**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Упаковочные материалы на основе поликарбонатов для лекарственных средств** |  | **ОФС.1.1.2.0020** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Поликарбонаты относят к классу синтетических термопластических полимеров, представляющих собой сложные полиэфиры угольной кислоты и двухатомных спиртов. Наибольшее промышленное значение имеют ароматические поликарбонаты, в первую очередь, поликарбонат на основе мономера бисфенола А, получаемого конденсацией фенола и ацетона.

**Особенности технологии**

Поликарбонат синтезируют путем фосфогенирования бисфенола А в растворе хлоралканов (обычно метиленхлоридом) методом межфазной полимеризации (межфазная поликонденсация) или поликонденсацией в растворе или методом переэтерификации в расплаве диарилкарбонатов (например, дифенилкарбоната) бисфенолом А (полимеризация в расплаве), который позволяет избежать использование фосгена, в присутствии щелочных катализаторов (например, натрия метилата) при
температуре 150–300 °С. В состав поликарбонатов могут быть введены добавки, представляющие собой термостабилизаторы, светостабилизаторы, пластификаторы, красители и др.

Поликарбонаты обладают высокой термостойкостью, уникальной ударопрочностью, химической устойчивостью. Изделия из поликарбоната прозрачны.

Для производства упаковки для лекарственных средств на основе упаковочных материалов из поликарбонатов применяют все методы, используемые для переработки термопластов, в том числе, формование, литье, экструзию и др. При включении поликарбонатов в состав комбинированных упаковочных материалов при производстве упаковки для лекарственных средств может быть использована сварка.

Упаковочные материалы на основе поликарбонатов применяют для производства первичной упаковки для лекарственных средств, контурных упаковок (блистеров, стрипов), флаконов, банок, а также различных видов и типов вторичной упаковки.

Поликарбонаты выпускают в виде прозрачных, бесцветных или слегка окрашенных гранул. После трансформации поликарбонаты могут представлять собой плёнку, пластинки различной толщины, готовую упаковку и др.

Наименование испытаний для упаковочных материалов на основе поликарбоната зависит от классификационных признаков как самой упаковки (имеет ли она непосредственный контакт с содержимым), а также от физико-химических, токсикологических свойств действующих и вспомогательных веществ лекарственного препарата, классификационных признаков лекарственной формы лекарственного препарата и т.д. Возможно проведение испытаний упаковочных материалов на основе поликарбоната по показателям «Прозрачность», «Стерильность», «Бактериальные эндотоксины» для упаковочных материалов, предназначенных для парентеральных лекарственных форм, а также по другим показателям, указанным в нормативной документации.

Поликарбонаты выпускают в виде прозрачных, бесцветных или слегка окрашенных гранул. После трансформации поликарбонаты могут представлять собой плёнку, пластинки различной толщины, готовую упаковку и др.

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», ОФС «Упаковка из полимерных материалов для водных растворов для инфузий».

**Свойства**

***Растворимость.*** Мало растворимы в ароматических углеводородах и сложных эфирах, практически нерастворимы в воде, спирте, минеральных кислотах. Неустойчивы к действию сильных оснований, хлорированных углеводородов (метиленхлориду).

**Идентификация**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца поликарбоната, снятый в области от 3800 см-1 до 650 см-1, должен соответствовать
ИК*-*спектру фармакопейного стандартного образца поликарбоната.

*Испытуемый образец.* Растворяют в 10 мл метиленхлорида 0,5 г испытуемого образца 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 поликарбоната должна соответствовать термограмме фармакопейного стандартного образца поликарбоната, а температура пика плавления, полученного от термограммы испытуемого образца не должна отличаться от температуры пика плавления фармакопейного стандартного образца больше, чем на 8° С.

В тигель помещают около 12 мг (точная навеска) испытуемого образца. Образец поликарбоната нагревают в диапазоне температур от –20 до 300 °С со скоростью нагревания около 10 °С/мин. Незамедлительно охлаждают образец до комнатной температуры.

Регистрируют термограммы испытуемого и фармакопейного стандартного образцов в атмосфере азота в установленных для полимера условиях нагревания/охлаждения. Результаты анализа сильно зависят от количества пластификатора в испытуемом образце.

*3. Добавки.* Определение проводят в случае содержания добавок в соответствии с методами, указанными в документах на полимерные материалы.

**Испытания**

***Подготовка испытуемых образцов*.** Образцы эластомерного материала при необходимости разрезают на кусочки с размером сторон не более 1 см.

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

*Испытуемый раствор*. В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 25,0 г испытуемого образца, прибавляют 500 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Раствору дают остыть и фильтруют через стеклянный фильтр в мерную колбу вместимостью 500 мл, объём раствора доводят водой до метки.

Испытуемый раствор используют в течение 4 ч после приготовления.

Оптическая плотность раствора А в области длин волн от 220 до 340 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм, измеренная по сравнению с водой, не должна превышать 0,2.

***Кислотность или щёлочность***. К 100 мл испытуемого раствора (раздел «Светопоглощающие примеси») прибавляют 0,2 мл метилового оранжевого раствора 0,1 %. Для изменения окраски раствора от жёлтой до оранжевой должно потребоваться не более 1,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

***Герметичность.*** Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение герметичности упаковки», если упаковка предназначена для сохранения герметичности.

***Остаточные органические растворители.*** Испытание проводят методом ГХ (парофазный анализ) (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор.* Во флакон для хроматографирования вместимостью 20 мл помещают 1,0 г испытуемого образца, прибавляют 10 мл диметилформамида, закрывают флакон пробкой и обрабатывают ультразвуком в течение 4 ч. Охлаждают до комнатной температуры. Готовят два раствора.

*Контрольный раствор*. Готовят аналогичным образом без добавления испытуемого образца.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают500 мг метиленхлорида, 500 мг толуола, 500 мг этилбензола и 1250 мг хлорбензола (точные навески), растворяют в диметилформамиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Калибровочные растворы.* В 5 мерных колб вместимостью 100 мл каждая помещают по 2, 3, 4, 5 и 6 мл, соответственно, стандартного раствора*.* Объём раствора в каждой колбе доводят диметилформамидом до метки. Полученные растворы (1-5) содержат соответственно по 10, 15, 20, 25 и 30 мг/л метиленхлорида, толуола и этилбензола и по 25, 37,5, 50, 62,5 и 75 мг/л хлорбензола, соответственно.

По 10 мл каждого из калибровочных растворов помещают во флаконы для хроматографирования вместимостью 20 мл и закрывают флаконы пробками.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 30 м × 0,32 мм, макрогол 1500, толщина плёнки 0,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии ; |
| Скорость потока | подбирают таким образом, чтобы обеспечить постоянное давление в 10 psi; |
| Режим | деление потока; |
| Температура | колонки | 50 ºC, удержание в течение 20 мин, поднятие до 165 ºC со скоростью 6 ºC/мин, в течение 20 мин; |
|  | инжектора | 140 ºC; |
|  | детектора | 250 ºC; |
| Объём пробы | 1 мкл. |

*Условия равновесного пара*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура уравновешивания | 115 °С; |
| Температура петли | 110 °С; |
| Температура линии переноса | 120 °С;  |
| Время установления равновесия  | 60 мин; |
| Время нагнетения давления | 0,5 мин; |
| Время ввода газовой пробы | 0,1 мин; |
| Время выдерживания | 0,2 мин; |
| Давление при заполнении флакона | 20 psi. |

Хроматографируют контрольный раствор дважды. Хроматографируют калибровочный раствор 3 пять раз и проверяют пригодность хроматографической системы. Промывают хроматографическую систему контрольным раствором.

Хроматографируют калибровочные растворы 1–5 и строят графики зависимости площади пика от концентрации соответствующего органического растворителя в мг/л. Коэффициент корреляции (r) должен составлять не менее 0,99. Промывают хроматографическую систему холостым раствором и хроматографируют испытуемый раствор.

*Проверка пригодности хроматографической системы:*

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное по площадям пиков соответствующего растворителя на хроматограммах калибровочного раствора 3 пяти повторных введений, должно составлять не более 5 %.

По калибровочному графику находят концентрацию соответствующего органического растворителя в испытуемом растворе в мг/л.

Количество каждого органического растворителя в испытуемом образце (*Х*) в % вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C×10×P}{a×1000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | С | – | концентрация соответствующего растворителя, найденная по калибровочному графику, мг/л; |
|  | *а* | – | навеска испытуемого образца, г; |
|  | *P* | – | чистота стандартного образца растворителя, %. |

Допустимое содержание остаточных органических растворителей:

- метиленхлорида: не более 0,02 %;

- толуола: не более 0,02 %;

- сумма толуола и этилбензола: не более 0,02 %;

- хлорбензола: не более 0,05 %.

***Бисфенол А.*** Не более 0,01 %. Является остаточным мономером, а не добавкой к поликарбонатам. Испытание проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор*. В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещают 1,0 г испытуемого образца, прибавляют 50 мл метиленхлорида, кипятят с обратным холодильником при температуре 35° С в течение 1 ч. Охлаждают раствор до комнатной температуры. Медленно прибавляют 75 мл метанола при непрерывном перемешивании и охлаждают в холодильнике в течение 2 ч. Фильтруют охлаждённый раствор через стеклянный фильтр. Промывают круглодонную колбу двумя порциями метанола по 15 мл, объединяя промывные воды с фильтратом. Выпаривают фильтрат досуха при температуре 45 °С под вакуумом. Растворяют остаток в 5 мл метиленхлорида. 0,5 мл полученного раствора и 0,5 мл N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамида помещают во флакон вместимостью 1,5 мл, флакон сразу же закрывают. Закрытый флакон нагревают при температуре 40 °С в течение 2 ч, затем охлаждают до комнатной температуры.

*Контрольный раствор.* Готовят аналогичным образом без добавления испытуемого образца.

*Раствор стандартного образца бисфенола А.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещаютоколо 20,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца бисфенола А, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. Концентрация бисфенола А – около 100 мг/мл.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 100 мл помещают 5, 10, 20, 30 и 40 мл исходного раствора стандартного образца бисфенола А. Доводят объём раствора в каждой колбе метиленхлоридом до метки и перемешивают. Полученные растворы содержат соответственно 5, 10, 20, 30 и 40 мг/л бисфенола А. По 0,5 мл каждого из растворов и по 0,5 мл N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамида помещают во флаконы вместимостью 1,5 мл, флаконы сразу же закрывают. Закрытые флаконы нагревают при температуре 40 °С в течение 2 ч, затем охлаждают до комнатной температуры.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 м × 0,25 мм, поли(диметилсилоксан), толщина пленки 0,25 мкм; |
| Детектор | плазменно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Скорость потока | подбирают таким образом, чтобы обеспечить постоянное давление в 13 psi; |
| Режим | деление потока; |
| Температура  | инжектора | 300 °C; |
| колонки | 250 °C; |
| детектор | 300 °C; |
| Объём пробы | 2 мкл. |

Хроматографируют контрольный раствор трижды. Хроматографируют калибровочный раствор 3 пять раз и проверяют пригодность хроматографической системы. Промывают хроматографическую систему контрольным раствором дважды.

*Проверка пригодности хроматографической системы:*

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное по площадям пиков бисфенола А на хроматограммах калибровочного раствора 3 пяти повторных введений, должно составлять не более 5 %.

Хроматографируют калибровочные растворы 1–5 и строят графики зависимости площади пика от концентрации бисфенола А в мг/л. Коэффициент корреляции (r) должен составлять не менее 0,99. Промывают хроматографическую систему холостым раствором и хроматографируют испытуемый раствор.

По калибровочному графику находят концентрацию бисфенола А в испытуемом растворе в мг/л.

Количество бисфенола А в испытуемом образце (*Х*) в % вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C×5×P}{a×1000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | С | – | концентрация соответствующего растворителя, найденная по калибровочному графику, мг/л; |
|  | *а* | – | навеска испытуемого образца, г; |
|  | *P* | – | чистота стандартного образца бисфенола А, %. |

***Экстрагируемые металлы: мышьяк, кадмий, свинец, ртуть, кобальт, никель, ванадий****.* Не более 0,01 ppm (0,001 %), если в фармакопейной статье не указано другое.

В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 100,0 г испытуемого образца, прибавляют 250 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты раствора и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, постоянно помешивая. Раствору дают остыть и декантируют в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объём раствора 0,1 М хлористоводородной кислоты раствором до метки. Полученный раствориспользуют в течение 4 ч после приготовления.

Индивидуальное определение металлов экстрагируемых из упаковочного материала на основе поликарбонатов, проводят методами атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»), атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия») и др.

***Общий органический углерод.*** ОФС «Содержание общего органического углерода в воде для фармацевтического применения».

Несмотря на то, что данное испытание предназначено для анализа воды высокой чистоты с низкими значениями общего органического углерода, экстракты полимерных материалов могут иметь значения общего органического углерода, которые выше, чем у воды очищенной из-за экстрагированных органических веществ. Используемая методика определения содержания общего органического углерода, должна иметь предел обнаружения 0,2 мг/л и диапазон линейности от 0,2 до 20 мг/л. Допускается использование более широкого диапазона, если его линейность доказана. Если результат выходит за верхнее значение линейного диапазона, то испытуемый раствор следует соответствующим образом разбавить.

*Испытуемый раствор*. В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 25,0 г испытуемого образца, прибавляют 500 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Раствору дают остыть и фильтруют через стеклянный фильтр в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют в течение 4 ч после приготовления.

Разница между концентрациями общего органического углерода в испытуемом растворе и холостом растворе не должна превышать 5 мг/л, если нет других указаний в фармакопейной статье.