**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Добавки к полимерным материалам для фармацевтического применения** |  | **ОФС.1.1.2.0005** |
|  |  | **Вводится впервые**  |

|  |
| --- |
|  |

Добавки (наполнители) вводят в полимерные материалы с целью придания необходимых химических, физических, механических свойств упаковочному материалу, готовой упаковке или элементам упаковки для лекарственных средств. Специальные добавки оказывают влияние на следующие характеристики полимерных материалов: прочность, эластичность, устойчивость к воздействию агрессивных факторов окружающей среды, а также позволяют оптимизировать протекание производственных процессов и способствуют формированию необходимой конфигурации упаковки.

Вещества, присутствующие в готовом упаковочном материале или упаковке, которые не были добавлены в процессе производства с целью модификации свойств продукта, являются примесями, представляют собой продукты реакции и разложения и должны быть нормированы.

В зависимости от химического состава, добавки к полимерным материалам различаются на монокомпонентные, полимерные или смешанные.

По функциональным свойствам добавки к полимерным упаковочным материалам представляют собой антиоксиданты, стабилизаторы, пластификаторы, смазывающие вещества, антиблокирующие вещества, красители, модификаторы ударной прочности, антистатики, антиадгезивы и другие. Антиоксиданты предотвращают или замедляют окислительные процессы в полимерном материале при производстве, использовании и хранении упаковки; в установленных случаях защищают полимерный материал от воздействия агрессивных сред. Пластификаторы придают эластичность материалу, облегчают обработку, повышают устойчивость упаковки к воздействию низких температур. Модификаторы ударной прочности обеспечивают компенсацию внешней нагрузки на полимер. Смазывающие вещества применяются для снижения липкости, предотвращения прилипания полимеров к рабочим поверхностям оборудования. Антиблокирующие вещества (антиблокинги) препятствуют слипанию поверхностей при производстве полимерных пленок. Минеральные наполнители применяют для снижения усадки, остаточных напряжений и склонности к растрескиванию, а также повышения прочностных характеристик полимеров.

Выбор добавки с необходимыми функциональными свойствами зависит от назначения полимерного материала. Антиоксиданты, антиблокирующие добавки, модификаторы, пластификаторы могут быть добавлены, например, в упаковочный материал, предназначенный для лекарственных препаратов для парентерального, офтальмологического применения, а антистатики и антиадгезивы используют только в составе полимеров для упаковки, предназначенной для лекарственных препаратов для приёма внутрь или наружного применения.

С учетом параметров безопасности при использовании в фармацевтической практике, должны быть установлены допустимые нормы для контроля, идентификации или квалификации каждой добавки и, в случае присутствия в конечном упаковочном материале или готовой упаковке, её примесей. Необходимо учитывать максимально возможное неблагоприятное воздействие добавок и их примесей при вымывании, выщелачивании их в содержимое упаковки с лекарственным средством, а также воздействие образовавшегося продукта загрязнения.

Полимерный упаковочный материал должен содержать не более установленного минимального количества добавок в самой низкой эффективной концентрации для предполагаемого использования и для обеспечения стабильности и качества конечного упаковочного материала, готовой упаковки или элемента упаковки.

Перечень и количественное содержание добавок, вводимых в полимерные материалы, регламентируется в зависимости от вида упаковочного материала и классификационных признаков лекарственной формы лекарственного препарата. Нормативные требования к содержанию некоторых добавок в упаковочных материалах на основе отдельных полимеров (полиэтилена, полипропилена, поливинилхлорида, полиэтилентерефталата и др.), а также методы и методики их определения, указаны в соответствующих общих фармакопейных статьях.

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

**Перечень добавок**

Приведена информация по наименованиям и формулам веществ, используемых в виде добавок к полимерным упаковочным материалам.

Наименование соединения, применяемого в виде добавки, приведено в соответствии с правилами IUPAC. Синоним, выделенный полужирным шрифтом, соответствует названию добавки, используемому в текстах общих фармакопейных статей на упаковочные материалы на основе полимеров. Также приведен синоним вещества в соответствии с правилами номенклатуры химических соединений Химической реферативной службы (CAS). Иногда добавку к полимерным материалам указывают согласно порядковому номеру, например, добавка 01.

|  |
| --- |
| ***Добавка 01.*** [117-81-7]. C24H38O4. |
|  |
| Бис[(2*RS*)-2-этилгексил](бензол-1,2-дикарбоксилат). |
| Синонимы: | -**ди(2-этилгексил)фталат;** |
|  | - бис-2-этилгексиловый эфир 1,2-бензолдикарбоновой кислоты; |
|  | - DEHP. |
| ***Добавка 02.*** [136-53-8]. C16H30O4Zn. |
| Бис[(2RS)-2-этилгексаноат] цинка. |
|  |
| Синонимы: | -**цинка октаноат;** |
|  | - гексановая кислота, 2-этил, соль цинка (2:1); |
|  | - 2-этилкапроат цинка. |
| ***Добавка 03.*** [05518-18-3]/[00110-30-5]. |
| *N,N*'-(этан-1,2-диил)диалканамид (с *n* и *m* =14 или 16). |
| Image not available |
| Синонимы: | -***N,N*'-диацилэтилендиамины;** |
|  | - *N, N*'-диацилэтилендиамин (в данном контексте ацил означает, в частности, пальмитоил и стеароил). |
| ***Добавка 04.*** [8013-07-8]. |
| Эпоксидированное соевое масло. |
| ***Добавка 05.*** [8016-11-3]. |
| Эпоксидированное льняное масло. |
| ***Добавка 06.*** [57455-37-5] (TSCA) / [101357-30-6] (EINECS)/Пигмент синий 29 (CI 77007). |
| Ультрамарин синий. |
| ***Добавка 07***. [128-37-0]. C15H24O. |
| 2,6-ди(*трет-*бутил)-4-метилфенол. |
| Image not available |
| Синонимы: | - **бутилгидрокситолуол,** |
|  | - фенол, 2,6-бис(1,1-диметилэтил)-4 метил-; |
|  | - 2,6-бис(1,1-диметилэтил)-4-метилфенол. |
| ***Добавка 08***. C50H66O8. [32509-66-3]. |
|  Image not available |
| (Этан-1,2-диил)бис[3,3-бис(3-*трет-*бутил-4-гидроксифенил)бутаноат]. |
| Синонимы: | -**этилен-бис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат];** |
|  | - бензолпропановая кислота, 3-(1,1-диметилэтил)-β-[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4-гидрокси-β-метил-, 1,1′-(1,2-этандиил) сложный эфир; |
|  | - этилен-бис [3,3-бис(3-*трет-*бутил-4-гидроксифенил) бутират]. |
| ***Добавка 09***. [6683-19-8]. C73H108O12. |
| {2,2-бис[({3-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенил]пропаноил}окси)метил]пропан-1,3-диил}бис{3-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенил]пропаноат}. |
| Image not available |
| Синонимы: | **-пентаэритритил тетракис[3-(3,5-ди- *трет-* бутил-4-гидроксифенил)пропионат];** |
|  | - бензолпропановая кислота, 3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидрокси-, 1,1'-[2,2-бис[[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1-оксопропокси]метил]-1,3-пропандиил] эфир; |
|  | - 2,2-бис[[[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]пропаноил]окси]метил]пропан-1,3-диил 3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]пропионат, |
|  | - 2,2-бис(гидроксиметил)пропан-1,3-диол тетракис[3-(3,5-ди- *трет-* бутил-4-гидроксифенил)пропионат]. |
| ***Добавка 10***. [1709-70-2]. C54H78O3. |
| 4,4′,4″-[(2,4,6-триметилбензол-1,3,5-триил)трис(метилен)]трис(2,6-ди-*трет-*бутилфенол). |
| Image not available |
| Синонимы: | -**2,2',2",6,6',6"-гексa- *трет* - бутил-4,4',4"-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилен]трифенола;** |
|  | - фенол, 4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трис(метилен)]трис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-; |
|  | - 1,3,5-трис[3,5-ди- *трет-* бутил-4-гидроксибензил]-2,4,6-триметилбензол. |
| ***Добавка 11***. [2082-79-3]. C35 H62 O3. |
| Октадецил{3-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенил]пропаноат}. |
| Image not available |
| Cинонимы: | - **октадецил-3-(3,5-ди- *трет-* бутил-4-гидроксифенил)пропионат;** |
|  | - бензолпропановой кислоты, 3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидрокси-, октадецилового эфира. |
| ***Добавка 12***. [31570-04-4]. C42H63O3P. |
| Трис[2,4-ди(*трет*-бутил)фенил]фосфит. |
| Image not available |
| Синонимы: | - **трис(2,4-ди- *трет-* бутилфенил) фосфит;** |
|  | - фенол, 2,4-бис (1,1-диметилэтил)-, 1,1′,1′′ - фосфит; |
|  | - 2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенил, фосфит. |
| ***Добавка 13.*** [27676-62-6]. C48H69N3O6. |
| 1,3,5-трис{[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенил]метил}-1,3,5-триазаин-2,4,6(1*Н*,3*Н*,5*Н*)-трион. |
| Image not available |
| Синонимы: | - **1,3,5-трис(3,5-ди - *трет* - бутил-4-гидроксибензил)-*с* -триазин-2,4,6- (1*Н*,3*Н*,5*Н*)-трион;** |
|  | - 1,3,5-триазин-2,4,6(*1Н*, *3Н*, *5Н*)-трион, 1,3,5-трис[[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]метил]-. |
| ***Добавка 14.*** [3806-34-6]. C41H82O6P2. |
| 3,9-бис (октадецилоксите) -2,4,8,10-тетраокс-3,9-дифосфаспиро [5,5] ундекан. |
| Image not available |
| Синонимы: | - **2,2'-бис(октадецилокси)-5,5'-спироби[1,3,2-диоксафосфинан];** |
|  | - 2,4,8,10-тетраокса-3,9-дифосфаспиро[5.5]ундекан, 3,9-бис(октадецилокси). |
| ***Добавка 15.*** [2500-88-1]. С36Н74S2. |
| (Oктадецилдисульфанил) октадекан. |
| Image not available |
| Cинонимы: | - **диоктадецилдисульфид;** |
|  | - октадекан, 1,1'-дитио-. |
| ***Добавка 16.*** [123-28-4]. С30Н58О4С. |
| Дидодецил(3,3'-сульфандиилдипропаноат). |
| Image not available |
| Cинонимы: | - **дидодецил 3,3'-тиодипропионат,** |
|  | - пропановая кислота, 3,3'-тиобис-, 1,1'-дидодециловый эфир, |
|  | - лаурилтиодипропионат. |
| ***Добавка 17.*** [693-36-7]. C42H82O4S. |
| Диоктадецил(3,3'-сульфандиилдипропаноат). |
| Image not available |
| Cинонимы: | - **диоктадецил 3,3'-тиодипропионат,** |
|  | - пропановая кислота, 3,3'-тиобис-, 1,1'-диоктадециловый эфир, |
|  | - стеарил тиодипропионат. |
| ***Добавка 18.*** [119345-01-6]. |
| Смесь 7 продуктов, соответствующих продукту реакции ди- *трет-* бутилфосфонита с трихлоридом фосфора, продуктов реакции с 1,1'-бифенилом и 2,4-ди- *трет-* бутилфенолом. |
| *Image not available* |
| *компонент I.* |
| тетракис[2,4-ди(*терт*-бутил)фенил]([1,1′-бифенил]-4,4′-диил)бис(фосфонит) |
| Image not available |
| *компонент II.* |
| тетракис[2,4-ди(*трет-*бутил)фенил]([1,1'-бифенил]-3,4′-диил)бис(фосфонит) |
| Image not available |
| *компонент III*. |
| тетракис[2,4-ди(*трет-*бутил)фенил]([1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(фосфонит) |
| Image not available |
| *компонент IV*. |
| бис[2,4-ди(*трет-*бутил)фенил]([1,1'-бифенил]-4-ил)фосфонит |
| Image not available |
| *компонент V.*  |
| трис[2,4-ди(*трет-*бутил)фенил]фосфит |
| Image not available |
| *компонент VI.*  |
| бис[2,4-ди(*трет-*бутил)фенил]4'-[бис(2,4-ди(*трет-*бутил)фенокси)фосфанил]([1,1'-бифенил]-4-ил) фосфонат |
| Image not available |
| *компонент VII*Р-ОН: 2,4-ди(*трет*- бутил)фенол |
| ***Добавка 19.*** [57-11-4]. C18H36O2. |
| Октадекановая кислота. |
| Image not available |
| Cинонимы: | - **стеариновая кислота.** |
| ***Добавка 20.*** [301-02-01]. C18H35NO. |
| (9 *Z* ) -октадек-9-енамид. |
| Image not available |
| Cинонимы: | - **олеамид;** |
|  | - 9-октадеценамид, (9 *Z* )-; |
|  | - 9- *цис-* олеамид. |
| ***Добавка 21.*** [112-84-5]. C22H43NO. |
| (13 *Z* ) -докос-13-енамид. |
| Image not available |
| Cинонимы: | - **эрукамид;** |
|  | - 13-докозенамид, (13 *Z* ) 13-докозенамид, (13 *Z* ); |
|  | -13- *цис-* докосенамид. |
| ***Добавка 22.*** [65447-77-0]. |
| Сополимер диметилбутандиоата и 1- (2-гидроксиэтил) -2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ола. |
| Image not available |
| Cинонимы: | - **сополимер диметилсукцината и (4-гидрокси-2,2,6,6-****тетраметилпиперидин-1-ил) этанола;** |
|  | - бутандиовая кислота, 1,4-диметиловый эфир, полимер с 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинэтанолом. |
| ***Добавка 23.*** |
| Cмесь компонента I и около 27 процентов компонента II. |
| *компонент I.* [26401-97-8]*.* |
| Бис[(2 *RS* )-2-этилгексил][(диоктилстаннантриил)бис(сульфандиил)]диацетат. |
|  |
| Cинонимы: | - **ди(изооктил) 2,2'-[(диоктилстаннилен)бис(тио)]диацетат;** |
|  | - уксусная кислота, 2,2'-[(диоктилстаннилен)бис(тио)]бис-, 1,1'-диизооктиловый эфир. |
| *компонент II.* [26401-86-5]. |
| Трис [(2 *RS* ) -2-этилгексил] [(октилстаннантриил) трис(сульфандиил)] триацетат. |
|  |
| Cинонимы: | - **три(изооктил) 2,2',2''-[(монооктилстаннилидин)трис(тио)]триацетат;** |
|  | - уксусная кислота, 2,2′,2′′-[(октилстаннилидин)трис(тио)]трис-,1,1′,1′′-триизооктиловый эфир. |
| ***Добавка 24.*** [166412-78-8]. С26Н48О4. |
| Смесь изомеров конституционных диизононил (1 *£* , 2 *Ξ* ) циклогексан-1,2-дикарбоксилат. |
|  |
| Cинонимы: | - **циклогексан 1,2-дикарбоновая кислота, диизонониловый эфир;** |
|  | - 1,2-циклогександикарбоновая кислота, 1,2-диизонониловый эфир. |
| ***Добавка 25.*** [82469-79-2]. C28H50O8. |
| Тригексил 2- (бутаноилокси) пропан-1,2,3-трикарбоксилат. |
| Image not available |
| Cинонимы: | - **бутирил три- *н* - гексил цитрат;** |
|  | -1,2,3-пропантрикарбоновая кислота, 2-(1-оксобутокси)-,1,2,3-тригексиловый эфир. |
| ***Добавка 26.*** [3319-31-1]. C33H54O6. |
| Трис [(2 *RS* ) -2-этилгексил] бензол-1,2,4-трикарбоксилат. |
|  |
| Cинонимы: | - **трис(2-этилгексил) тримеллитат;** |
|  | - 1,2,4-бензентрикарбоновая кислота, 1,2,4-трис(2-этилгексил) эфиртрикарбоксилат. |
| ***Добавка 27.*** [6422-86-2]. C24H38O4. |
| Бис [(2 *RS* ) -2-этилгексил] бензол-1,4-дикарбоксилат. |
|  |
| Cинонимы: | - **бис(2-этилгексил) терефталат;** |
|  | - 1,4-бензолдикарбоновая кислота; |
|  | - 1,4-бис(2-этилгексил) сложный эфир. |