**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Упаковочные материалы и упаковка на основе полиэтилентерефталатов для лекарственных средств** |  | **ОФС.1.1.2.0011** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Полиэтилентерефталат получают полимеризацией терефталевой кислоты или диметилтерефталата с этиленгликолем. Для полимеризации могут быть использованы кислота изофталевая, диметилизофталат, 1,4-бис(гидроксиметил)циклогексан (цикло-гексан-1,4-диметанол) или диэтиленгликоль.

Упаковочные материалы и упаковку на основе полиэтилентерефталатов не используют для лекарственных препаратов, предназначенных для парентерального применения.

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

**Особенности технологии**

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

Метод получения полиэтилентерефталата должен гарантировать остаточное содержание ацетальдегида в гранулах не более 10 ppm (0,001 %).

Полимер полиэтилентерефталат выпускают в виде прозрачных или матовых гранул. После трансформации представляет собой плёнку, пластинки различной толщины, готовую упаковку и др.

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

**Свойства**

***Растворимость.*** Практически нерастворим в воде, спирте 96% и метиленхлориде.

**Идентификация**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца в области от 3800 до 650 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного 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.

*Пробоподготовка.* Растворяют 0,05 г упаковочного материала в 2,0 мл 1,1,1,3,3,3-гексафторопропан-2-ола. На стеклянную пластину, помещённую на водяную баню в вытяжном шкафу, наносят несколько капель раствора, чтобы получить плёнку размером примерно 15х15 мм. Растворитель выпаривают, плёнку удаляют, используя струю воды и скребок. Высушивают плёнку в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 1–2 ч.

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

*Испытуемый раствор.* В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой вместимостью 100 мл помещают 0,1 г испытуемого образца и прибавляют 25 мл раствора калия гидроксида 20 % в спирте 50 %. Кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Охлаждают и доводят водой до метки, при необходимости фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл фильтрата и доводят объем раствора водой до метки.

*3. Дифференциальная сканирующая калориметрия* (ОФС «Термический анализ», метод 2). Термограмма испытуемого образца должна соответствовать термограмме фармакопейного 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 не более, чем на 6 °С для полиэтилентерефталата-гликоль.

Помещают 12 мг испытуемого образца в тигель 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 20 °С/мин. Выдерживают при 280°С в течение 1 мин. Быстро охлаждают до комнатной температуры и повторно нагревают до 280 °С со скоростью 5 °С/мин.

Образец полиэтилентерефталата-гликоль нагревают в диапазоне от комнатной температуры до 120 °С со скоростью 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.

**Испытания**

***Пробоподготовка***

Образцы полиэтилентерефталата для проведения испытания могут представлять собой вырезанные из полимерного материала (плёнки, 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 (испытуемый раствор А), спиртом (испытуемый раствор Б), кислотой (испытуемый раствор В), щёлочью (испытуемый раствор Г).

*Испытуемый раствор А*. В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 10 г испытуемого образца, прибавляют 200 мл воды и выдерживают при температуре 50 °C в течение 5 ч. Раствору дают остыть и декантируют. Полученный раствор используют в течение 4 ч после приготовления.

*Испытуемый раствор Б.* В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 10 г испытуемого образца, прибавляют 100 мл спирта 96 % и выдерживают при температуре 50 °C в течение 5 ч. Раствору дают остыть и декантируют. Полученный раствор используют в течение 4 ч после приготовления.

*Испытуемый раствор В.* В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 20 г испытуемого образца, прибавляют 50 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и выдерживают при 50° С в течение 5 ч. Раствору дают остыть и декантируют. Полученный раствор используют в течение 4 ч после приготовления.

*Испытуемый раствор Г.* В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 20 г испытуемого образца, прибавляют 50 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и выдерживают при температуре 50° С в течение 5 ч. Раствору дают остыть и декантируют. Полученный раствор используют в течение 4 ч после приготовления.

**Испытания упаковочного материала**

***Плотность****.* Полиэтилентерефталат – от 1,38 до 1,42 г/см3; полиэтилентерефталат-гликоль – 1,26 до 1,28 г/см3 (ОФС «Определение плотности полимерных материалов»).

***Прозрачность раствора.*** Испытуемый раствор Б должен быть прозрачным. (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

***Цветность раствора.*** Испытуемый раствор Бдолжен быть бесцветным. (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Оптическая плотность испытуемого раствора А в области длин волн от 220 до 340 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная относительно воды, не должна превышать 0,2.

Оптическая плотность испытуемого раствора Аиз окрашенного (цветного) полиэтилентерефталата в области длин волн от 400 до 800 нм не должна превышать 0,05.

Оптическая плотность испытуемого раствора Б в области длин волн от 400 до 800 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная относительно воды, не должна превышать 0,05.

***Кислотность или щёлочность***

К 50 мл испытуемого раствора А прибавляют 0,15 мл раствора бромфенолового синего. Окраска раствора должна изменяться от жёлтой к синей при прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

К 50 мл испытуемого раствора Априбавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого. Окраска раствора должна изменяться от жёлтой до оранжевой при прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

***Восстанавливающие вещества***

В мерную колбу с притёртой пробкой вместимостью 100 мл помещают 20 мл испытуемого раствора А, 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 1,0 г калия йодида и полученный раствор немедленно титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания, используя в качестве индикатора 0,25 мл крахмала раствора 1 %.

Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл воды вместо 20 мл испытуемого раствора А*.*

Разность между израсходованным объёмом 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 %.

В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 2,0 г испытуемого образца, прибавляют 20 мл диоксана и нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Выпаривают на водяной бане досуха 10 мл полученного раствора и высушивают остаток
при температуре 100–105° C. Масса остатка должна быть не более 30 мг.

***Алюминий.*** Не более 1 ppm (0,0001 %). Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС«Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор* *В.*

*Стандартные растворы.* Готовят разведением алюминия стандартного раствора 200 мкг/мл (ОФС «Алюминий») хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М.

*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 %. Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС«Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор* *Г.*

*Стандартный раствор 100 мкг/мл сурьмы-иона.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,274 г (точная навеска) сурьмы калия тартрата C4H4K2O6, растворяют в 500 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки*.*

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

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

*Испытуемый раствор В*.

*Стандартный раствор 50 мкг/мл барий-иона.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,178 г (точная навеска) бария хлорида BaCl2·2H2O, растворяют в воде, перемешивают и доводят объём раствора водой до метки*.*

Раствор разводят в 20 раз водой непосредственно перед использованием.

*Стандартные растворы.* Готовят разведением стандартного раствора 50 мкг/мл барий-иона хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М.

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

*Испытуемый раствор В*.

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

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

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

*Испытуемый раствор Г*.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл германий-иона.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,307 г (точная навеска) аммония гексафторгерманиата (NH4)2GeF6, растворяют фтористоводородной кислоты растворе 0,01 %, доводят объём раствора водой до меткии перемешивают*.*

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

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

*Испытуемый раствор В*.

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

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

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

*Испытуемый раствор В*.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл титан-иона.* Растворяют 0,100 г (точная навеска) титана, при необходимости нагревая, в 100 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, разведённой водой до объёма 150 мл, после охлаждения доводят объём раствора водой до 1000 мл*.*

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

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

*Испытуемый раствор* *В*.

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

Раствор разводят водой в 10 раз непосредственно перед использованием.

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

*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 г (точная навеска) испытуемого образца.

**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».

***Пробоподготовка***

Достаточное количество упаковок (систем упаковок) из полиэтилентерефталата и полиэтилентерефталата-гликоль заполняют соответствующими экстрагентами на 90 % от их номинального объёма, 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 закрывают герметично, используя укупорочные средства. Выдерживают упаковки с испытуемыми и контрольными растворами при 49° С в течение 10 суток. После охлаждения до комнатной температуры, образцы используют для дальнейших испытаний. Испытуемые образцы в другие ёмкости (упаковки) не переносят.

*Испытуемый раствор Д.* Экстрагент для полиэтилентерефталата – спирт 50 %, для полиэтилентерефталата-гликоля – спирт 25 %.

*Испытуемый раствор Е.* Экстрагент – *п*-гептан.

*Испытуемый раствор Ё.* Экстрагент – вода.

***Общее количество терефталоильных компонентов.*** Не более 1 ppm (0,0001%). Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Оптическая плотность испытуемых растворов Д, экстрагированных спиртом 50 % (для полиэтилентерефталата) или спиртом 25 % (для полиэтилентерефталата-гликоля) в области длины волны с максимумом поглощения около 244 нм, в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с соответствующим контрольным образцом из стеклянной упаковки, не должна превышать 0,15.

Оптическая плотность испытуемых растворов Е,
экстрагированных *п*-гептаном (для полиэтилентерефталата и полиэтилентерефталата-гликоля) в области длины волны с максимумом поглощения около 240 нм, в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с соответствующим контрольным образцом раствора из стеклянной упаковки, не должна превышать 0,15.

***Этиленгликоль.*** Не более 1 ppm (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 объёме воды для получения стандартного раствора этиленгликоля 1 мкг/мл.

*Испытуемые растворы.* Используют испытуемые растворы Ё*,* экстрагированные водой (для полиэтилентерефталата и полиэтилентерефталата-гликоля).

Испытание рекомендуется проводить под вытяжкой. В три мерные колбы вместимостью 10 мл помещают: в первую – 1,0 мл стандартного раствора 1 мкг/мл этиленгликоля, во вторую – 1,0 мл испытуемого раствора, в третью – 1,0 мл контрольного раствора из стеклянной упаковки с водой. В каждую из трёх 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 трёх растворов осторожно доводят серной кислотой разведённой до метки и перемешивают. Разбавление серной кислоты приводит к существенному нагреву смеси, раствор может вскипеть.

Определяют оптическую плотность стандартного и испытуемого растворов.

Оптическая плотность испытуемых растворов Ё, экстрагированных водой (для полиэтилентерефталата и полиэтилентерефталата-гликоля) 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.

Примечания

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.