**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Упаковочные материалы ОФС**

**на основе полиэтиленвинилацетатов**

**для лекарственных средств Вводится впервые**

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

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

Полиэтиленвинилацетаты, используемые в производстве упаковки для лекарственных средств, получают сополимеризацией смеси этилена и мономера винилацетата. От содержания винилацетата зависят механические свойства сополимера, а так же тип полимера, то есть является полимер термопластом или эластомером.

При высоком содержании винилацетата полимер приобретает устойчивость к маслам, растворителям, озону, высокой температуре. Упаковочный материал на основе полиэтиленвинилацетатов используют, как правило, для производства первичной упаковки для лекарственных средств, применяемых для полного парентерального питания (содержащих белковые, жировые, углеводные компоненты питания, витамины, макро- и микроэлементы и т.п.), представляющих собой флаконы, бутылки, пакеты, а также некоторые детали упаковки для полного парентерального питания, например соединительные трубки.

Содержание винилацетата в упаковочном материале на основе полиэтиленвинилацетатов для производства упаковки, используемой для лекарственных средств для полного парентерального питания, должно быть определенное количество, но не более 25 %, в упаковочном материале для производства первичной упаковки и не более 30 % для производства трубок для лекарственных препаратов для полного парентерального питания.

Для придания упаковке, предназначенной для лекарственных средств, необходимых химических, физических, механических свойств и обеспечения возможности использовать полимерный материал по назначению, в полимер вводят некоторое количество добавок. Перечень и содержание применяемых для полиэтиленвинилацетатов добавок регламентируется.

Полиэтиленвинилацетаты могут содержать не более трех следующих антиоксидантов: бутилгидрокситолуола – не более 0,125 %, содержание других нижеперечисленных добавок должно быть не более 0,2 %:

- пентаэритритил тетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил) пропионат];

- октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат;

- трис [2,4-ди-трет-бутилфенилфенил]фосфит;

- 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензен-триил) трисметилен]трифенол.

Количество каждой из следующих добавок должно быть не более 0,5%: олеамид, эрукамид, кальция стеарат или цинка стеарат или смесь обоих компонентов, кальция карбонат или калия гидроксид, а также не более 0,2 % кремния диоксида коллоидного.

Упаковочные материалы на основе полиэтиленвинилацетатов, предназначенные для упаковки лекарственных средств, подлежащих стерилизации, должны обеспечивать возможность стерилизации произведенной упаковки в соответствии с требованиями и методами, указанными в ОФС «Стерилизация».

ИСПЫТАНИЯ

**Подготовка образцов.**Образцы полиэтиленвинилацетата 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 полиэтиленвинилацетата 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 полиэтиленвинилацетата различными растворителями: толуолом (образец 1), водой (образец 2), кислотой (образец 3).

*Образец 1*. 2,0 г испытуемого материала помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 80 мл толуола и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 90 мин. Охлаждают до температуры 60°С и прибавляют, при постоянном перемешивании, 120 мл метанола. Полученный раствор фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Оборудование») в мерную колбу объемом 250 мл. Промывают колбу для экстрагирования и фильтр 25 мл смеси толуол-метанол (40:60, об/об), прибавляют промывную жидкость к фильтрату в мерную колбу и доводят объем раствора до 250 мл той же смесью растворителей.

*Образец 2*. 25 г испытуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 500 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения полученный раствор декантируют и оставляют часть раствора для испытания по показателям «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора», а оставшуюся часть раствора фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Оборудование»). Раствор *Образца 2* используют в течение 4 ч после приготовления.

*Образец 3*. 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 дл метки 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Раствор *Образца 3* используют в течение 4 ч после приготовления.

**Описание.** Полиэтиленвинилацетаты выпускают в виде порошка, гранул. После трансформации полиэтиленвинилацетаты могут представлять собой, полупрозрачные пластинки, листы различной толщины, пленку, готовую упаковку.

**Подлинность.**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца полиэтиленвинилацетата, снятый в области от 3800 до 650 см-1, должен соответствовать спектру стандартного образца полиэтиленвинилацетата, выбранного для производства упаковки лекарственных средств, и иметь максимумы при следующих волновых числах: (допустимое отклонение ±5 см-1): 2920-2850 см-1, 1740 см-1,1240 см-1 , 1020 см-1, 720 см-1 и 610 см-1.

*Подготовка образца для ИК-спектрометрии.* К 0,25 г испытуемого материала полиэтиленвинилацетата прибавляют 10 мл толуола и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Несколько капель полученного раствора помещают на предметное стекло с натрия хлоридом или на диск с калия бромидом и выпаривают растворитель в сушильном шкафу при температуре 80°С.

Если испытуемый материал представляет собой пластинку или пленку, то идентификация может быть выполнена непосредственно на отрезанном кусочке подходящего размера.

*2. Дифференциальная сканирующая калориметрия* (ОФС «Термический анализ», метод 2). Термограмма испытуемого образца полиэтиленвинилацетата должна соответствовать термограмме стандартного образца полиэтиленвинилацетата, а температура пика плавления, полученного от термограммы испытуемого образца не должна отличаться от температуры пика плавления стандартного образца больше, чем на 6° 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 полиэтиленвинилацетата нагревают в диапазоне от температур от –50 С до 120°С со скоростью нагревания около 10°С/мин. Незамедлительно охлаждают образец до комнатной температуры.

**Плотность**. 0,931 г/см3(ОФС «Определение плотности полимерных материалов»).

**Растворимость.** Практически нерастворимы в воде, спирте безводном, гексане, метаноле, растворимы в горячих ароматических углеводородах.

При сжигании пламя окрашивается в синий цвет.

Температура размягчения полиэтиленвинилацетатов изменяется в зависимости от содержания винилацетата; она снижается от приблизительно температуры размягчения около 100 °С для испытуемого материала, содержащего нескольких процентов винилацетата, до температуры размягчения около 70°С для материала, содержащего 30 % винилацетата.

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

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

**Светопоглощающие примеси.** Оптическая плотность *Образца 2* 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. (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

**Восстанавливающие вещества.** 20,0 мл *Образца 2* помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 100 мл, прибавляют 1 мл раствора серной кислоты 16 % 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 20,0 мл *Образца 2.*

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

Амиды и стеариновая кислота. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Испытуемый раствор.*100 мл *Образца 1* выпаривают досуха под вакуумом при температуре 45°С. Остаток растворяют в 2мл метиленхлорида подкисленного.

*Стандартный раствор А. 2*0,0 мг стандартного образца стеариновой кислоты растворяют в 10 мл метиленхлорида.

*Стандартный раствор Б. 4*0,0 мг стандартного образца олеамида растворяют в 20 мл метиленхлорида.

*Стандартный раствор В. 4*0,0 мг стандартного образца эрукамида растворяют в 20 мл метиленхлорида.

*Пластинка:* ТСХ пластинки со слоем силикагеля GF254 (2пластины).

*А.Подвижная фаза:* спирт безводный, триметилпентан (25:75,об/об).

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и стандартного раствора А.

*Хроматографирование:* расстояние, пройденное подвижной фазой от линии старта должно быть не менее 10 см; высушивание – на воздухе.

*Детектирование*: опрыскивают раствором дихлорфенолиндофенола натриевой соли в спирте безводном 0,2 % и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120 С в течение нескольких минут для усиления интенсивности пятен.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее добавке «стеариновая кислота», должно быть идентично ему по расположению, но не быть более интенсивным, чем соответствующее пятно на хроматограмме стандартного раствора  А.

*Б. Подвижная фаза А:* гексан.

*Подвижная фаза В:* метанол, метиленхлорид (5:95,об/об).

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и стандартных растворов  Б и В.

*Хроматографирование: ра*сстояние, пройденное подвижной фазой А от линии старта должно быть не менее 13 см; высушивание – на воздухе.

*Хроматографирование В: ра*сстояние, пройденное подвижной фазой В от линии старта должно быть не менее 10 см; высушивание – на воздухе.

*Детектирование*: опрыскивают раствором фосфорномолибденовой кислоты в спирте безводном 4 % и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120 С до появления пятен.

На хроматограмме испытуемого раствора пятна, соответствующие добавкам олеамид или эрукамид, должны быть идентичны по расположению и не более интенсивны, чем соответствующие пятна на хроматограммах стандартных растворов Б и В.

**Фенольные антиоксиданты.** Высокоэффективная жидкостная хроматография. (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Смесь растворителей*: ацетонитрил, тетрагидрофуран (50:50,об/об).

*Испытуемый раствор 1.* 50 мл *Образца 1* выпаривают досуха под вакуумом при температуре 45 °С. Остаток растворяют в 5,0 мл смеси растворителей.

*Испытуемый раствор 2.* 50 мл *Образца 1* выпаривают досуха под вакуумом при температуре 45 °С. Остаток растворяют в 5,0 мл метиленхлорида.

*Стандартный раствор Г* 25,0 мг стандартного образца бутилгидрокситолуола, 40,0 мг стандартного образца 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилен)] трифенола, 40,0 мг стандартного образца пентаэритритил тетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионата] и 40,0 мг стандартного образца октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионата растворяют в 10 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

*Стандартный раствор Д. 4*0,0 мг стандартного образца образца октадецил 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионата и 40,0 мг трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфита растворяют в 10 мл метиленхлорида. 2,0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом до объема 50,0 мл.

*Условия хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм нержавеющая сталь; неподвижная фаза - силикагель октадецилсилильный для хроматографии, размер частиц 5 мкм;  |
| Подвижная фаза |  | вода для хроматографии:тетрагидрофуран: ацетонитрил (10:30:60 об/об/об); |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл; |

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора 1 и стандартного раствора Г.

*Пригодность хроматографической системы*:

- *разрешение*: не менее 2,0 между пиками добавок пентаэритритил тетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионата] и 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил) трисметилен)] трифенола на хроматограмме стандартного раствора Г.;

- количество теоретических тарелок 6 не менее 2500, рассчитывается для пика, соответствующего добавке бутилгидрокситолуола.

На хроматограмме испытуемого раствора 1 должны появиться только основные пики, соответствующие пикам на хроматограмме стандартного раствора  Г со временем удерживания более 2 мин;

- на хроматограмме испытуемого раствора 1 площади пиков не должны превышать площади соответствующих пиков на хроматограмме стандартного раствора Г, исключая последний пик на хроматограмме стандартного раствора Г.

Если на хроматограмме испытуемого раствора 1 появляется пик с таким же временем удерживания, как у последнего пика антиоксиданта на хроматограмме стандартного раствора  Г, выполняют испытание, как описано выше, но со следующими изменениями.

*Подвижная фаза*: вода, 2-пропанол, метанол (5:45:50,об/об/об).

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора 2, и стандартного раствора Д.

*Пригодность хроматографической системы*:стандартный раствор Д:

- *разрешение*: не менее 2,0 между пиками добавок октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионата и трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфита.

На хроматограмме испытуемого раствора 2 должны появляться только основные пики, соответствующие пикам на хроматограмме стандартного раствора  Д со временем удерживания более 3 мин;

- на хроматограмме испытуемого раствора 2 площади пиков не должны превышать площадей соответствующих пиков на хроматограмме стандартного раствора  Д.

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

*Испытуемый раствор*. *Образец  3* (экстрагирование кислотой).

Проводят определение металлов, экстрагируемых из упаковочного материала на основе полиэтиленвинилацетатов, 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.

**Сульфатная зола.** Не более 1,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 5,0 г (точная навеска) испытуемого материала.

**Количественное определение.**

*Винилацетат*. Не более 25 % для упаковочного материала на основе полиэтиленвинилацетата для производства упаковки для лекарственных средств для полного парентерального питания. Не более 30% для упаковочного материала на основе полиэтиленвинилацетата, используемого для производства трубок для системы упаковки для полного парентерального питания.

От 0,250 г до 1,000 г (точная навеска) испытуемого материала, в зависимости от содержания винилацетата в сополимере, помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 300 мл с магнитной мешалкой. Прибавляют 40 мл ксилола и кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 4 час. Охлаждают при непрерывном перемешивании до начала образования осадка и медленно прибавляют 25,0 мл 1 М раствора калия гидроксида спиртового. Снова кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 3 ч. Охлаждают при постоянном перемешивании, промывают холодильник 50 мл воды и прибавляют в колбу30,0 мл 0,05 М раствора серной кислоты.

Содержимое колбы переносят в лабораторный стакан вместимостью 400 мл. Колбу ополаскивают двумя порциями по 50 мл раствора натрия сульфата безводного 20 % и тремя порциями по 20 мл воды и прибавляют смывы в тот же лабораторный стакан. Титруют избыток серной кислоты 0,1 М раствором натрия гидроксида, определяя конечную точку потенциометрическим методом (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора серной кислоты соответствует 8,609 мг винилацетата.