**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Упаковочные материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида для непарентеральных водных растворов** |  | **ОФС.1.1.2.0013** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Упаковка водных растворов, получаемая с использованием упаковочного материала на основе непластифицированного поливинилхлорида, представляет собой первичную упаковку (флаконы, банки, 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.

Непластифицированный поливинилхлорид (винипласт), используемый в производстве упаковки, предназначенной для водных растворов, может состоять из поливинилхлорида/винилацетата или смеси поливинилхлорида и поливинилацетата или 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.

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

**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 и выдерживают в течение 2 ч.

*Раствор винилхлорида*. Раствор готовят в вытяжном шкафу. Во флакон вместимостью 50 мл помещают 50,0 мл [диметилацетамида](javascript:try%20%7B%20openDoc('1029700E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;), закрывают герметично пробкой и взвешивают с точностью до 0,1 мг. Полиэтиленовый или полипропиленовый шприц вместимостью 50 мл наполняют газообразным [винилхлоридом](javascript:try%20%7B%20openDoc('1095400E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;), таким образом, чтобы газ контактировал со шприцем в течение 3 мин, затем газ удаляют и шприц снова наполняют 50 мл газообразного [винилхлорида](javascript:try%20%7B%20openDoc('1095400E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;). К шприцу присоединяют иглу для подкожного введения и уменьшают объём газа в шприце с 50 мл 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 течении 2 ч. *Р*аствор винилхлорида А—[диметилацетамид 1:3.](javascript:try%20%7B%20openDoc('1029700E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;) 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 Б, получая 6 флаконов с содержанием винилхлорида около 0 мкг, около 0,3 мкг, около 0,6 мкг, около 0,9 мкг, около 1,5 мкг и около 3 мкг, соответственно. 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 потока | 30 мл/мин; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Объём 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 водных растворов и 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 – не более 8 %;

- кальциевая соль или цинковые соли алифатических жирных кислот, содержащие более семи углеродных атомов, или смеси этих веществ – не более 1,5 %;

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

- воск – не более 1,5 %;

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

- 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 %.

Максимально допустимое содержание следующих добавок зависит от назначения упаковки, получаемой из непластифицированного поливинилхлорида.

Упаковочные материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут содержать одну из следующих групп стабилизаторов:

- олово в виде добавки, состоящей из смеси ди(изооктил) 2,2'-[(диоктилстаннилен)бис(тио)]диацетата, содержащей 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 %;

- 1-фенилэйкозан-1,3-дион (бензоилстеароилметан) или 2-(4-додецил-фенил)индол или дидодецил 1,4-дигидропиридин-2,6-диметил-3,5-дикарбоксилат – не более 1 % или не более 1 % смеси обоих веществ для материала, предназначенного для производства упаковки водных растворов.

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.

**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 материала, 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 доводят объём раствора 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, 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 в течение 1 ч при постоянном перемешивании. 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 подготовке испытуемого 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 Адолжен 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 досуха 100 млиспытуемый раствор А. 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 0,25 для упаковочного материала на основе непластифицированного поливинилхлорида для водных растворов.

*Испытание для испытуемого раствора Б*. Оптическая плотность испытуемого раствора Б в области длин волн от 250 до 310 нм не должна превышать:

- 0,2 – для упаковочных материалов, стабилизированных оловом;

- 0,4 – для упаковочных материалов, не стабилизированных оловом.

***Барий*.** Не более 0,0002 %.Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой»).

*Испытуемый раствор*. Испытуемый раствор В.

*Стандартный раствор бария 0,1 мкг/мл.* Раствор готовят разбавлением бария стандартного раствора 50 мкг/мл 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Измеряют интенсивность эмиссии бария при длине волны 455,40 нм, регулируя спектральный фон на уровне 455,30 нм.

Проверяют отсутствие бария в используемой хлористоводородной кислоте.

Поглощение испытуемого раствора при длине волны 455,40 нм не должно превышать интенсивность поглощения раствора сравнения.

***Кадмий*.** Не более 0,00006 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. Испытуемый раствор В.

*Стандартный раствор кадмия 0,03 мкг/мл*. Раствор готовят разбавлением кадмия стандартного раствора 0,1 мкг/мл 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Проверяют отсутствие кадмия в используемой хлористоводородной кислоте.

Величина абсорбции испытуемого раствора при длине волны 228,8 нм не должна превышать величину абсорбции кадмия стандартного раствора 0,03 мкг/мл.

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

*Раствор стандартного образца олова.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают81 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. Вмерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

В пробирку помещают 0,10 млиспытуемого 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 натрия сульфита раствора 0,5 %, тщательно перемешивают. Прибавляют 1,5 мл дитизона раствора 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 раствором Б не должно быть более интенсивным, чем окрашивание в пробирке с раствором сравнения. Зеленовато-синее окрашивание раствора дитизона в присутствии олова переходит в розовое.

***Олово*.** Не более 0,0025 %. 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 калия йодида раствора 16,6 %, тщательно перемешивают и оставляют на 5 мин. К полученному раствору прибавляют 9 мл воды и 0,1 мл натрия сульфита раствора 0,5 % и тщательно перемешивают. Если полученный раствор бесцветный, прибавляют порциями по 0,05 мл натрия сульфита раствор 0,5 %. Прибавляют 1,5 мл дитизона раствора 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 0,05 мл раствора стандартного образца олова.

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

***Тяжёлые металлы*.** Не более 0,002 %. (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 4).

*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 материала.

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 азотной кислоты концентрированной и титруют [0,1 М раствором серебра нитрата](javascript:try%20%7B%20openDoc('3005600E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;). Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл [0,1 М раствора серебра нитрата](javascript:try%20%7B%20openDoc('3005600E.htm',%20'_self')%20%7D%20catch(e)%20%7B%20%7D;) соответствует 6,25 мг поливинилхлорида.