**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Упаковочные материалы на основе полиамида 6 для лекарственных средств** |  | **ОФС.1.1.2.0017** |
|  |  | **Вводится впервые**  |

|  |
| --- |
|  |

Полиамиды являются одним из самых обширных классов синтетических полимерных материалов, имеющих многочисленное количество модификаций в зависимости от метода получения и строения основного полимера, от характера специальных добавок и др.

Полиамиды относят к классу термопластических полимеров, содержащих амидную группу. В составе мономеров полиамидов присутствует амидная связь и метиленовые группы, повторяющиеся от 2 до 10 раз. Наибольшее применение для производства упаковочного материала для лекарственных средств находит полиамид 6 (химическая формула [-NH-(CH2)5-CO-]*n*), относящийся к группе алифатических кристаллизующихся гомополимеров, состоящий из мономеров, содержащих шесть атомов углерода, поэтому цифра 6 указана в названии полимера.

**Особенности технологии**

Полиамид 6 производят методом гидролитической полимеризации капролактама (лактама $ε$- аминокапроновой кислоты). В состав полиамида 6 могут быть введены добавки, представляющие собой пластификаторы, красители и др.

Метод производства полиамида 6 должен гарантировать остаточное содержание капролактама, используемого в синтезе полимера в качестве мономера, в конечном продукте – не более 1 %.

Полиамид 6 обладает высокой прочностью, эластичностью, химической устойчивостью к воздействию щелочей, разбавленных кислот, спирта, масел; изделия из полиамида 6 гипоаллергенны, прозрачны. Вместе с тем, полиамид 6 является гидрофильным полимером и может поглощать от 2,5 до 3,5 % влаги из атмосферы окружающей среды.

Для производства упаковочного материала используют, как правило, полиамидные плёнки, получаемые из расплавов или растворов полиамида 6 методами экструзии или полива. В составе комбинированного упаковочного материала многослойные плёнки, состоящие из плёнок полиамидных ориентированных, а также плёнок других полимерных материалов (например, полиэтилена, полипропилена, полиэтилентерефталата и др.), используют для производства первичных упаковок (блистеров, стрипов, саше) и различных типов и видов вторичной упаковки.

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

**Свойства**

***Растворимость.*** Растворим в концентрированных минеральных кислотах, фторированных спиртах, муравьиной и уксусной кислотах концентрированных, фенолах. Нерастворим в воде, спирте, разведённых кислотах, щелочах, маслах.

**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 полиамида 6.

*Испытуемый образец.* Готовят плёнку для горячего пресса или 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл дихлорметана посредством кипячения с обратным холодильником в течение 15 мин. На стеклянную пластину с натрия хлоридом наносят несколько капель полученного раствора и выпаривают растворитель в сушильном шкафу при температуре 80° С.

*2. Дифференциальная сканирующая калориметрия* (ОФС «Термический анализ», метод 2). Термограмма испытуемого образца должна соответствовать термограмме стандартного образца полиамида 6. Максимальная температура плавления, полученная на кривых стандартного и испытуемого образцов не должна различаться более чем на 8,0° С.

В тигель помещают около 12 мг испытуемого образца 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. Результаты анализа значительно зависят от количества пластификатора в испытуемом образце.

Образец полиамида 6 нагревают от комнатной температуры до 500 °С со скоростью нагревания около 20 °С/мин. Незамедлительно охлаждают образец до комнатной температуры.

**Испытания**

***Пробоподготовка***

Испытуемыеобразцы полиамида 6 для проведения испытания могут представлять собой вырезанные из полимерного материала (плёнки, пластины, листы, готовая упаковка и т.п.) кусочки необходимых размеров, или растворы, полученные экстрагированием полиамида 6 различными растворителями. Испытуемый образец, предназначенный для экстрагирования, как правило, разрезают на части с максимальной длиной стороны не более 1 см и подготавливают несколько образцов, проводя экстрагирование полиамида 6 различными растворителями: водой (*Испытуемый раствор А*), кислотой (*Испытуемый раствор Б*), фенолом (*Испытуемый раствор В*). Для полиамида 6 не применяют экстракцию органическими растворителями: толуолом, спиртом, тетрагидрофураном.

*Испытуемый раствор А*. В колбу из боросиликатного стекла с притёртой стеклянной пробкой помещают 25 г испытуемого образца, прибавляют 500 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Остужают до комнатной температуры и фильтруют через стеклянный фильтр в мерную колбу вместимостью 500 мл, объём раствора доводят водой до метки. Срок годности раствора 4 часа.

*Испытуемый раствор Б.* В колбу из боросиликатного стекла с притёртой стеклянной пробкой помещают 100 г испытуемого образца, прибавляют 250 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч. Охлаждают и декантируют в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объём раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. Срок годности раствора 4 часа.

*Испытуемый раствор В*. В колбу помещают1,0 г испытуемого образца, прибавляют 50 мл жидкого фенола, нагревают при 50 °С в течение 4 ч при постоянном перемешивании.

***Плотность****.* От 1,084 до 1,235 г/см3 (ОФС «Определение плотности полимерных материалов»).

***Оптическая плотность.*** Оптическая плотность испытуемого раствора Аизмереннаяв области длин волн от 220 до 340 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см (по сравнению с водой), не должна превышать 0,25 ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

***Кислотность или щёлочность***

К 100 мл испытуемого раствора А прибавляют 0,15 мл БКФ (BRP) индикатора раствора. Для изменения окраски раствора на синюю должно потребоваться не более 1,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

К 100 мл испытуемого раствора А прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого. Для изменения окраски раствора от жёлтой до оранжевой должно потребоваться не более 4,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

***Активность свободного основания***

Испытание проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде (ОФС «Кислотно-основное титрование в неводных средах»).

Титруют 50 мл испытуемого раствора В раствором хлорной кислоты, определяют конечную точку титрования потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт, используя 50 мл испытуемого раствора В.

Разность между объёмом титрованного раствора, израсходованного на контрольный и испытуемый раствор, не должна превышать 0,4 мл.

*Раствор хлорной кислоты.* Растворяют около 0,72 г хлорной кислоты в 50 мл фенола.

***Экстрагируемые металлы (мышьяк, кадмий, свинец, ртуть, кобальт, никель, ванадий)****.* Не более 0,000001 %, (если иное не указано). Используют испытуемый раствор Б*.*

Проводят определение металлов, экстрагируемых из упаковочного материала на основе полиамида 6, используют приборы и методы, указанные в ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия», ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия», ОФС «Масс-спектрометрия», ОФС «Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой» и др.

**Капролактам.** Не более 1,0 %. Определение проводят методом ГХ (парофазный анализ) (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл, помещают1,0 г испытуемого образца, растворяют в муравьиной кислоте безводной и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца капролактама*. В мерную колбу вместимостью50 млпомещают125 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца капролактама, растворяют в муравьиной кислоте безводной и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Контрольный раствор.* Муравьиная кислота безводная 20 мл.

*Калибровочные растворы.*В пять мерных колб вместимостью 20 мл помещают 2, 4, 6, 8 и 10 мл раствора стандартного образца капролактама, доводят объём каждого раствора муравьиной кислотой безводной до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капилярная 30 м × 0,25 мм, покрытая слоем макрогол 20 000 терефталата, 0,25 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:3; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл. |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °С |
| Колонка | 2 | 160 |
|  | 5 °С/мин | 160 → 210  |
|  | 10 | 210 |
| Инжектор |  | 250 |
| Детектор |  | 250 |

Перед хроматографированием трижды вводят контрольный раствор для кондиционирования.

Хроматографируют калибровочные растворы и испытуемый раствор.

Для промывки хроматографической системы используют контрольный раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме калибровочного раствора с концентрацией 750 мг/л *фактор асимметрии* *пика (AS)* капролактама должен быть не более 1,3.

Строят калибровочный график зависимости площади пика Si капролактама от концентрации капролактама. Определяют параметры линейной регрессии.

Коэффициент корреляции должен быть не менее 0,99. Относительное стандартное отклонение площади пика при концентрации капролактама должно быть не более 5,0 %.

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию капролактама в испытуемом растворе (мг/мл).