# Определение ОФС

# гидролитической стабильности

# упаковки из стекла Вводится впервые

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к определению гидролитической стабильности упаковки из стекла.

***Гидролитическая стабильность упаковки из стекла –*** *устойчивость* стекла (внутренней поверхности стеклянной упаковки) к выделению растворимых минеральных веществ в воду в установленных условиях контакта между внутренней поверхностью упаковки и водой. *Гидролитическая устойчивость* оценивается путем титрования выделившихся активных ионов щелочи.

***Упаковка из стекла*** – изделия из стекла, находящиеся в непосредственном контакте с лекарственными средствами, которые вместе c укупорочной системой представляют первичную упаковку, обеспечивающую защиту и сохранность лекарственных средств на протяжении всего срока годности.

Общие требования к стеклу медицинскому, как одному из видов упаковочных материалов, предназначенных для производства упаковки и элементов упаковки лекарственных средств, классификация марок стекла медицинского и перечень производимой из стекла медицинского упаковки регламентированы ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

*Классификация упаковки из стекла в зависимости от показателя гидролитической устойчивости.*

*Упаковка из стекла типа I* – упаковка, изготовленная из нейтрального боросиликатного стекла с высокой гидролитической устойчивостью, обусловленной химическим составом самого стекла. Упаковку из стекла типа I используют, как правило, для лекарственных препаратов для парентерального применения. В отдельных случаях она может быть использована для первичной упаковки других групп лекарственных препаратов.

*Упаковка из стекла типа II* – упаковка, изготовленная чаще всего из натриево-кальциево-силикатного стекла с высокой гидролитической устойчивостью, обусловленной соответствующей обработкой внутренней поверхности. Упаковка из стекла типа II пригодна для большинства лекарственных препаратов, представляющих собой растворы с нейтральной или кислой pH средой, предназначенных как для парентерального, так и других способов применения.

*Упаковка из стекла типа III* – упаковка, изготовленная чаще всего из натриево-кальциево-силикатного стекла со средней гидролитической устойчивостью. Упаковка из стекла типа III в основном предназначена для лекарственных препаратов в виде неводных растворов для парентерального применения, порошков для парентерального применения (за исключением лиофилизатов) и лекарственных препаратов, предназначенных для других путей введения.

Для оценки качества упаковки из стекла, определения ее принадлежности к определенному типу и контроля показателя гидролитической устойчивости проводят испытания определения гидролитической устойчивости с различной спецификой их выполнения. В ряде случаев может возникнуть необходимость проведения одного или нескольких испытаний.

Метод испытания гидролитической устойчивости может быть выбран на основании типа стекла или марки стекла, состава стекла и вида упаковки из стекла.

Гидролитическую устойчивость стекла устанавливают по количеству выделившихся в раствор активных ионов натрия оксида или другого щелочного либо щелочноземельных металлов методом титрования аликвотной части раствора хлористоводородной кислотой и/или методами пламенной атомно-эмиссионной или атомно-абсорбционной спектрометрии. Суть испытания заключается в определении гидролитической устойчивости внутренней поверхности упаковки из цельного либо раздробленного стекла, подверженного воздействию воды при определенной температуре и давлении в течение заданного времени.

Для упаковки из стекла типа I (нейтральное боросиликатное) с высоким показателем гидролитической устойчивости проводится испытание на измельченном стекле. Метод испытания измельченного до зерен размером от 300 до 500 мкм стекла при воздействии воды в течение 60 мин при температуре 121 °С под давлением 1,1 атм с титрованием аликвотной части экстрагированного раствора хлористоводородной кислотой может быть применен для типов стекол, имеющих высокую гидролитическую устойчивость.

Для упаковки из стекла типа II (обработанного натриево-кальциево-силикатного стекла) проводится испытание в условиях воздействия воды на его внутреннюю поверхность. Метод испытания для определения гидролитической устойчивости внутренней поверхности упаковки из стекла при воздействии воды в течение (60±1) мин. при температуре (121±1) °С под давлением 1,1 атм с титрованием аликвотной части полученного раствора хлористоводородной кислотой, может быть применен для флаконов, пробирок и ампул (кроме спаренных ампул), изготовленных из натриево-кальциего-силикатного стекла с обработанной или необработанной поверхностью, боросиликатного или нейтрального стекла.

Для упаковки из стекла типа III (натриево-кальциево-силикатного стекла без обработки) проводится испытание на измельченном стекле.

Для оценки качества упаковки из стекла, обладающей высокими показателями гидролитической устойчивости внутренней поверхности, обусловленными дополнительными способами обработки, проводят испытание методом травления. После проведения данного испытания стеклянная тара, которая подвергалась дополнительным способам обработки, обычно имеет значительно более низкие показатели гидролитической устойчивости, близкие к показателям стеклянной тары со средней гидролитической устойчивостью.

Классификация упаковки из стекла и/или стекла может быть проведена в соответствии с показателями гидролитической устойчивости. Класс гидролитической устойчивости стекла устанавливают по расходу раствора хлористоводородной кислоты и значению ее щелочного эквивалента, полученного в испытании в установленном порядке.

Марки медицинского стекла, используемые для различных видов стеклянной тары (ампулы, флаконы, шприцы, банки, бутылки, в том числе для хранения крови, трансфузионных и инфузионных препаратов, аэрозольные баллоны), согласно классификации, приведенной в ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств», должны соответствовать определенным показателям гидролитической устойчивости.

**Определение гидролитической устойчивости**

***Метод 1. Определение гидролитической устойчивости внутренней поверхности упаковки из стекла.***

Испытание проводят на неиспользованной упаковке из стекла, которая не подвергались другим видам испытаний, связанных с воздействием воды. Порядок отбора и количество образцов упаковки и требования к ним устанавливают в нормативных документах на упаковку конкретных видов. Объемы испытуемой жидкости и число титрований указаны в Таблице 1.

Таблица 1. – Объемы испытуемой жидкости и число титрований.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Объем наполнения (мл) | Объем испытуемой жидкости для одного титрования (мл) | Числотитрований |
|  До 3,0 | 25,0 | 1 |
|  От 3,0 и до 30,0 | 50,0 | 2 |
|  От 30,0 и до 100,0 | 100,0 | 2 |
|  Более 100,0 | 100,0 | 3 |

*Определение объема наполнения для проведения испытания.*

Объем наполнения для флаконов и бутылок составляет 90 % от максимально возможной вместимости, для ам­пул – объем до высоты плеч.

Для испытания флаконов и/или бутылок случайным образом отбирают 6 образцов из серии (или 3 образца вместимостью более 100,0 мл), удаляют загрязнения и осколки. Пустые образцы взвешивают с точностью до 0,1 г, помещают на горизонтальную по­верхность и наполняют водой до краев, избегая переполнения и образования пузырьков воздуха и регулируя уровень жидкости по линии края. Запол­ненные образцы взвешивают, вычисляют массу воды с точностью до 0,01 г для упаковки номинальным объемом до 30,0 мл (включительно) и с точностью до 0,1 г для упаковки номинальным объемом более 30,0 мл. Рассчитывают среднее значение объема в мл и умножают его на 0,9. Полученный объем, выраженный с точностью до 0,1 мл, является объемом наполнения для данной серии флаконов и/или бутылок.

Для испытания ампул не менее 6 сухих образцов помещают на пло­скую, горизонтальную поверхность и наполняют их водой из бюретки до уровня перехода тела ампулы в плечо. Определяют вмести­мость образца с точностью до 0,02 мл и рассчитывают средний объем. Полученный объем, выраженный с точностью до 0,1 мл, является объемом наполнения для данной серии ампул.

Для испытания шприцов и/или картриджей отбирают 6 образцов, закрывают имеющиеся отверстия инертным материалом. Определяют объем наполнения до краев, как описано для флаконов и бутылок, и умножают его на 0,9. Полученный объем, выра­женный с точностью до 0,1 мл, является объемом наполнения для данной серии шприцов и/или картриджей.

Перед проведением испытания образцы выдерживают не менее 30 мин в помещении при температуре не ниже 18 °C. Незадолго до проведения испытания каждую испытуемую емкость (кроме закрытых ампул) не менее двух раз промывают водой, сначала обычной, затем водой свободной от углерода диоксида и дают воде стечь. Полностью процедура очистки занимает 20 – 30 мин. Перед вскрытием ампулы могут быть нагреты на водяной или на воздушной бане при температуре около 40 °С в течение 2 мин для снятия пониженного давления. Испытание проводят в одинаковых условиях для всех образцов при температуре воздуха не ниже 18 °C.

Подготовленные образцы наполняют водой свободной от углерода диоксида до объема наполнения, закрывают инертным материалом (пергаментной бумагой, алюминиевой фольгой или перевернутым лабораторными стаканами подходящего размера). Собранные по группам образцы в стеклянных чашках, стаканах или других подходящих держателях, помещают на поддон в автоклав, содержащий воду комнатной температуры, и размещают таким образом, чтобы поддон с образцами был выше уровня воды в автоклаве.

Помещают термопару внешнего калиброванного прибора в заполненную упаковку из стекла и присоединяют ее к внешнему измеряющему устройству. При малых размерах упаковки из стекла термопару помещают в подобную упаковку из стекла подходящего размера. Закрывают дверцу или крышку автоклава. Включают автоматическую запись температуры во времени, нагревают автоклав с такой скоростью, чтобы через 20 – 30 мин через кран для удаления воздуха, начинал интенсивно выходить пар, принимая меры для исключения образования давления пара. Поддерживают такую интенсивность пара в течение 10 мин. Закрывают кран и поднимают температуру до 121 °С под давлением 1,1 атм со скоростью 1 °С в мин в течение 20 – 22 мин. Поддерживают температуру (121 ± 1) °С в течение 60 ± 1 мин от момента ее достижения. Затем охлаждают до температуры 100 °С со скоростью 0,5 °С в мин в течение 40 – 44 мин, не допуская образования вакуума. Автоклав открывают после его охлаждения до 95 °С, вынимают образцы и осторожно охлаждают их до комнатной температуры в течение 30 мин.

Титрование проводят через 1 час после извлечения образцов из автоклава. Полученные объемы жидкостей объединяют и перемешивают. Необходимый объем отбирают при помощи пипетки и помещают в коническую колбу. Во вторую такую же колбу соответственно помещают равный объем воды свободной от углерода диоксида (контрольный раствор). В каждую колбу прибавляют 0,05 мл раствора метилового красного на 25 мл жидкости. Контрольный раствор титруют 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до перехода желтой окраски в розовую. Испытуемую жидкость титруют этим же титрантом до получения цвета раствора, аналогичного полученному в контрольном опыте.

Гидролитическую устойчивость образца , выраженную в мл раствора хлористоводородной кислоты концентрации (*С)* 0,01 моль/л, вычисляют по формуле:

*Xi = Vi ˗ V*,

где

*Vi* – объем раствора хлористоводородной кислоты, израсходованный на титрование каждого образца, мл;

*V* – объем раствора хлористоводородной кислоты, израсходованный на титрование контрольной пробы, мл.

За гидролитическую устойчивость испытуемых образцов одной выборки принимают среднеарифметическое значение гидролитической устойчивости этих образцов.

Если объем титранта меньше 1,0 мл, его выражают с точностью до второго знака после запятой, если объем больше или равен 1,0 мл – с точностью до первого знака после запятой.

Результат или средние результаты, в случае проведения более одного титрования, не должны превышать значений, указанных в Таблице 2.

Таблица 2. – Допустимые нормы гидролитической устойчивости.

|  |  |
| --- | --- |
|  | Максимальный объем 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты на 100 мл испытуемой жидкости (мл) |
|  | Упаковка из стекла |
| Объем наполнения, мл | С высокой гидролитической устойчивостью, обусловленной а) химическим составом либо б) обработкой внутренней поверхности 1 класс (НС 1)[[1]](#footnote-1), либо 2 класс (НС 2) | Со средней гидролитической устойчивостью, 3 класс (НС 3) |
| До 1,0 | 2,0 | 20,0 |
| Более 1,0 и до 2,0 | 1,8 | 17,6 |
| Более 2,0 и до 3,0 | 1,6 | 16,1 |
| Более 3,0 и до 5,0 | 1,3 | 13,2 |
| Более 5,0 и до 10,0 | 1,0 | 10,2 |
| Более 10,0 и до 20,0 | 0,80 | 8,1 |
| Более 20,0 и до 50,0 | 0,60 | 6,1 |
| Более 50,0 и до 100,0 | 0,50 | 4,8 |
| Более 100,0 и до 200,0 | 0,40 | 3,8 |
| Более 200,0 и до 500,0 | 0,30 | 2,9 |
| Более 500,0 | 0,20 | 2,2 |

***Метод 2.*** ***Определение гидролитической устойчивости стеклянных гранул (испытание измельченного стекла).***

Определение проводят на стекломассе для получения стеклянных трубок (дрот) или готовой упаковке из стекла, закаленной до приемлемого производственного качества.

Испытуемую стеклянную тару промывают водойи высушивают в сушильном шкафу. Не менее трех образцов заворачивают в чистую бумагу и разбивают таким образом, чтобы получить два образца массой около 100 г каждый с шириной кусочков не более 30 мм. Первый образец последовательно порциями по 30,0 – 40,0 г помещают в ступку (Рисунок 1), и измельчают однократным ударом молотка по пестику. Раздробленный образец переносят из ступки на верхнее сито комплекта и быстро просеивают. Остаток, не прошедший через ячейки верхнего и среднего сит удаляют. Затем фракционируют, повторяя операцию до тех пор, пока на верхнем сите не останется около 10,0 г стекла. Порцию образца, оставшуюся на верхнем сите, и порцию, прошедшую через ячейки нижнего сита, удаляют. Встряхивают комплект сит в течение 5 мин.



Рисунок 1. – Устройство для проведения испытания измельченного стекла (размеры приведены в миллиметрах).

Гранулы стекла, которые прошли через среднее сито и остались на нижнем сите, помещают во взвешенный флакон.

Повторяют разбивание и просеивание со вторым образцом. Каждый из полученных образцов стеклянных гранул массой около 10,0 г последовательно помещают на чистую бумагу и удаляют железные частицы с помощью магнита.

Полученные образцы стеклянных гранул помещают в стаканы объемом 100,0 – 150,0 мл, прибавляют 30 мл ацетона и очищают гранулы любым пригодным способом.

Заполняют сосуд ультразвуковой бани водой комнатной температуры, помещают лабораторный стакан на подставку, погружая таким образом, чтобы уровень раствора ацетона совпадал с уровнем воды, и обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин. Вращают лабораторный стакан, отстаивают раствор и декантируют как можно больше ацетона. Ультразвуковую очистку повторяют. В том случае, если помутнение сохраняется, процедуру повторяют, промывая ацетоном до получения прозрачного раствора. Вращают стакан и декантируют ацетон, затем высушивают гранулы, помещая стакан на теплую пластинку для удаления избыточного ацетона, после чего его нагревают в сушильном шкафу при температуре 140 °С в течение 20 мин. Высушенные частицы стекла из каждого стакана помещают раздельно во взвешенные флаконы, закрывают пробками и охлаждают в эксикаторе.

Навеску 10,0 г очищенных и высушенных стеклянных гранул помещают в две отдельные конические колбы вместимостью 250 мл. В каждую колбу пипеткой вносят 50,0 мл воды свободной от диоксида углерода (испытуемый раствор).В третью коническую колбу пипеткой вносят только 50,0 мл воды свободной от диоксида углерода (контрольный раствор). Осторожно перемешивают, равномерно распределяя частицы по дну колб. Колбы закрывают инертным материалом (алюминиевой фольгой или перевернутыми лабораторными стаканами подходящего размера)*.* Все три колбы помещают на подставку автоклава, содержащего воду комнатной температуры, таким образом, чтобы они находились выше уровня воды. Проводят автоклавирование в условиях, описанных в методе 1, температуру (121 ± 1) °С при давлении 1,1 атм поддерживают в течение 30 ± 1 мин, затем автоклав выключают. После снижения температуры до 95 °С автоклав открывают, извлекают горячие образцы и как можно быстрее охлаждают флаконы под струей воды, избегая теплового удара. В каждый флакон прибавляют 0,05 мл раствора метилового красного. Контрольный раствор сразу же титруют 0,02 М раствором хлористоводородной кислоты, затем титруют испытуемые растворы до получения окраски, как у контрольного раствора.

Гидролитическую устойчивость образца *X*, мл/г вычисляют по формуле:

$X= \frac{V\_{1} - V\_{2}}{m}$ ,

где

*V1* – объем раствора хлористоводородной кислоты, израсходованный на титрование испытуемого раствора, мл;

*V2* – средний объем раствора хлористоводородной кислоты, израсходованный на титрование каждого из двух контрольных опытов, мл;

*m*– масса стекла, г.

Таблица 3. - Допустимые нормы гидролитической устойчивости.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Класс гидролитической устойчивости HGA [[2]](#footnote-2) | Расход раствора хлористоводородной кислоты концентрации С (HCl) = 0,02 моль/л при титровании на 1,0 г стекла, мл/г | Щелочной эквивалент, выраженный массой оксида натрия (Na2O) на 1,0 г стекла, мг/г |
| 1 класс (HGA1), упаковка с высокой гидролитической устойчивостью, обусловленной химическим составом | До 0,10 включительно  | До 0,062 включительно  |
| 2 класс (HGA2), упаковка из стекла с обработкой внутренней поверхности либо со средней гидролитической устойчивостью. | Свыше 0,10 до 0,85 включительно | Свыше 0,062 до 0,527 включительно  |

Рассчитывают средний результат в миллилитрах 0,02 М раствора хлористоводородной кислотына 1,0 г образца и при необходимости эквивалент извлеченной щелочи, рассчитанный в виде количества мг натрия оксида на 1,0 г стеклянных гранул. 1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,62 мг натрия оксида.

Если полученные высшие и низшие значения отличаются более чем на 20 %, определение повторяют.

***Метод 3.*** ***Определение гидролитической устойчивости стеклянной тары с обработкой внутренней поверхности (испытание травления).***

Если неизвестно, была ли обработана поверхность стеклянной тары дополнительно к методу 1 используют метод 3.

Метод 3 может быть применен на неиспользованных образцах или на образцах, предварительно проанализированных методом 1.

Необходимые объемы испытуемой жидкости приведены в Таблице 1.

Стеклянную тару дважды промывают водой и заполняют до краев смесью 1 объема фтористоводородной кислоты и 9 объемовхлористоводородной кислоты, выдерживают в течение 10 мин. Содержимое удаляют и тщательно промывают не менее 5 раз водой. Перед испытанием снова промывают водой. Подготовленную таким образом стеклянную тару помещают в автоклав и проводят определение, как описано в методе 1. Если результаты значительно превышают полученные при анализе исходных поверхностей (показатель от 5 до 10), то поверхность образцов была обработана.

Внутренняя поверхность ампул, картриджей и шприцов, изготовленных из стеклянных трубок, обычно не подвергается обработке. Проводят определение как описано выше. Если поверхность ампул не обработана, полученные значения будут значительно ниже, чем полученные в предыдущем испытании.

**Различие между упаковкой из стекла типа I и типа II**

Результаты, полученные в испытании методом 3, сравнивают с результатами, полученными в испытании методом 1. Интерпретация результатов проводится в соответствии с Таблицей 4.

Таблица 4. – Различие между упаковкой из стекла с высокой гидролитической устойчивостью, обусловленной химическим составом либо обработкой внутренней поверхности, 1 (НС 1) класс и 2 (НС 2) класс.

|  |  |
| --- | --- |
| Упаковка из стекла с высокой гидролитической устойчивостью, обусловленной химическим составом | Упаковка из стекла с высокой гидролитической устойчивостью, обусловленной обработкой внутренней поверхности |
| Значения близки к значениям, полученным при проведении испытания на поверхностную гидролитическую устойчивость 1 класса (НС 1) | Значения значительно превышают результаты, полученные при проведении испытания на поверхностную гидролитическую устойчивость и близки к значениям, но превышают результаты для стекла 3 класса (НС 3). |

1. НС означает класс гидролитической устойчивости стекла в соответствии с данным методом испытания. [↑](#footnote-ref-1)
2. HGA означает класс гидролитической устойчивости стекла в соответствии с данным методом испытания. [↑](#footnote-ref-2)