**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Упаковочные материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида для лекарственных препаратов в твёрдой лекарственной форме для приёма внутрь** |  | **ОФС.1.1.2.0012** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Непластифицированный поливинилхлорид (винипласт), используемый в производстве упаковки, предназначенной для твёрдых лекарственных форм, может состоять из поливинилхлорида/винилацетата или смеси поливинилхлорида и поливинилацетата или поливинилхлорида. В упаковочном материале на основе непластифицированного поливинилхлорида содержание поливинилхлорида, рассчитанное по содержанию хлора, должно быть не менее 80 %. Упаковочный материал может содержать не более 15 % сополимеров на основе акриловой и/или метакриловой кислот и/или их эфиров, и/или на основе стирола и/или бутадиена.

**Особенности технологии**

Методы полимеризации, используемые при производстве непластифицированного поливинилхлорида, должны гарантировать остаточное содержание винилхлорида в материале менее 0,0001 % (1 ppm). Производственный процесс должен быть валидирован для подтверждения того, что производимый упаковочный материал выдерживает следующие испытания.

***Винилхлорид***. Испытание проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография») во время производственного процесса.

*Раствор внутреннего стандарта*. С помощью микрошприца, погружая кончик иглы в растворитель, к 20,0 мл диметилацетамида прибавляют 10 мкл эфира. Непосредственно перед использованием разбавляют раствор диметилацетамидом в 1000 раз.

*Испытуемый раствор*. Во флакон вместимостью 50 мл помещают 1,000 г испытуемого образца и прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта. Флакон герметично закрывают пробкой, встряхивают, избегая контакта жидкости и пробки. Помещают флакон на водяную баню при температуре 60±1 °С, выдерживают в течение 2 ч.

*Раствор винилхлорида*. Готовят в вытяжном шкафу. Во флакон вместимостью 50 мл помещают 50,0 мл диметилацетамида, закрывают герметично пробкой и взвешивают с точностью до 0,1 мг. Полиэтиленовый или полипропиленовый шприц вместимостью 50 мл наполняют газообразным винилхлоридом, чтобы газ оставался в контакте со шприцем в течение 3 мин, затем газ удаляют и шприц снова наполняют 50 мл газообразного винилхлорида. К шприцу присоединяют иглу для подкожного введения и уменьшают объём газа в шприце с 50 до 25 мл. Оставшиеся 25 мл винилхлорида медленно вводят во флакон, осторожно встряхивая и избегая контакта жидкости с иглой. Выполняют повторное взвешивание флакона; увеличение массы должно составлять около 60 мг (1 мкл полученного раствора содержит около 1,2 мкг винилхлорида). Флакон выдерживают в течение 2 ч. К 1 объёму раствора винилхлорида прибавляют 3 объёма диметилацетамида. Раствор винилхлорида хранят в холодильнике.

*Растворы сравнения*. В 6 одинаковых флаконов вместимостью 50 мл помещают по 10,0 мл раствора внутреннего стандарта и герметично закрывают пробками. В 5 флаконов с помощью микрошприца вводят 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл и 10 мкл раствора винилхлорида, получая 6 растворов с содержанием 0 мкг, около 0,3 мкг, около 0,6 мкг, около 0,9 мкг, около 1,5 мкг и около 3 мкг винилхлорида. Встряхивают, избегая контакта жидкости с пробкой. Помещают флаконы на водяную баню при температуре 60±1 °С и выдерживают в течение 2 ч.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 3 м × 3 мм, диатомит силанизированный для газовой хроматографии, импрегнированный 5 % диметилстеарамида и 5 % макрогола 400; |
| Газ-носитель | азот для хроматографии; |
| Скорость газа-носителя | 30 мл/мин; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Объем вводимой пробы | 1 мл парогазовой фазы. |

*Температурная программа*

|  |  |
| --- | --- |
|  | Температура, °С; |
| Колонка | 45; |
| Инжектор | 100; |
| Детектор | 150. |

Хроматографируют растворы сравнения и испытуемый раствор.

***Добавки*** (ОФС «Добавки к полимерным материалам для фармацевтического применения»). Для придания упаковке, предназначенной для твёрдых лекарственных форм, необходимых химических, физических и механических свойств, обеспечения стабильности лекарственного средства, возможности использовать непластифицированный поливинилхлорид по назначению, в полимер могут быть введены добавки, перечень и содержание которых должны быть регламентированы.

В непластифицированный поливинилхлорид, независимо от назначения производимой из него упаковки, могут быть введены следующие добавки в максимально допустимом количестве:

- эпоксидированное соевое масло с содержанием кислорода в эпоксидной группе от 6 % до 8 % и йодным числом не более 6 для материалов стабилизированных оловом – не более 2 %;

- эпоксидированное соевое масло с содержанием кислорода в эпоксидной группе от 6 % до 8 % и йодным числом не более 6 для материалов нестабилизированных оловом – не более 3 %;

- кальциевые, магниевые или цинковые соли алифатических жирных кислот, содержащие более семи атомов углерода или смеси этих веществ – не более 1,5 %;

- воск – не более 4 %;

- парафин жидкий (вазелиновое масло) – не более 1,5 %;

- гидрогенизированные масла или эфиры алифатических жирных кислот – не более 2 %;

- суммарное содержание трёх приведённых выше смазывающих добавок – не более 4 %;

- эфиры макрогола – не более 1,5 %;

- сорбит – не более 1,5 %;

- 2,4-динонилфенилфосфит или ди(4-нонилфенил)фосфит или трис(нонилфенил)фосфит – не более 1 %;

- кальция карбонат – не более 1 %;

- кремния диоксид – не более 1 %.

Упаковочные материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут содержать одну из следующих групп стабилизаторов (где изооктилом является, например, 2-этилгексил):

- олово в виде добавки, состоящей из смеси ди (изооктил)2,2'-[(диоктилстаннилен)бис(тио)]диацетата исодержащей около 27 % три (изооктил)2,2',2″-[(монооктилстаннилидин)трис(тио)] триацетата – не более 0,25 %;

- олово в виде смеси, содержащей не более 76 % ди(изооктил)2,2'-[(диметилстаннилен)бис(тио)]диацетата и не более 85 % три (изооктил)2,2',2″-[(монооктилстаннилидин)трис(тио)] триацетата – не более 0,25 %;

- олово, как три(изооктил)2,2',2″-[(монооктилстаннилидин)трис(тио)] триацетата – не более 0,25 %;

- 1-фенилэйкозан-1,3-дион(бензоилстеароилметан) – не более 1 %.

Упаковочные материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут содержать красители или пигменты при условии, что подтверждена безопасность материала. Для обеспечения непрозрачности упаковки в упаковочный материал в качестве добавки вводят титана диоксид.

Упаковка для твёрдых лекарственных форм, получаемая с использованием упаковочного материала на основе непластифицированного поливинилхлорида, представляет собой упаковку (флаконы, банки, ленты, контурные ячейковые упаковки и др.), отличающуюся, как правило, достаточной твёрдостью, жёсткостью. При проведении необходимых испытаний на совместимость упаковки и её содержимого, упаковочные материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут быть подходящими для производства упаковки для суппозиториев.

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

**Свойства**

***Описание.*** Непластифицированный поливинилхлорид выпускают в виде порошка, гранул. После трансформации полимер может представлять собой пластинки, листы различной толщины, плёнку, готовую упаковку.

***Растворимость*.** Растворим в тетрагидрофуране, мало растворим в метиленхлориде, нерастворим в воде и этаноле.

При сжигании пламя окрашивается в оранжево-жёлтый цвет с зелёной каймой с выделением густого чёрного дыма.

**Идентификация**

***Пробоподготовка.*** Образцы непластифицированного поливинилхлорида для проведения испытания могут представлять собой вырезанные из полимерного материала (из пластин, листов, плёнки, готовой упаковки и т.п.) кусочки необходимых размеров, или растворы и жидкости, полученные экстрагированием непластифицированного поливинилхлорида различными растворителями. Испытуемый материал, предназначенный для экстрагирования, как правило, разрезают на части с максимальным размером не более 1 см и подготавливают несколько образцов, проводя экстрагирование упаковочного материала различными растворителями: водой, органическими растворителями, кислотой.

*Испытуемый раствор А*. В колбу из боросиликатного стекла помещают 25 г испытуемого образца, прибавляют 500 мл воды, закрывают горлышко колбы стаканом из боросиликатного стекла. Выдерживают в автоклаве при температуре 121° С в течение 20 мин. Полученное извлечение охлаждают до комнатной температуры, затем раствор декантируют, и объём раствора доводят водой до 500 мл.

*Испытуемый раствор Б*. Растворяют 5,0 г испытуемого образца в 80 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл. При необходимости раствор фильтруют, при этом раствор может иметь опалесценцию. К 20 мл полученного раствора по каплям и при осторожном перемешивании прибавляют 70 мл спирта 96 %. Охлаждают на ледяной бане в течение 1 ч, затем фильтруют или центрифугируют (Остаток А). Остаток А промывают спиртом 96 %, прибавляя промывные воды к фильтрату или надосадочной жидкости, доводят объём раствора спиртом 96 % до 100 мл.

*Испытуемый раствор В*. В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 5 г испытуемого образца, прибавляют 100 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и декантируют.

*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 стандартного образца непластифицированного поливинилхлорида и иметь максимумы поглощения при: 2910 см−1 , 1425 см−1, 1330 см−1, 1252 см−1,958 см−1, 690 см−1 (допустимое отклонение ±5 см−1).

*Испытуемый образец.* Остаток А, полученный при подготовкеиспытуемого раствора Б, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана. Несколько капель полученного раствора помещают на плёнку натрия хлорида и выпаривают в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С досуха.

**Испытания**

***Прозрачность раствора*.** Опалесценцияиспытуемого раствора А не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

***Цветность раствора*.** Испытуемый раствор А должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод II.).

***Светопоглощающие примеси*.** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».

*Испытание для испытуемого раствора А*. Выпаривают 100 мл испытуемого раствора А досуха. Сухой остаток растворяют в 5,0 мл гексана и, при необходимости, фильтруют через фильтр, предварительно промытый гексаном. Оптическая плотность полученного раствора в области длин волн от 250 до 310 нм не должна превышать 0,3 для материала, предназначенного для производства упаковки твёрдых лекарственных форм.

*Испытание для испытуемого раствора Б*. Оптическая плотность испытуемого раствора Б в области длин волн от 250 до 330 нм не должна превышать 1,0 для упаковочных материалов, не содержащих 1-фенилэйкозан-1,3-дион (бензоилстеароилметан).

Оптическая плотность испытуемого раствора Б, разбавленного в 10 раз спиртом 96 % в области длин волн от 250 до 330 нм не должна превышать 1,0 для упаковочных материалов, содержащих 1-фенилэйкозан-1,3-дион (бензоилстеароилметан).

***Олово.*** Не более 0,25 % олова***.*** Испытание упаковочных материалов на основе непластифицированного поливинилхлорида, стабилизированных оловом.

*Раствор стандартного образца олова.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 81 мг фармакопейного стандартного образца, состоящего из смеси ди(изооктил)2,2'-[(диоктилстаннилен)бис(тио)] диацетата и примерно 27 % три(изооктил)2,2',2″-[(монооктилстаннилидин)трис(тио)] триацетата, растворяют в тетрагидрофуране и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мл полученного раствора и доводят объём раствора до метки спиртом 96 %.

В пробирку помещают 0,1 мл испытуемого раствора Б, прибавляют 0,05 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, 0,5 мл раствора калия йодида 16,6 % и 5 мл спирта 96 %, тщательно перемешивают и оставляют на 5 мин. К полученному раствору прибавляют 9 мл воды и 0,1 мл раствора натрия сульфита 0,5 %, тщательно перемешивают. Прибавляют 1,5 мл раствора дитизона 0,05 %, только что разбавленного в 100 раз метиленхлоридом, встряхивают в течение 15 с и выдерживают в течение 2 мин.

Параллельно готовят раствор сравнения, используя 0,1 мл раствора стандартного образца олова.

Любое фиолетовое окрашивание нижнего слоя в пробирке с испытуемым растворомБ должно быть менее интенсивным, чем окрашивание в пробирке с раствором сравнения. Зеленовато-синее окрашивание раствора дитизона в присутствии олова переходит в розовое.

***Олово*.** Не более 0,0025 % олова. Испытание упаковочных материалов на основе непластифицированного поливинилхлорида, не стабилизированных оловом.

В пробирку помещают 5,0 мл испытуемого раствора Б, прибавляют 0,05 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и 0,5 мл раствора калия йодида 16,6 %, тщательно перемешивают и оставляют на 5 мин. К полученному раствору прибавляют 9 мл воды и 0,1 мл раствора натрия сульфита 0,5 % и тщательно перемешивают. Если полученный раствор бесцветный, прибавляют раствор натрия сульфита 0,5 % порциями по 0,05 мл. Прибавляют 1,5 мл раствора дитизона 0,05 %, только что разбавленного в 100 раз метиленхлоридом, встряхивают в течение 15 сек. и выдерживают в течение 2 мин.

Параллельно готовят раствор сравнения, используя 0,05 мл раствора стандартного образцаолова*.*

Любое фиолетовое окрашивание нижнего слоя в пробирке с испытуемым раствором Б должно быть менее интенсивным, чем окрашивание в пробирке с раствором сравнения.

***Тяжёлые металлы.*** Не более 0,002 %. (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 3Б).

*Испытуемый раствор*. Испытуемый раствор В, для определения используют 12 мл раствора.

*Стандартный раствор*. Готовят, используя 10 мл стандартного раствора 1 мкг/мл свинец-иона, приготовленного из стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона разбавлением водой в 10 раз. Срок хранения 1 сутки.

***Цинк*.** Не более 0,01 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор.* Испытуемый раствор В, разбавленный в 10 раз водой.

*Стандартный раствор цинка 0,5 мкг/мл*. Разводят цинка стандартный раствор 5 мг/мл 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты в 1000 раз. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Проверяют отсутствие цинка в используемой хлористоводородной кислоте.

Величина абсорбции испытуемого раствора при длине волны 214,0 нм не должна превышать величину абсорбции эталонного раствора цинка 0,5 мкг/мл.

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

Для упаковочных материалов на основе непластифицированного поливинилхлорида, содержащих добавку титана диоксида, добавляемую для придания материалу непрозрачности, содержание сульфатной золы должно быть не более 4,0 %.

**Количественное определение**

Определение проводят методом сжигания в кислороде (ОФС «Метод сжигания в колбе с кислородом»), используя 50,0 мг испытуемого образца.

Продукты сжигания растворяют в 20 мл 1 М раствора натрия гидроксида. К полученному раствору прибавляют 2,5 мл кислоты азотной концентрированной. Титруют 0,1 М раствором серебра нитрата, определяя конечную точку потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 6,25 мг поливинилхлорида.