**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Определение паропроницаемости упаковки из полимерных материалов для лекарственных препаратов для приёма внутрь** |  | **ОФС.1.1.2.0008** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Для определения паропроницаемости систем упаковки из полимерных материалов, предназначенной для лекарственных препаратов для приёма внутрь в виде твёрдых и жидких лекарственных форм, применяют методы с использованием осушителя (метод 1) и с использованием воды (метод 2).

Упаковочные материалы на основе полимеров, как правило, обладают свойством проницаемости, т.е. возможностью прохождения газа или жидкости через их непористую стенку. Проницаемость полученных систем упаковки из полимерных материалов различается по количеству (объёму) проникающих газов и/или паров жидкостей, а также по времени их проникновения через барьерные стенки упаковки. Проникающий газ по своему составу различается в зависимости от свойств полимерного упаковочного материала, так как некоторые полимеры более проницаемы, например, для кислорода воздуха, другие ‒ для паров воды, жидкостей и т.п.

Таким образом, проницаемость полимерных материалов определяет различие функциональных (барьерных, защитных, сохранение содержимого и др.) свойств систем упаковки, полученных на их основе, оказывая значительное влияние на стабильность лекарственного средства, помещённого в такую систему упаковки.

Для оценки проницаемости (или непроницаемости) систем упаковки из полимерных материалов для лекарственных средств при фармацевтической разработке и изучении стабильности лекарственных средств могут быть проведены испытания функциональных свойств упаковки.

Частным случаем проницаемости системы упаковки из полимерных материалов является паропроницаемость, то есть её способность пропускать водяной пар через непористые стенки. Проникновение водяных паров через систему упаковки из полимерных материалов, которое может происходить при обращении лекарственного средства (хранении, транспортировании, реализации, применении и т.д.), приводит к несоответствию количественного содержания действующих веществ лекарственного препарата, появлению продуктов разложения и других признаков нестабильности лекарственного средства.

Оценка паропроницаемости систем упаковки из полимерных материалов методами, приведёнными в настоящей общей фармакопейной статье, не заменяет требования по изучению стабильности лекарственных препаратов в виде твёрдых и жидких лекарственных форм в испытуемых системах упаковки, указанные в ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств».

Общие требования к системам упаковки из полимерных материалов для лекарственных средств, а также определения и термины, используемые в настоящей общей фармакопейной статье, приведены в ОФС «Упаковка лекарственных средств», ОФС «Упаковка и укупорочные средства из полимерных материалов для фармацевтического применения».

**Термины и определения**

Паропроницаемость системы упаковки характеризуют по скорости проницаемости водяного пара через её барьерные стенки.

*Скорость проницаемости водяного пара системы упаковки* ‒ это количество водяного пара, проникающего в течение установленного времени при равновесном состоянии через испытуемую единицу системы упаковки при заданных параметрах температуры и относительной влажности.

На основании полученных значений скорости проницаемости водяного пара оценивают влагозащитные свойства различных систем упаковки и полученные данные используют при выборе системы упаковки с необходимыми параметрами паропроницаемости, или параметрами непроницаемости для водяного пара, для конкретного состава лекарственного препарата, выпускаемого в виде твёрдой или жидкой лекарственной формы для приёма внутрь.

Испытуемым образцом многодозовой системы упаковки является флакон, бутылка, банка и т.п., или все ячейки многодозовой контурной ячейковой упаковки. Испытуемым образцом однодозовой контурной ячейковой упаковки является одна ячейка.

Единица измерения скорости проницаемости водяного пара системы многодозовой упаковки: мг/24 ч/испытуемый образец. Для многодозовой упаковки в виде флакона, бутылки, банки вместо испытуемого образца в расчётах может быть использован объём упаковки в литрах, в этом случае единица измерения: мг/24 ч/л.

Единица измерения скорости проницаемости водяного пара системы однодозовой контурной ячейковой упаковки: мг/24 ч/ячейка. Аналогичная единица измерения может быть использована и для многодозовой контурной ячейковой упаковки с учётом количества ячеек в упаковке.

Методы определения скорости проницаемости водяного пара в системах упаковки из полимерных материалов предполагают проведение гравиметрических измерений. Для взвешивания используют аналитические весы, имеющие метрологические характеристики, позволяющие измерять небольшие различия массы в разных временных точках, погрешность взвешивания весов должна быть, как правило, не более ±0,0001 г.

*Осушители (влагопоглотители).* В качестве осушителей при проведении испытания используют кальция хлорид безводный, молекулярные сита, силикагель, которые должны соответствовать установленным требованиям по содержанию влаги. Перед использованием осушители предварительно высушивают.

Примечание 1 – Применяемые методы определения скорости проницаемости водяного пара предполагают скорее не классификацию упаковки, а присвоение системам упаковки определённого значения паропроницаемости, чтобы различать системы упаковки с разной непроницаемостью для влаги с целью дальнейшего их надлежащего использования.Принято, если при проведении испытания запечатанной (запаянной) контурной ячейковой упаковки в условиях температуры от 38 до 42 °С и относительной влажности от 70 до 80 %, скорость проницаемости водяного пара:

- выше 1 мг/24 ч/ячейка, то это контурная ячейковая упаковка с низкой непроницаемостью водяного пара;

- ниже 1 мг/24 ч/ячейка, но выше 0,01 мг/24 ч/ячейка, то это контурная ячейковая упаковка с высокой непроницаемостью водяного пара;

- ниже 0,01 мг/24 ч/ячейка, то это контурная ячейковая упаковка с ультравысокой непроницаемостью водяного пара.

При проведении испытания любым методом и по любой методике вместе с рассчитанными результатами скорости проницаемости водяного пара описывают испытуемую систему упаковки (с указанием используемого полимерного материала, формы, размера, цвета упаковки и всех её элементов ‒ средств укупорки, герметизирующих и элементов контроля первого вскрытия и т.п.) для дальнейшего выбора упаковки с необходимыми влагозащитными свойствами, а также для сравнения систем упаковки по паропроницаемости и возможности выбора эквивалентных по скорости проницаемости водяного пара систем упаковки.

**Метод 1**

Определение скорости проницаемости водяного пара системы упаковки из полимерного материала методом с использованием осушителя основано на измерении увеличения массы осушителя, находящегося внутри испытуемой системы упаковки, помещенной в климатическую камеру, которая обеспечивает температуру от 38 до 42 °С и относительную влажность от 70 до 80 % в течение установленного периода времени.

***Методика 1***

Предназначена для многодозовых систем упаковки, представляющих собой флаконы, банки и т.п.

Испытание проводят с использованием 15 образцов испытуемой системы упаковки. Каждую из 15 многодозовых упаковок заполняют на две трети от номинального объёма осушающим веществом, как правило, кальция хлорида безводным, и как можно быстрее укупоривают средством укупорки, выбранным для испытуемой системы упаковки, включая герметизирующие элементы и/или элементы контроля первого вскрытия, если это предусмотрено. Наполнение ёмкостей необходимо проводить в условиях как можно более низкой относительной влажности, но не выше 50 %. Если средство укупорки закручивается, то его закручивают с приложением крутящего момента, зависящего от диаметра средства укупорки, указанного в таблице 1.

Таблица 1 ‒ Усилие, прикладываемое к закручивающемуся средству укупорки системы упаковки

| Диаметр средства укупорки, мм | Рекомендуемый крутящий момент, Н·м  | Диаметр средства укупорки, мм | Рекомендуемый крутящий момент, Н·м |
| --- | --- | --- | --- |
| 8 | 0,56 | 48 | 2,15–3,39 |
| 10 | 0,68 | 53 | 2,37–4,07 |
| 13 | 0,90 | 58 | 2,60–4,52 |
| 15 | 0,56–1,02 | 63 | 2,82–4,86 |
| 18 | 0,79–1,13 | 66 | 2,94–5,08 |
| 20 | 0,90–1,36 | 70 | 3,16–5,65 |
| 22 | 1,02–1,58 | 83 | 3,62–7,35 |
| 24 | 1,13–2,03 | 86 | 4,52–7,35 |
| 28 | 1,36–2,37 | 89 | 4,52–7,91 |
| 30 | 1,47–2,60 | 100 | 5,09–7,91 |
| 33 | 1,69–2,82 | 110 | 5,09–7,91 |
| 38 | 1,92–2,94 | 120 | 6,22–10,74 |
| 43 | 1,92–3,05 | 132 | 6,78–10,74 |

Если в системе укупорки используют герметизирующий или защитный элемент в виде мембраны, необходимо убедиться, что мембрана надлежащим образом запечатала упаковку. Образцы маркируют без использования этикеток. Если нужна большая прецизионность результатов измерений, дополнительно включают испытание системы упаковки только с запечатанной мембраной, т.е. без закрывания, закручивания средством укупорки.

Каждый образец взвешивают в условиях температуры и относительной влажности окружающей среды (среда взвешивания), регистрируют массу в во временной точке 0. Не позднее чем через 1 ч после взвешивания испытуемые образцы системы упаковки помещают в климатическую камеру, имеющую температуру от 38 до 42 °С и относительную влажность воздуха от 70 до 80 %, выдерживают в течение установленного срока, взвешивают образцы системы упаковки с интервалом от 6 до 8 сут, те, через 7, 14, 21, 28 и 35 дней, получают для расчёта 5 результатов взвешивания системы упаковки в равновесном состоянии, которое достигается в течение первой недели; показание во временной точке 0 для расчета не используют. Перед каждым взвешиванием образцы системы упаковки выдерживают в течение около 30 мин при температуре и относительной влажности среды взвешивания. При проведении испытания время нахождения образцов системы упаковки вне климатической камеры должно быть не более 2 ч. Результаты взвешивания фиксируют для проведения дальнейшего расчёта.

***Методика 2***

Предназначена для контурных ячейковых упаковок (блистеров) с высокой и ультравысокой непроницаемостью водяного пара.

Испытание проводят с использованием 10 образцов упаковок, в каждой из которых должно быть минимум 10 ячеек. Если упаковка имеет меньше 10 ячеек или упаковка однодозовая, то для испытания скрепляют несколько упаковок, чтобы получить испытуемую единицу, по меньшей мере, с 10 ячейками. Это нужно, чтобы прибавка в массе в каждой временной точке была достаточной. Ячейки заполняют предварительно высушенным осушителем, как правило, представляющим собой молекулярные сита, и запечатывают полимерным материалом или фольгой на соответствующем оборудовании. Осушитель должен заполнить всю ячейку. Общий вес осушителя должен быть достаточным для того, чтобы избежать полного пропитывания его влагой до завершения испытания. Ячейки упаковки заполняют, по возможности, в условиях как можно более низкой относительной влажности, но не выше 50 %. Осушители до запечатывания ячеек не должны находиться в условиях относительной влажности помещения для взвешивания более 30 мин. Образцы маркируют, не используя этикетки. Необходимо учитывать, что скрепление нескольких упаковок влияет на потоки воздуха при нахождении в климатической камере, а значит, повысит вариабельность данных.

Каждый образец системы упаковки взвешивают в условиях температуры и относительной влажности окружающей среды (среда взвешивания) во временной точке 0 и не позднее, чем через 1 ч после взвешивания все образцы помещают в климатическую камеру для проведения испытания, в которой поддерживается температура от 38 до 42 °С и относительную влажность воздуха от 70 до 80 %. Образцы выдерживают в указанных условиях в течение определённого времени, взвешивая их с интервалом в 7 сут±1 ч на 7, 14, 21, 28 и 35 день для получения 5 результатов взвешивания системы упаковки в равновесном состоянии, которое достигается в течение первой недели. Перед каждым взвешиванием образцы системы упаковки выдерживают в течение от 25 до 35 мин при температуре и относительной влажности среды взвешивания. При проведении испытания время нахождения образцов системы упаковки вне климатической камеры должно быть не более 2 ч. Результаты взвешивания фиксируют для дальнейшего расчёта.

Примечание 2. – При испытании контурных ячейковых упаковок с ультравысокой непроницаемостью водяного пара для получения более точного результата рекомендуется формировать испытуемый образец в виде упаковки с числом ячеек более 10, но не более 30. Также может быть использован альтернативный подход, когда в два-три раза удлиняют интервалы между взвешиваниями для того, чтобы масса каждого испытуемого образца успевала увеличиваться минимум на 6 мг.

***Методика 3***

Предназначена для контурных ячейковых упаковок (блистеров) с низкой непроницаемостью водяного пара.

Образцы подготавливают так же, как описано в методике 2, взвешивают и в течение часа после взвешивания помещают в климатическую камеру для проведения испытания, обеспечивающую температуру от 38 до 42 °С и относительную влажность воздуха от 70 до 80 %. В указанных условиях осушитель в упаковке с низкой непроницаемостью водяного пара быстро пропитывается влагой. Поэтому образцы не взвешивают пять раз, как в методике 2, а взвешивают спустя двое суток, т.е. через 47-49 ч, используя для расчёта результаты двух взвешиваний ‒ первоначальное во временной точке 0 по истечении двух суток.

Примечание 3 – Количество упаковок для испытания по методикам 2 и 3 зависит от паропроницаемости материала, из которого они изготовлены, размера ячейки упаковки и чувствительности используемых весов. Рекомендуют, чтобы прибавка в массе при каждом взвешивании была в 20 раз выше чувствительности весов, а чувствительность в три раза выше прецизионности, т.е. минимальная прибавка в массе за один промежуток времени, как правило, должна быть минимум в 60 раз больше прецизионности весов.

***Обработка результатов***

Устанавливают линейную регрессию зависимости массы образцов от времени для данных во всех временных точках, которые, как правило, образуют прямую линию. Регрессионный анализ проводят для каждой испытуемой единицы, используют уравнение регрессии, при этом данные во временной точке 0 при аппроксимации линии регрессии методик 1 и 2 обычно не используют. Наклон линии регрессии – это скорость проницаемости водяного пара для каждой испытуемой единицы.

Для методики 1 ‒ это скорость проницаемости водяного пара для соответствующей многодозовой системы упаковки.

Для методики 2 скорость проницаемости водяного пара вычисляют или для каждой упаковки (многодозовой, однодозовой) или для каждой ячейки многодозовой контурной ячейковой упаковки путем деления наклона линии регрессии на количество ячеек в каждой испытуемой единице.

Для методики 3 вычисляют прирост массы каждой из 10 испытуемых единиц с нулевого по второй день. Скорость проницаемости водяного пара для каждой ячейки контурной ячейковой упаковки вычисляют путем деления прироста массы за двое суток на количество ячеек в каждой испытуемой единице и количество суток (двое). При испытании упаковок с низкой непроницаемостью водяного пара прирост массы испытуемых образцов спустя два дня криволинеен, что характерно для приближения к насыщенности осушителя влагой, поэтому проводить пять взвешиваний в течение 2 дней нецелесообразно, это, скорее всего, приведёт к увеличению вариабельности данных.

*Уравнение регрессии:*

*W=I+MT,*

*Расчёт:*

*Наклон (M)* = $\frac{\sum\_{i=1}^{N}[(Wi-\overbar{W})\left(Ti-\overbar{T}\right)]}{\sum\_{i=1}^{N}(Ti-\overbar{T})²}$

*Пересечение* $ \left(I\right)=\overbar{W}- M\overbar{T}$,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *W* | ‒ | измеренная масса, мг; |
|  | *I* | ‒ | точка пересечения линии регрессии с вертикальной осью; |
|  | *M* | ‒ | наклон линии регрессии, перехват линии регрессии;  |
|  | *T* | ‒ | точка времени; |
|  | *N* | ‒ | количество точек данных, каждая из которых состоит из времени и массы; |
|  | $$\overbar{W}$$ | ‒ | среднее значение общей массы, мг; |
|  | $$\overbar{T}$$ | ‒ | среднее значение временных точек; |

Выражение:

$$\sum\_{i=1}^{N}[(Wi-\overbar{W})\left(Ti-\overbar{T}\right)]$$

равняется сумме перекрёстных произведений (например, для каждой из N точек данных вычитают среднее значение общей массы из измеренной массы и среднее значение временных точек из точки времени, и умножают две полученные разности друг на друга, чтобы получить перекрёстное произведение, а затем суммируют все N перекрёстных произведений).

Выражение:

$$\sum\_{i=1}^{N}(Ti-\overbar{T})²$$

равняется сумме квадратичных отклонений (например, для каждой из N точек данных вычитают среднее значение временных точек из точки времени и возводят разность в квадрат, затем используют сумму всех N возведенных в квадрат разностей).

По методике 1 скорость проницаемости водяного пара определяют как среднее значение в мг/24 ч/упаковка и стандартное отклонение (15 наклонов).

По методике 2 скорость проницаемости водяного пара определяют как среднее значение в мг/24 ч/ячейка упаковки (блистера) и стандартное отклонение наклонов 10 испытуемых образцов.

По методике 3 скорость проницаемости водяного пара определяют как среднее значение с нулевого до второго дня, в мг/24 ч/ячейка (блистера) и стандартное отклонение наклонов 10 испытуемых единиц.

**Метод 2**

Определение скорости проницаемости водяного пара системы упаковки из полимерного материала методом с использованием воды основано на измерении потери массы в результате выхода водяного пара из системы упаковки, т.е. потери воды, находящейся внутри испытуемой системы упаковки, помещенной в климатическую камеру, которая обеспечивает температуру 38–42 °С и относительную влажность 20–30 % в течение установленного периода времени.

Метод предназначен для контурных ячейковых упаковок (блистеров) с низкой, высокой и ультравысокой непроницаемостью водяного пара.

***Количество воды***

Необходимо предварительно рассчитать примерное количество воды, добавляемое в упаковку при проведении испытания методом с использованием воды. Количество воды рассчитывают на одну ячейку упаковки, учитывают предполагаемую непроницаемость упаковки для водяного пара.

Например, необходимо рассчитать количество воды для контурной ячейковой упаковки из поливинилхлорида. Рассматриваемая упаковка является упаковкой с низкой непроницаемостью водяного пара, ожидаемая скорость проницаемости водяного пара составляет около 1,5 мг/24 ч/ ячейка в условиях испытания при температуре от 38 до 42 °С и относительной влажности от 70 до 80 %. Начальное количество воды, необходимое для создания 100 % относительной влажности при температуре от 38 до 42 °С в ячейке контурной упаковки объемом приблизительно 0,5 мл, составляет 0,025 мг, исходя из абсолютной влажности. В предполагаемом испытании на доведение упаковки до равновесного состояния отводится 7 сут, после чего следует период испытания продолжительностью 28 сут для получения 3-5 результатов измерения массы, т.е. общее время воздействия/проникновения водяных паров составляет 35 сут. Минимальное количество воды рассчитывают следующим образом:

1,5 мг/24 ч/ячейка·35 сут + 0,025 мг = 52,525 мг воды на ячейку.

Для получения достаточного количества воды, которое необходимо добавить при проведении испытания контурной упаковки с низкой непроницаемостью для водяного пара, рекомендуют полученное минимальное количество воды увеличить примерно в 2 раза, то есть добавляют около 100 мг воды на ячейку, используют, например, шприц, дозатор необходимого объема.

Приведенный расчёт используют для определения минимального количества воды для контурных ячейковых упаковок с любой непроницаемостью водяного пара, затем рассчитанное количество умножают на коэффициент между 2 и 3 для получения необходимого количества воды для проведения испытания.

Для проведения испытания используют воду деионизированную.

***Методика 4***

Испытание проводят с использованием 10 образцов упаковок, в каждой из которых должно быть минимум 10 ячеек. Если упаковка имеет меньше 10 ячеек или упаковка однодозовая, то для испытания скрепляют несколько упаковок, чтобы получить испытуемый образец, по меньшей мере, с 10 ячейками. Это нужно, чтобы потеря в массе в каждой временной точке была достаточной. Каждую ячейку заполняют рассчитанным количеством воды, отслеживают, чтобы ячейки не были переполнены и, чтобы вода не попала в место запечатывания. Образцы маркируют без использования этикеток.

Испытуемые образцы выдерживают в течение 60 мин в боксе (изоляторе) в условиях контролируемой относительной влажности от 20 до 30 %. Затем образцы извлекают из бокса и взвешивают с точностью до 0,1 мг, фиксируют время взвешивания. Образцы помещают в климатическую камеру, обеспечивающую температуру от 38 до 42 °С и относительную влажность от 20 до 30 %. Образцы выдерживают в указанных условиях в течение определённого времени, взвешивают их с интервалом в 7 сут±1 ч на 7, 14, 21, 28 и 35 сут для получения 5 результатов взвешивания системы упаковки в равновесном состоянии. Допустимо добавление временных точек, например, при испытании упаковок с высокой или ультравысокой непроницаемостью водяного пара. В каждой временной точке испытуемые образцы помещают в бокс (изолятор) с контролируемой относительной влажностью от 20 до 30 %, дают прийти в равновесное состояние в течение 60 мин, после чего образцы взвешивают и фиксируют время. После взвешивания образцы помещают обратно в климатическую камеру с температурой от 38 до 42 °С и относительной влажностью от 20 до 30 %. Порядок взвешивания образцов обязательно должен быть одинаковым во всех временных точках определения их массы.

Примечание 4 – При испытании контурных ячейковых упаковок с ультравысокой непроницаемостью водяного пара для получения более точного результата рекомендуют формировать испытуемый образец в виде упаковки с числом ячеек более 10, но не более 30. Также может быть использован альтернативный подход, когда в два-три раза удлиняют интервалы между взвешиваниями для того, чтобы масса каждого испытуемого образца успевала потерять в массе минимум 6 мг.

Все испытуемые образцы проверяют на наличие воды во всех временных точках. Непрозрачные контурные ячейковые упаковки открывают по завершении испытания, чтобы подтвердить наличие воды в каждой ячейке, поскольку визуальная проверка невозможна.

***Обработка результатов***

Проводят регрессионный анализ для каждого испытуемого образца аналогично анализу данных для методик 1 и 2, но при этом наклон линии является отрицательным ввиду выхода воды и потери в массе с течением времени. Скорость проницаемости водяного пара вычисляется для каждой ячейки контурной ячейковой упаковки путём деления абсолютного значения наклона на количество ячеек в каждом испытуемом образце.

По методике 4 скорость проницаемости водяного пара определяют как среднее значение в мг/24 ч/ячейка и стандартное отклонение наклонов 15 испытуемых единиц.