовят контрольный раствор *Образца 3.*

**Описание.** Полиамид 6 выпускают в виде порошка, гранул. После трансформации полиамид 6 может 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 полиамида 6 (спектру материала, выбранного для типового образца).

*Подготовка образца поликарбоната 6 для ИК-спектрометрии.* Готовят пленку для горячего пресса или 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 значительно зависят от количества пластификатора в испытуемом образце.

Образец полиамида 6 нагревают от температуры комнатной до 500°С со скоростью нагревания около 20°С/мин. Незамедлительно охлаждают образец до комнатной температуры.

**Плотность**. От 1,084 до 1,235 г/см3(ОФС «Определение плотности полимерных материалов»).

**Растворимость.** Нерастворим в воде, спирте, разведенных кислотах, щелочах, маслах. Растворим в концентрированных минеральных кислотах, фторированных спиртах, муравьиной и уксусной кислотах, фенолах

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

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 0,25.

**Кислотность или щелочность**. К 100 мл *Образца 1* прибавляют 0,15 мл раствора бромфенолового синего. Окраска раствора должна изменяться на синюю при прибавлении не более 1,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. К 100 мл *Образца 1* прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого. Окраска раствора должна изменяться от желтой до оранжевой при прибавлении не более 4,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Активность свободного основания.** Испытание проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде (ОФС «Кислотно-основное титрование в неводных средах»), определяя точку эквивалентности потенциометрическим методом (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

50 мл *Образца 3* титруют титрованным раствором хлорной кислоты в феноле, определяя точку эквивалентности потенциометрическим методом.

Параллельно проводят контрольный опыт, используя 50 мл контрольного раствора Образца 3.

Разность между объемом титрованного раствора, израсходованного на контрольный и испытуемый раствор, не должна превышать 0,4 мл.

*Приготовление титрованного раствора хлорной кислоты в феноле.* Приблизительно 0,72 г (0,710-0,7250 г) хлорной кислоты растворяют в 50 мл фенола, полученного в виде вязкой жидкости.

**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 полиамида 6, 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.

**Капролактам.** Не более 1,0 %. Испытание проводят методом газовой хроматографии (парофазный анализ) (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый образец.*1,0 г испытуемого материала помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в безводной муравьиной кислоте и доводят до метки тем же растворителем.

*Исходный стандартный раствор капролактама 2500 мг/л.* 125 мг стандартного образца капролактама (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворяют в безводной муравьиной кислоте и доводят до метки тем же растворителем.

*Растворы сравнения.*В шесть мерных колб вместимостью 20 мл помещают 0, 2, 4, 6, 8 и 10 мл исходного стандартного раствора капролактама 2500 мг/л. Объем раствора в каждой колбе доводят безводной муравьиной кислотой до метки. Полученные таким образом шесть растворов (контрольный раствор сравнения и растворы сравнения А 1-А 5) содержат соответственно по 0; 250; 500; 750; 1000 и 1250 мг/л капролактама.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | нержавеющая сталь, 0.25 мм × 0,25 мкм, неподвижная фаза - полиэтиленгликоля соединение терефталевой кислоты. |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии ; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин |
| Объём пробы | 1 мкл, коэффициент деления потока 3:1 |

Программа градиента

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °С |
| Колонка | 2 | 160 |
|  | 5 °/мин | 160–210 |
|  | 10 | 210 |
| Инжектор |  | 250 |
| Детектор |  | 250 |

Контрольный раствор сравнения вводят трижды в хроматографическую систему. Затем хроматографируют раствор сравнения А 4 – вводят пять раз.

*Пригодность хроматографической системы:*

- относительное стандартное отклонение % площадей пиков, полученных от вводимых объемов, должно составлять не более 5 %. Коэффициент симметрии пика капролактама, полученный от третьего вводимого объема, должен быть между 0,8 и 1,3.

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 пика, полученных для растворов сравнения в зависимости от их концентраций капролактама (передняя часть пика). Коэффициент корреляции (*r*), полученный для наиболее соответствующей линии линейной регрессии, должен составлять не менее 0,99.

Промывают систему контрольным раствором сравнения один раз и хроматографируют испытуемый образец, проводят шесть 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 пиков, полученных для растворов сравнения в зависимости от концентраций капролактама. Коэффициент корреляции (*r*), полученный для наиболее соответствующей линии линейной регрессии, должен составлять не менее 0,99.

Рассчитывают количество капролактама в растворе испытуемого образца, наложив площадь пика, полученного для раствора испытуемого образца, на калибровочную кривую. Рассчитывают количество капролактама в испытуемом образце путем умножения результата на коэффициент 10 и деления продукта на массу испытуемого образца в граммах, получая результат по весу в %.