**Упаковка для фармацевтического ОФС**

**применения из стекла Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает основные требования к упаковке для фармацевтического применения из стекла.

Упаковка для фармацевтического применения из стекла (далее – упаковка из стекла) представляет собой средство или комплекс средств, полученных из стекла медицинского, содержащих или предназначенных для содержания, защиты, сохранности лекарственных средств в процессе обращения (хранения, транспортирования, реализации).

Упаковка из стекла, как правило, находится в непосредственном контакте с лекарственным средством, так как стекло медицинское используют для производства основного элемента системы упаковки – тары стеклянной.

Общие требования к упаковке лекарственных средств установлены ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» и ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Упаковка из стекла является выбором для многих лекарственных препаратов в виде лекарственных форм различного агрегатного состояния (жидких, твердых, мягких), способа/пути введения и применения, включая лекарственные формы для парентерального применения, глазные лекарственные формы и др.

Упаковка из стекла обладает высокой химической, термической устойчивостью, допускает возможность проведения стерилизации лекарственных средств, может быть герметично укупорена или запаяна, может содержать агрессивные вещества, обеспечивать сохранность скоропортящихся веществ и т.д. Упаковка из стекла характеризуется разнообразием форм и размеров, вместимость её варьирует от нескольких миллилитров до 20 и более литров. Если необходимо, упаковка из стекла может быть прозрачной, обеспечивающей визуальный контроль лекарственных средств, или окрашенной для защиты от действия света.

ПРОИЗВОДСТВО

Упаковку из стекла получают из расплавленной стекломассы различными методами: выдувания, литья, прессования, проката. Стеклянную тару (для бутылок, флаконов, банок) вырабатывают на выдувных автоматах, полуавтоматах или ручным способом непосредственно из стекломассы. Ампулы, картриджи, флаконы небольшого объема производят из дрота медицинского (стеклянных трубок) определенного диаметра, предварительно полученного из стекломассы.

Стекло медицинское состоит из расплавленной смеси силикатов, оксидов металлов и солей. Основной компонент стекла медицинского – кремния диоксид, имеющий температуру плавления более 1700 °С. Для придания необходимых характеристик стеклу медицинскому используют различные добавки. Для понижения температуры плавления стекломассы (что необходимо при запаивании ампул) добавляют оксиды натрия, калия, но их введение резко уменьшает химическую устойчивость стекла. Повышение химической устойчивости стекломассы добиваются введением оксидов алюминия, бора, кальция. Добавление в состав стекломассы оксидов магния в значительной мере увеличивает термическую устойчивость. Регулирование содержания оксидов бора, алюминия и магния повышает ударную прочность и снижает хрупкость стекла. Светозащитное окрашенное стекло получают при добавлении небольших количеств оксидов металлов, например, оксидов железа, марганца, выбранных в соответствии с желаемой спектральной оптической плотностью.

Для производства упаковки из стекла применяют стекло медицинское различных марок, отличающихся химическим составом и физико-химическими свойствами. Характеристики марок стекла медицинского и номенклатура производимой из них упаковки, приведены в разделе «Упаковочные материалы. Стекло» ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Внешняя и внутренняя поверхность упаковки из стекла может быть специально обработана. Внутреннюю поверхность упаковки из стекла обрабатывают для повышения гидролитической устойчивости, придания водоотталкивающих свойств, внешнюю – для повышения устойчивости к истиранию, уменьшению трения, увеличению абразивной устойчивости. Обработка внешней поверхности упаковки из стекла должна проводиться таким образом, чтобы не затрагивать внутреннюю. Для защиты от действия света упаковка из стекла может быть покрыто защитным слоем.

Внутренняя поверхность упаковки из стекла может подвергаться расслаиванию – отделению стекла тонкими слоями, чешуйками. На расслоение стекла влияние может оказывать процесс производства упаковки из стекла в стрессовых условиях (воздействие высокой температуры в течение продолжительного времени), химическая обработка внутренней поверхности упаковки. Расслоение стекла может быть вызвано химическим воздействием, называемым коррозией стекла, происходящим вследствие процессов растворения, вызванного гидролизом, ионного обмена (выщелачивания) при воздействии рН. Подверженность стекла к расслоению увеличивают лекарственные препараты, содержащие разрушающие стекло буферные компоненты, такие как цитраты, фосфаты, а также особенности технологического процесса производства лекарственных препаратов в упаковке из стекла: финишная стерилизация, операции, проводимые, на линии заполнения и др.

При контакте внутренней поверхности упаковки из стекла с содержимым, в зависимости от марки стека, значения рН среды и других факторов, может происходить растворение или выщелачивание. При растворении в содержимое упаковки переходят компоненты стекла в тех же соотношениях, что и в стекле; выщелачивание преимущественно подразумевает выход из стекла оксидов щелочных и щелочноземельных металлов.

Взаимодействие между внутренней поверхностью упаковки из стекла и лекарственным препаратом может иметь отсроченный период и результат расслоения может быть заметен только через несколько месяцев после заполнения упаковки из стекла.

Подверженность упаковки из стекла к расслоению, растворению, выщелачиванию должна быть оценена и классифицирована при изучении стабильности лекарственных средств, помещенных в упаковку из стекла, в соответствии с требованиями ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств». Рекомендуется оценивать совместимость используемой упаковки из стекла и лекарственного препарата, учитывая лекарственную форму, свойства фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, марку стекла. Данные, полученные при ускоренных и/или стрессовых испытаниях стабильности, проводимых при предписанных температурах в течение короткого промежутка времени, могут быть использованы в качестве элемента прогнозирования и использоваться для выбора наиболее подходящей упаковки для конкретного лекарственного препарата, однако полную совместимость состава лекарственного препарата и упаковки можно оценить только путем изучения стабильности при долгосрочных испытаниях, проводимых в заявленных условиях хранения в период предполагаемого срока годности.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Упаковка из стекла относится к первичной (внутренней) упаковке, так как находится в непосредственном физическом контакте с лекарственным средством.

По способу производства упаковка из стекла классифицируется на упаковку, полученную непосредственно из стекломассы (формованная упаковка) и упаковку, полученную из дрота медицинского (трубчатая упаковка).

В зависимости от качества стекла медицинского, определяющего гидролитическую устойчивость, различают упаковку из стекла I, II и III типа. Характеристика и рекомендации по использованию упаковки из стекла I, II и III типов для лекарственных препаратов указаны в ОФС «Определение гидролитической стабильности упаковки из стекла».

Классификация упаковки по типу (материалу, конструкции) и виду (форме), а также по другим классификационным признакам, применимым к упаковке из стекла, приведена в ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Упаковка из стекла может иметь укупорочное средство (укупоренная упаковка) или укупорочное средство может отсутствовать, а упаковка из стекла будет герметично запаяна (запаянная упаковка). Укупоренная упаковка из стекла может иметь укупорочное средство, которое не требует удаления во время применения лекарственного препарата, например, укупорочное средство из эластичных материалов, которое может протыкаться иглой для внутривенного введения для взятия лекарственного препарата для применения. Другой вид укупоренной упаковки из стекла имеет укупорочные средства, от которых во время применения лекарственного препарата упаковка должна быть освобождена.

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Основные параметры и размеры, геометрические допуски, косметические дефекты, номинальная и/или полная вместимость и другие характеристики упаковки из стекла должны отвечать нормативной документации на конкретный тип и вид упаковки из стекла.

**Герметичность.** Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение герметичности упаковки».

**Гидролитическая устойчивость**. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение гидролитической стабильности упаковки из стекла». Если упаковка из стекла имеет детали, изготовленные из другого материала, то испытание проводят только на стеклянных частях упаковки.

**Мышьяк.** Не более 0,1мкг/мл. Испытание проводят для упаковки из стекла, предназначенной для водных лекарственных препаратов для парентерального применения.

*Подготовка образца.* Используют водное извлечение, полученное после автоклавирования упаковок из стекла, заполненных водой, подготовленных в соответствии с ОФС «Определение гидролитической стабильности упаковки из стекла» (метод 1. Определение гидролитической устойчивости внутренней поверхности упаковки из стекла).

Метод 1. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Мышьяк», используя в качестве испытуемого раствора 5 мл водного извлечения.

Метод 2. Испытание проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии с образованием гидрида в соответствии с ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия» (метод 1. Метод калибровочной кривой).

*Испытуемый раствор.* 10,0 мл водного извлечения переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл. Прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 5 мл калия йодида раствора 20 %. Выдерживают на водяной бане при температуре 80° С в течение 20 мин, охлаждают и доводят объем раствора до 100,0 мл водой.

*Стандартные растворы..* Используют стандартный раствор 1 мкг/мл мышьяк-иона для приготовления стандартных растворов, содержащих 0,005мкг/мл, 0,01мкг/мл и 0,015мкг/мл мышьяка. В три мерные колбы вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл, 1,0 мл и 1,5 млстандартного раствора 1 мкг/мл мышьяк-иона. В каждую колбу прибавляют по 10 мл хлористоводородной кислоты и 5 мл калия йодида раствора 20%. Выдерживают на водяной бане при температуре 80° С в течение 20 мин, охлаждают. Доводят объем раствора в каждой колбе водой до метки.

*Емкость с кислотой.* Хлористоводородная кислота концентрированная.

*Емкость с восстановителем*. Натрия боргидрида раствор 0,5 %.

Для ввода испытуемого раствора в кювету атомно-абсорбционного спектрометра используют систему образования гидрида.

*Источник излучения.* Мышьяковая полая катодная лампа

*Длина волны*.193,7 нм

*Атомизация*. Воздушно-ацетиленовое пламя

Определяют эффективные значения атомной абсорбции испытуемого раствора и растворов сравнения. По калибровочной прямой рассчитывают концентрацию мышьяка в испытуемом растворе.

**Светопропускание.** Испытание проводят для упаковки из стекла нейтрального светозащитного (окрашенного) методом спектрофотометрии в соответствии с ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».

*Подготовка образца*. Упаковку из стекла (стеклянную тару) разбивают или разрезают по оси мокрым абразивным кругом и отбирают или вырезают образцы из цилиндрической части стеклянной тары, репрезентативные по толщине стенки, и подрезают их по размерам ячейки спектрофотометра. Если образец настолько мал, что не может заполнить держатель для образца в спектрофотометре, то незаполненную часть закрывают непрозрачной бумагой или лентой, при условии, чтобы ширина образца была больше, чем ширина щели.

Образцы должны быть промыты и высушены. Не допускаются царапины на поверхности образцов Закрепляют образец в держателе спектрофотометра с помощью липкого воска или другими подходящими способами, аккуратно, чтобы не оставить на образце следов пальцев или других следов. Перед измерением поверхности образца должны быть тщательно протерты тканью для линз.

*Методика.* Чистый образец помещают в спектрофотометр таким образом, чтобы его цилиндрическая ось была параллельна плоскости щели, луч света должен быть перпендикулярным к измеряемой поверхности стекла, и потери из-за отражения были минимальны. Измеряют светопропускание образца относительно воздуха в диапазоне длин волн от 290 нм до 450 нм непрерывно с интервалами 20 нм.

*Интерпретация результатов.* Для упаковки из нейтрального светозащитного (окрашенного) стекла для лекарственных препаратов, не предназначенных для парентерального применения, светопропускание не должно превышать 10 % при любой длине волны в интервале от 290 нм до 450 нм, независимо от типа и объема упаковки из стекла.

Для упаковки из нейтрального светозащитного (окрашенного) стекла для лекарственных препаратов, предназначенных для парентерального применения, светопропускание не должно превышать пределы, указанные в таблице 1.

Таблица 1- Нормы светопропускания для упаковки из нейтрального светозащитного (окрашенного) стекла, предназначенной для лекарственных препаратов для парентерального применения.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Номинальный  объем, мл | Максимальное светопропускание при любой длине волны в диапазоне  от 290 нм до 450 нм, в % | |
| Запаянная упаковка | Укупоренная упаковка |
| До 1 | 50 | 25 |
| От 1 до 2 | 45 | 20 |
| От 2 до 5 | 40 | 15 |
| От 5 до 10 | 35 | 13 |
| От 10 до 20 | 30 | 12 |
| От 20 до 50 | 25 | 10 |
| Свыше 50 | 15 | 10 |