**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Упаковочные материалы на основе полиэтиленвинилацетата для лекарственных препаратов для парентерального питания** |  | **ОФС.1.1.2.0025** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Полиэтиленвинилацетат, используемый в производстве упаковки для лекарственных средств, получают сополимеризацией смеси этилена и мономера винилацетата. От содержания винилацетата зависят механические свойства сополимера, а также тип полимера, то есть является полимер термопластом или эластомером.

При высоком содержании винилацетата полимер приобретает устойчивость к маслам, растворителям, озону и высокой температуре. Упаковочный материал на основе полиэтиленвинилацетата используют для производства первичной упаковки для лекарственных средств, применяемых для полного парентерального питания (содержащих белковые, жировые, углеводные компоненты питания, витамины, макро- и микроэлементы и т.п.), представляющих собой флаконы, бутылки, пакеты, а также некоторые детали упаковки для полного парентерального питания, например соединительные трубки.

Содержание винилацетата в упаковочном материале на основе полиэтиленвинилацетата для производства упаковки, используемой для лекарственных средств полного парентерального питания, должно быть не более 25 %, в упаковочном материале для производства первичной упаковки – не более 30 % для производства трубок для лекарственных препаратов полного парентерального питания.

**Особенности технологии**

В зависимости от предполагаемого использования полимеров по назначению, они могут содержать добавки для оптимизации их химических, физических и механических свойств. Если иное не обосновано, добавки выбирают из перечня, в котором для каждого указано максимально допустимое содержание.

Полиэтиленвинилацетат может содержать не более трёх из следующих антиоксидантов:

- бутилгидрокситолуола: не более 0,125 %;

- пентаэритритил тетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропионат]: не более 0,2 %;

- октадецил 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропионат: не более 0,2 %;

- трис [2,4-ди-трет-бутилфенил] фосфит: не более 0,2 %;

- 2,2*'*,2*''*,6,6*'*,6*''*-гекса-*трет*-бутил-4,4*'*,4*''*-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензол-триил)трисметилен]трифенола: не более 0,2 %.

Полиэтиленвинилацетат также может содержать:

- олеамид: не более 0,5 %;

- эрукамид: не более 0,5 %;

- кальция стеарат или цинка стеарат или смесь обоих компонентов: не более 0,5 %;

- кальция карбонат или калия гидроксид: не более 0,5 %;

- кремния диоксид коллоидный: не более 0,2 %.

Полиэтиленвинилацетат выпускают в виде порошка, гранул. После трансформации представляет собой полупрозрачные пластинки, листы различной толщины, плёнку или готовую упаковку.

Температура размягчения полиэтиленвинилацетата изменяется в зависимости от содержания винилацетата; она снижается от температуры размягчения около 100 °С для испытуемого образца, содержащего несколько процентов винилацетата, до температуры размягчения около 70 °С для материала, содержащего 30 % винилацетата.

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

Упаковочные материалы на основе полиэтиленвинилацетата, предназначенного для упаковки лекарственных средств, подлежащих стерилизации, должны обеспечивать возможность стерилизации произведённой упаковки в соответствии с требованиями и методами, указанными в ОФС «Стерилизация».

**Свойства**

***Растворимость.*** Практически нерастворимы в воде, этаноле, гексане, метаноле, растворимы в горячих ароматических углеводородах.

Идентификация

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр испытуемого образца, снятый в диске с калия бромидом, в области от 3800 до 650 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру образца, выбранного для производства упаковки лекарственных средств, и иметь максимумы при следующих волновых числах (допустимое отклонение ±5 см-1):

2920–2850 см-1; 1740 см-1;1240 см-1; 1020 см-1; 720 см-1 и 610 см-1.

*Пробоподготовка.* Растворяют 0,25 г упаковочного материала в 10 мл толуола и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Несколько капель полученного раствора помещают на предметное стекло с натрия хлоридом или на диск с калия бромидом и выпаривают растворитель в сушильном шкафу при температуре 80 °С.

Если испытуемый образец представляет собой пластинку или плёнку, то идентификация может быть выполнена непосредственно на отрезанном кусочке подходящего размера.

*2. Дифференциальная сканирующая калориметрия* (ОФС «Термический анализ», метод 2). Термограмма испытуемого образца должна соответствовать термограмме стандартного образца полиэтиленвинилацетата, а температура пика плавления, полученного от термограммы испытуемого образца, не должна отличаться от температуры пика плавления стандартного образца более чем на 6 °С.

В тигель помещают около 12 мг (точная навеска) 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 сильно зависят от количества пластификатора в испытуемом образце.

Образец полиэтиленвинилацетата нагревают в диапазоне температур от –50 °С до 120 °С со скоростью нагревания около 10 °С/мин. Незамедлительно охлаждают образец до комнатной температуры.

Примечание – для получения воспроизводимого результата необходим близкий контакт между тиглем и термопарой.

**Испытания**

***Пробоподготовка***

Образцы полиэтиленвинилацетата для проведения испытания могут представлять собой вырезанные из полимерного материала (плёнки, пластины, листы, готовой упаковки и т.п.) кусочки необходимых размеров, или растворы и жидкости, полученные экстрагированием полиэтиленвинилацетата различными растворителями. Испытуемый образец, предназначенный для экстрагирования разрезают на части с максимальным размером стороны не более 1 см и подготавливают несколько испытуемых растворов, проводя экстрагирование полиэтиленвинилацетата различными растворителями: толуолом (испытуемый раствор А), водой (испытуемый раствор Б).

*Испытуемый раствор А.* В коническую колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 2,0 г испытуемого образца, прибавляют 80 мл толуола и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 90 мин. Охлаждают до температуры 60 °С и прибавляют при постоянном перемешивании 120 мл метанола. Полученный раствор фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Пористость стеклянных фильтров») в мерную колбу вместимостью 250 мл. Промывают колбу для экстрагирования и фильтр 25 мл смеси толуол—метанол 40:60, полученную промывную жидкость прибавляют к фильтрату в мерную колбу и доводят объём раствора той же смесью растворителей до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В коническую колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 25 г испытуемого образца, прибавляют 500 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения полученный раствор декантируют и оставляют часть раствора для испытания по показателям «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора», а оставшуюся часть раствора фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Пористость стеклянных фильтров»). Испытуемый раствор Б используют в течение 4 ч после приготовления.

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

***Цветность раствора.*** Испытуемый раствор Б,полученный при декантировании, должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

***Светопоглощающие примеси.*** Оптическая плотность испытуемого раствора Бв области длин волн от 220 до 340 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с водой, не должна превышать 0,2. (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

***Кислотность или щёлочность***

К 100 мл испытуемого раствора Б прибавляют 0,15 мл БКФ (BRP) индикатора раствора. Окраска раствора должна изменяться до голубой при прибавлении не более 1,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

К 100 мл испытуемого раствора Бприбавляют 0,2 мл метилового оранжевого спиртового раствора 0,1 %. Окраска раствора должна изменяться от жёлтой до оранжевой при прибавлении не более 1,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

***Восстанавливающие вещества***

В колбу с притёртой пробкой вместимостью 100 мл помещают 20 мл испытуемого раствора Б, прибавляют 1,0 мл серной кислоты разведённой раствора 16 % 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 Б*.*

Разность между израсходованным объёмом 0,01 М раствора натрия тиосульфата при титровании контрольного и испытуемого раствора не должна превышать 0,5 мл.

*Амиды и стеариновая кислота.* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Испытуемый раствор.* Выпаривают под вакуумом 100 мл испытуемого раствора А при температуре 45 °С досуха. Сухой остаток растворяют в 2,0 мл метиленхлорида подкисленного.

*Раствор стандартного образца* *А.* Растворяют 20 мг фармакопейного стандартного образца стеариновой кислоты в 10 мл метиленхлорида.

*Раствор стандартного образца* *Б.* Растворяют 40 мг фармакопейного стандартного образца олеамида в 20 мл метиленхлорида.

*Раствор стандартного образца* *В.* Растворяют 40 мг фармакопейного стандартного образца эрукамида в 20 мл метиленхлорида.

*Пластинка.* ТСХ пластинки со слоем силикагеля GF254 (2 пластинки).

*А. Подвижная фаза:* Этанол— триметилпентан 25:75.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца А.

*Хроматографирование:* расстояние, пройденное подвижной фазой от линии старта должно быть не менее 10 см; высушивание – на воздухе.

*Детектирование*: опрыскивают раствором 2 г/л дихлорфенолиндофенола натриевой соли в этаноле и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение нескольких минут для усиления интенсивности пятен.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, соответствующая добавке «стеариновая кислота», должна быть идентична по положению (Rf около 0,5) и не должна превышать по интенсивности окраски соответствующей зоны адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца А.

*Б. Подвижная фаза А:* Гексан.

*Подвижная фаза В:* Метанол—метиленхлорид 5:95.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, раствора стандартного образца Б и раствора стандартного  образца В.

*Хроматографирование:* расстояние, пройденное подвижной фазой А от линии старта должно быть не менее 13 см; высушивание – на воздухе.

*Хроматографирование:* расстояние, пройденное подвижной фазой В от линии старта должно быть не менее 10 см; высушивание – на воздухе.

*Детектирование*: опрыскивают фосфорномолибденовой кислоты спиртовым раствором 4 % и выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С до обнаружения зон адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зоны адсорбции, соответствующие добавкам олеамид или эрукамид, должны быть идентичны по положению (Rf около 0,2) и не должны превышать по интенсивности окраски соответствующие зоны адсорбции на хроматограммах растворов стандартных образцов Б и В.

***Фенольные антиоксиданты.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель*: Ацетонитрил—тетрагидрофуран 50:50.

*Подвижная фаза:* Вода—тетрагидрофуран—ацетонитрил 100:300:600.

*Испытуемый раствор 1.* Выпаривают под вакуумом досуха 50 мл испытуемого раствора А при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 5,0 мл смеси растворителей.

*Испытуемый раствор 2.* Выпаривают под вакуумом досуха 50 мл испытуемого раствора А при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 5,0 мл метиленхлорида.

*Стандартный раствор А.* Растворяют 25 мг фармакопейного стандартного образца бутилгидрокситолуола, 40 мг фармакопейного стандартного образца 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилен)] трифенола, 40 мг фармакопейного стандартного образца пентаэритритил тетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионата] и 40 мг фармакопейного стандартного образца октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионата в 10 мл смеси растворителей. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Стандартный раствор Б.* Растворяют40 мг фармакопейного стандартного образца октадецил 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионата и 40 мг фармакопейного стандартного образца трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфита в 10 мл метиленхлорида. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют стандартный раствор А и испытуемый раствор 1.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора А:

- *разрешение* *(RS)* между пиками добавок пентаэритритил тетракис [3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионата] и 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил) трисметилен)] трифенола должно быть не менее 2,0;

- *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная для пика, соответствующего добавке бутилгидрокситолуола, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

На хроматограмме испытуемого раствора 1 должны появиться только основные пики, соответствующие пикам на хроматограмме стандартного раствора А со временем удерживания более 2 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора 1 площади пиков не должны превышать площади соответствующих пиков на хроматограмме стандартного раствора А, исключая последний пик на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Если на хроматограмме испытуемого раствора 1 появляется пик с таким же временем удерживания, как у последнего пика антиоксиданта на хроматограмме стандартного раствора А, выполняют испытание, как описано выше, но со следующими изменениями.

*Подвижная фаза*: Вода—2-пропанол—метанол 50:450:500.

Хроматографируют стандартный раствор Б и испытуемый раствор 2.

*Пригодность хроматографической системы*. На хромматограмме стандартного раствора Б *разрешение* *(RS)* между пиками добавок октадецил (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионата и трис (2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфита не менее 2,0.

На хроматограмме испытуемого раствора 2 должны появляться только основные пики, соответствующие пикам на хроматограмме стандартного раствора Б со временем удерживания более 3 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора 2 площади пиков не должны превышать площадей соответствующих пиков на хроматограмме стандартного раствора Б.

***Сульфатная зола.*** Не более 1,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 5 г (точная навеска) испытуемого образца.

**Количественное определение**

***Винилацетат***

Не более 25 % для упаковочного материала на основе полиэтиленвинилацетата для производства упаковки для лекарственных средств полного парентерального питания. Не более 30 % для упаковочного материала на основе полиэтиленвинилацетата, используемого для производства трубок для системы упаковки полного парентерального питания.

От 0,250 г до 1,000 г (точная навеска) испытуемого образца, в зависимости от содержания винилацетата в сополимере, помещают в коническую колбу с притёртой пробкой вместимостью 300 мл с магнитной мешалкой. Прибавляют 40 мл ксилола и кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 4 ч. Охлаждают при непрерывном перемешивании до начала образования осадка и медленно прибавляют 25 мл 1 М раствора калия гидроксида спиртового. Снова кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 3 ч. Охлаждают при постоянном перемешивании, промывают холодильник 50 мл воды и прибавляют в колбу 30 мл 0,05 М раствора серной кислоты.

Содержимое колбы переносят в лабораторный стакан вместимостью 400 мл. Колбу ополаскивают двумя порциями по 50 мл натрия сульфата безводного раствора 20 % и тремя порциями по 20 мл воды и прибавляют смывы в тот же стакан. Титруют избыток серной кислоты 0,1 М раствором натрия гидроксида, определяя конечную точку титрования потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора серной кислоты соответствует 8,609 мг винилацетата.