**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Эластомерные укупорочные средства ОФС**

**для лекарственных форм**

**для парентерального применения Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает основные требования к эластомерным укупорочным средствам, применяемым для упаковки лекарственных форм, предназначенных для парентерального применения.

Общие требования к упаковке лекарственных средств, элементам упаковки, включая укупорочные средства, установлены ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Укупорочные средства относят к основным элементам упаковки, представляющим собой изделия, предназначенные для укупоривания и сохранения содержимого упаковки.

Укупорочные средства для укупоривания лекарственных средств, такие как пробки, прокладки, вкладыши и др., непосредственно контактируют или могут контактировать с содержимым первичной упаковки, элементом которой они являются. Другие укупорочные средства, например, крышки, колпачки и др., могут не контактировать с содержимым лекарственного средства в течение всего процесса его обращения.

Для производства укупорочных средств, предназначенных для укупорки упаковок с лекарственными средствами, используют полимеры, металл, стекло, пробку и другие материалы. Полимеры для производства укупорочных средств для лекарственных средств представлены различными видами, марками, составами таких материалов, как резина и силикон, которые относят к эластомерным материалам, обладающим особым функциональным свойством – упругости или эластичности. Эластомерные материалы легко изменяют форму при сжимании, скручивании, сгибании, а при снятии напряжения моментально возвращаются к своей первоначальной форме.

Укупорочные средства из эластомерных материалов являются выбором для упаковки фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, выпускаемых в лекарственных формах, имеющих различное агрегатное состояние, различные способы/пути введения и применения, в том числе лекарственные формы высокого риска, предназначенные для парентерального и офтальмологического применения.

Эластомерные укупорочные средства используют для лекарственных препаратов для парентерального применения, представляющих собой жидкие лекарственные формы или твердые лекарственные формы (порошки, лиофилизаты и др.), предназначенные для приготовления жидкой лекарственной формы для парентерального применения непосредственно перед использованием путем добавления в упаковку с твердой лекарственной формой соответствующего растворителя.

Эластомерные укупорочные средства, как правило, являются элементом первичной упаковки и контактируют с содержимым упаковки. В зависимости от вида упаковки укупорочные средства могут иметь различный вид (конфигурацию, размеры). Основными видами упаковки лекарственных форм для парентерального применения, для которых используют эластомерные укупорочные средства, являются различной емкости флаконы, бутылки, картриджи, преднаполненные шприцы. Эластомерные укупорочные средства для них представлены различными видами силиконовых и резиновых пробок, включая пробки для флаконов, уплотнительные диски, плунжерные пробки для картриджей, пробки для лиофилизатов и др.

Укупорочные средства, используемые для укупорки упаковки с лекарственной формой для парентерального применения, могут быть удалены во время применения лекарственного препарата, или могут не требовать удаления их с упаковки во время применения лекарственного препарата, например, если содержимое извлекается из упаковки с помощью иглы, которой прокалывается укупорочное средство из эластичных материалов.

Основные требования к эластомерным укупорочным средствам для лекарственных форм для парентерального применения:

- компоненты лекарственного средства, находящиеся в контакте с укупорочным средством, не должны адсорбироваться на его поверхности, а также проникать в укупорочное средство в количестве, способном оказать неблагоприятное воздействие на качество лекарственного препарата;

- из укупорочных средств в содержимое упаковки не должны высвобождаться какие-либо вещества в количествах, оказывающих влияние на стабильность лекарственного средства или имеющих возможное токсическое действие;

- укупорочное средство должно быть совместимо с содержимым упаковки (лекарственным средством) в течение всего его срока годности;

- укупорочное средство должно обеспечивать полное укупоривание;

- укупорочное средство должно позволять легко и безопасно использовать лекарственное средство.

ПРОИЗВОДСТВО

Эластомеры, применяемые для производства укупорочных средств, представляют собой сложные многокомпонентные полимерные материалы, полученные из природных или синтетических веществ при помощи полимеризации, аддитивной полимеризации или поликонденсации. Эластомерные упаковочные материалы состоят из эластомерной составляющей (базового эластомера) и различных добавок.

Основные свойства и характеристики эластомерного материала существенно зависят от состава и типа вулканизации (сшивания) ее базового эластомера, а также от добавок, вводимых для обеспечения специфических задач и требуемых функций. Добавки могут составлять до 50 % эластомерной смеси и могут быть представлены ускорителями, наполнителями, пластификаторами, мягчителями, стабилизаторами, антиоксидантами, красителями.

Производство укупорочных средств на основе эластомерных материалов осуществляется различными методами (формованием, экструзией и др.), выбор которых обусловлен видом упаковки; физико-химическими, эксплуатационными, токсикологическими свойствами эластомерного материала и лекарственного средства, для которого предназначена упаковка, а также другими аспектами.

Для упаковки, предназначенной для лекарственных форм для парентерального применения, применяют эластомерные укупорочные средства, полученные, как правило, из силиконовых или резиновых материалов.

Силиконовый эластомер получают поперечным сшиванием линейного полисилоксана, состоящего в основном из диметилсилокси-групп, с небольшими количествами метилвинилсилокси-групп; концы цепи блокированы триметилсилокси- или диметилвинилсилокси-группами.

Общая формула полисилоксана представлена на рисунке 1.

 

Рисунок 1. Общая формула полисилоксана

Различают силиконовые эластомеры, полученные с использованием пероксидов или с использованием платины в качестве катализаторов.

Для получения экструдированных силиконовых укупорочных средств поперечное сшивание проводят при нагревании с использованием 2,4-дихлорбензоилпероксида, относящегося к пероксидам.

Для получения формованных силиконовых укупорочных средств поперечное сшивание проводят при нагревании с использованием таких пероксидов как: 2,4-дихлорбензоилпероксида или дикумилпероксида или *ОО*-(1,1-диметилэтил) *O-*изопропилмонопероксикарбоната или 2,5-бис [(1,1-диметилэтил) диокси]-2,5-диметилгексана.

Силиконовые эластомеры для укупорочных средств могут быть также получены гидросиланированием [SiH]-группами полисилоксана с использованием платины в качестве катализатора.

Во всех случаях производства силиконовых эластомеров используют необходимые добавки, в качестве обязательной применяют кремния диоксид, и иногда небольшое количества кремнийорганических добавок (α, ω-дигидроксиполидиметилсилоксан).

Резиновые укупорочные средства для лекарственных форм для парентерального применения производят из материалов, полученных методом вулканизации (поперечным сшиванием) макромолекулярных органических веществ (базовых эластомеров) с использованием соответствующих добавок. Выбор базового эластомера и различных добавок (вулканизаторов, катализаторов, стабилизаторов, красителей и др.) зависит от свойств, необходимых для конкретного укупорочного средства. При производстве резиновых пробок для фармацевтического применения наибольшее использование имеет резиновая смесь на основе бутилкаучуков и галобутилкаучуков (хлор-бутилового и бром-бутилового каучука).

Резиновые укупорочные средства классифицируют на два типа: тип I и тип II. Укупорочные средства типа I обычно используют для водных растворов для парентерального применения, они соответствуют более строгим требованиям, чем укупорочные средства типа II. Резиновые укупорочные средства типа II, как правило, предназначены для неводных лекарственных средств, и, обладая свойствами, оптимизированными для специального использования (например, многоразового прокалывания), они могут не отвечать всем требованиям, предъявляемым к укупорочным средствам типа I из-за своего внешнего вида, химического состава эластомера.

При производстве резиновых укупорочных средств могут быть использованы различные технологические приемы, обуславливающие выпуск разных типов, видов резиновых укупорочных средств.

Резиновые укупорочные средства могут быть произведены только из одного вида эластомерного резинового материала, как правило, это характерно для выпуска укупорочных средств типа I.

Укупорочные средства с покрытием представляют собой изделие из резинового эластомерного материала, имеющее на своей поверхности или части поверхности слой другого полимерного материала.

Различают укупорочные средства со смазывающим покрытием (смазанные укупорочные средства) - это укупорочные средства из базового резинового эластомера, обработанные силиконовым маслом (силиконизированные), или покрытые другими смазывающими добавками (материалами, химически или механически связанными с укупорочным средством), которые не предназначены и фактически не обеспечивают барьер для базового эластомера.

Резиновые укупорочные средства могут быть покрыты материалами, предназначенными для обеспечения или фактически выполняющими функцию барьера для базового эластомера (например, покрытые политетрафторэтиленом или лаковым покрытием). Не допускается использование защитного материала для компенсации свойств укупорочного средства, не соответствующих фармакопейным требованиям.

Многослойные укупорочные средства представляют собой изделия, включающие несколько слоев различных эластомеров. Например, двухслойные укупорочные средства состоят из двух различных слоев эластомерных материалов, один из которых обладает более высоким уровнем химической чистоты и предназначен для контакта с лекарственным средством, другой слой демонстрирует более высокий уровень упругости и предназначен для улучшения самогерметизации и устойчивости к возможному разрушению эластомерного материала.

При выборе состава материала для производства резиновых и силиконовых укупорочных средств необходимо учитывать возможность отрицательного влияния каждого компонента эластомерной смеси на эффективность, чистоту, стабильность и безопасность лекарственного средства.

Если резиновые или силиконовые упаковочные средства являются элементом первичной упаковки лекарственной формы для парентерального применения и предназначены для прямого контакта с лекарственным средством, то необходимо иметь информацию о наличии частиц, которые могут попасть в лекарственное средство с их поверхности.

В том случае, если резиновые или силиконовые укупорочные средства представляют собой элемент первичной упаковки лекарственной формы для парентерального применения, предназначенный для прокалывания его металлической иглой для подкожных инъекций, то необходимо учитывать такие функциональные свойства укупорочных средств, как проницаемость, фрагментация, самогерметизация, целостность укупорки упаковки.

Эластомерные укупорочные средства для лекарственных форм для парентерального применения перед использованием должны подвергаться обработке в соответствии с действующими законодательными нормами, должны выдерживать условия обработки (мойки, высушивания), включая стерилизацию в соответствии с ОФС«Стерилизация» и дополнительные требования, указанные в настоящей общей фармакопейной статье.

ИСПЫТАНИЯ

**Подготовка образцов.** Образцы эластомерного материала для проведения испытаний могут представлять собой вырезанные из исследуемого материала кусочки необходимых размеров или растворы и жидкости, полученные экстрагированием эластомерного материала, как правило, водой. Для экстрагирования используют целое изделие или разрезанное на части с максимальной длиной стороны не более 1 см.

*Образец силиконового эластомера* 25 г исследуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 500 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После того как раствор остынет, его декантируют.

*Образец резинового эластомера.*Помещают целые, неразрезанные укупорочные средства, площадь поверхности которых составляет 100±10 см2, в подходящую стеклянную емкость, прибавляют 200 мл воды или воды для инъекций, так, чтобы укупорочные средства были полностью покрыты. Если невозможно получить предписанную площадь поверхности не разрезая укупорочные средства, отбирают такое их количество, площадь поверхности которых будет ближе всего к 100 см2, и корректируют объем используемой воды, чтобы он составлял 2 мл на каждый 1 см2 фактической площади поверхности укупорочных средств, взятых для испытания. Кипятят в течение 5 мин, ополаскивают пять раз холодной водой или водой для инъекций.

Промытые укупорочные средствапомещаютв широкогорлую колбу из нейтрального стекла типа I (ОФС «Определение гидролитической стабильности упаковки из стекла»), прибавляют 200 мл воды или воды для инъекций (или такое же количество воды или воды для инъекций, как первоначальное), взвешивают. Закрывают горлышко колбы лабораторным стаканом из боросиликатного стекла. Нагревают в автоклаве таким образом, чтобы за 20-30 мин температура достигла (121±2)° С, выдерживают при такой температуре в течение 30 мин. Охлаждают до комнатной температуры в течение 30 мин. Прибавляют воды или воды для инъекций, чтобы довести до первоначальной массы. Встряхивают и сразу же отделяют раствор от укупорочных средств декантированием.

Перед применением в каждом из испытаний этот раствор образца резинового эластомера обязательно встряхивают.

Если для испытания используют плотно закрытую колбу из стекла типа I с пробкой из инертного материала вместо широкогорлой колбы, закрытой стаканом из боросиликатного стекла, то в этом случае не требуется доводить массу колбы с испытуемым материалом до первоначальной.

*Контрольный раствор.* Готовят также, как образец резинового эластомера с использованием 200 мл воды или воды для инъекций вместо испытуемого материала.

**Описание.** Силиконовые эластомеры представляют собой прозрачный или полупрозрачный материал или готовые изделия.

Резиновые эластомеры являются полупрозрачными или непрозрачными, не имеющими характерного окрашивания, которое зависит от используемых добавок. Готовые укупорочные средства гомогенны, практически не имеют заусениц и посторонних включений, например, волокон, механических включений, отходов резины.

**Подлинность.**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр испытуемого образца резинового или силиконового эластомерного материала, записанный по методу нарушенного полного внутреннего отражения для твердых веществ, должен соответствовать спектру стандартного образца резинового или силиконового эластомерного материала (спектру материала, выбранного для типового образца).

*Подготовка образца эластомера для ИК-спектрометрии.* Образец эластомера разрезают вдоль соответствующей оси, если необходимо, записывают спектр поверхности среза и сравнивают со стандартным спектром типового образца, подготовленного аналогичным образом. Для резиновых эластомеров с покрытием, с двухслойными уплотнениями, смазанных укупорочных средств, испытанию на подлинность подвергают каждую отдельную часть укупорочного средства, за исключением определения подлинности силиконового масла, используемого в качестве смазки.

При невозможности прямого измерения спектра по методу нарушенного полного внутреннего отражения, например, для укупорочных средств на основе резиновых эластомеров, содержащих технический углерод, нагревают необходимое количество исследуемого материала в термостойкой пробирке над открытым пламенем до высушивания образца и продолжают нагревание до конденсации паров пиролиза у верхнего края пробирки. Затем проводят испытание продуктов пиролиза методом нарушенного полного внутреннего отражения и сравнивают полученный спектр со спектром продуктов пиролиза типового образца.

2. *Качественная реакция*. 1,0 г силиконового эластомера помещают в первую пробирку и нагревают над слабым пламенем до появления белых паров. Во вторую пробирку помещают 1 мл раствора хромотроповой кислоты натриевой соли 0,1 %. Первую пробирку поворачивают ко второй пробирке таким образом, чтобы появившийся белый пар достиг раствора. После этого вторую пробирку встряхивают в течение около 10 с и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Раствор должен окраситься в фиолетовый цвет.

3. *Качественная реакция*. 50 мг остатка после сжигания силиконового эластомера дают характерную реакцию на силикаты (ОФС «Общие реакции на подлинность». Силикаты).

***Примечание.*** Для производства укупорочных средств для лекарственных форм для парентерального применения используют резиновые и силиконовые эластомеры и вспомогательные полимерные покрытия различных составов (рецептуры). Приведенные в настоящей общей фармакопейной статье методики определения подлинности эластомеров не охватывают возможность определения этого показателя для укупорочных средств различных составов. Для установления точного состава эластомера могут быть использованы один или несколько таких методов анализа, как определение относительной плотности, определение общей золы, определение содержания серы, тонкослойная хроматография экстрагируемого образца, спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра экстрагируемого образца, инфракрасная спектроскопия эластомера и/или продуктов пиролиза эластомера.

**Относительная плотность**. Для силиконовых эластомеров от 1,05 до 1,25 г/см3 (ОФС «Определение плотности полимерных материалов»).

При определении показателя методом жидкостного пикнометра, в качестве рабочей (иммерсионной) жидкости, используют спирт безводный.

**Растворимость.** Резиновые эластомеры практически нерастворимы в тетрагидрофуране, но в котором может происходить значительное обратимое набухание эластомера.

Силиконовые эластомеры практически нерастворимы в органических растворителях, некоторые из которых, например, циклогексан, гексан и метиленхлорид вызывают обратимое набухание материала.

**Прозрачность раствора.** Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

*Образец силиконового эластомера* должен быть прозрачным.

*Опалесценция Образца резинового эластомера* для укупорочных средств типа I должна быть не более, чем эталон сравнения II.

*Опалесценция Образца резинового эластомера* для укупорочных средств типа II должна быть не более, чем эталон сравнения III.

В случае определения опалесценции методом нефелометрии для укупорочных средств типа I из резинового эластомера нефелометрическая единица мутности составляет 6 NTU, для укупорочных средств типа II из резинового эластомера - 18 NTU (ОФС «Нефелометрия»).

**Цветность раствора.** Окраска *Образца резинового эластомера* не должна быть более интенсивной эталонного раствора GY5(ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Зола общая.** Испытание проводят для резиновых эластомеров. (ОФС «Зола общая»).

Определяют процентное содержание золы общей в исследуемом образце (А) и сравнивают с процентным содержанием золы общей в типовом образце (A0). В зависимости от содержания золы общей в типовом образце, содержание золы общей должно соответствовать нормам, указанным в таблице 1 или, если оно недоступно, в диапазоне, определенном как целевое значение для конкретного типа резинового эластомера.

Таблица 1- Содержание золы общей в резиновом эластомере

|  |  |
| --- | --- |
| Содержание золы общей в типовом образце, А0,% | Допустимые отклонения содержания золы общей в испытуемом образце от содержания в типовом образце, А,% |
| A 0  ≤ 5,0 |  От (А0  -0,75) до (А0 + 0,75) |
| 5,0 <A 0  ≤ 10 | От (А0  -1,0) до (А0 +1,0) |
| A 0 > 10 | От (А0  -2,0) до (А0 +2,0) |

**Светопоглощающие примеси.** Испытание проводят для резинового эластомера в течение 5 ч с момента приготовления раствора *Образца резинового эластомера* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Раствор *Образца резинового эластомера* фильтруют через мембранный фильтр с размером пор около 0,45 мкм, отбрасывая первые несколько миллилитров фильтрата. При необходимости перед определением фильтрат разводят и корректируют результат в соответствии с разведением.

Оптическая плотность фильтрата *Образца резинового эластомера*в области длин волн от 220 до 360 нм, в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с контрольным раствором образца резинового эластомера, не должна превышать 0,2 для укупорочных средств типа I и не должна превышать 4,0 для укупорочных средств типа II.

**Фенилированные соединения.** Испытание проводят для силиконового эластомера**.**

2,0 г испытуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой и прибавляют 100 мл гексана. Кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Охлаждают, затем быстро фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Оборудование») в колбу с притертой пробкой. Фильтрат собирают и плотно закрывают для предотвращения испарения.

Оптическая плотность фильтрата силиконового эластомерав области длин волн от 250 до 340 нм, не должна превышать 0,4 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**Кислотность или щелочность**.

***Испытание резинового эластомера***. К 20 мл *Образца резинового эластомера* прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего. Если после добавления индикатора окраска раствора зеленого цвета, то раствор нейтрален и титрование не требуется. Для получения синего или желтого окрашивания должно потребоваться не более 0,3 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или 0,8 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты соответственно.

***Испытание силиконового эластомера*.** К 100 мл раствора *Образца силиконового эластомера* прибавляют 0,15 мл раствора бромтимолового синего. Для изменения окраски раствора на синюю должно потребоваться не более 2,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. К 100 мл раствора *Образца силиконового эластомера* прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого. Для начала изменения окраски раствора с желтой на оранжевую должно потребоваться не более 1,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Восстанавливающие вещества.**

***Испытание резинового эластомера***. Испытание проводят в течение 4 ч после приготовления раствора *Образца резинового эластомера.*

К 20,0 мл раствора *Образца резинового эластомера* прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 9,8 % и 20,0 мл 0,002 М раствора калия перманганата. Кипятят в течение 3 мин. Охлаждают. Прибавляют 1 г калия йодида и полученный раствор немедленно титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания, используя в качестве индикатора 0,25 мл 1 % раствора крахмала.

Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл воды вместо 20,0 мл раствора *Образца резинового эластомера.*

Разность между израсходованным объемом 0,01 М раствора натрия тиосульфата при титровании контрольного и испытуемого раствора не должна превышать 3,0 мл для укупорочных средств типа I и 7,0 мл для укупорочных средств типа II.

***Испытание силиконового эластомера*.** К 20 мл раствора Образца силиконового эластомера прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 9,8 % и 20,0 мл 0,002 М раствора калия перманганата. Полученный раствор выдерживают в течение 15 мин. Прибавляют 1 г калия йодида и полученный раствор немедленно титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания, используя в качестве индикатора 0,25 мл 1 % раствора крахмала.

Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл воды вместо 20,0 мл раствора *Образца силиконового эластомера.*

Разность между израсходованным объемом 0,01 М раствора натрия тиосульфата при титровании контрольного и испытуемого раствора не должна превышать1,0 мл.

**Вещества, растворимые в гексане.** Не более 3 %. Испытание проводят для силиконового эластомера.

25 мл раствора, приготовленного для испытания на фенилированные соединения, выпаривают в стеклянной выпарительной чашке на водяной бане и высушивают в сушильном шкафу при температуре 100-105° С в течение 1 ч. Масса полученного остатка не должна быть более 15 мг.

**Минеральные масла.** Испытание проводят для силиконовых эластомеров.

2 г испытуемого материала помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 30 мл смеси, состоящей из раствора аммиака и пиридина (5:95,об/об). смесь выдерживают в течение 2 ч при периодическом перемешивании. Полученный раствор пиридина декантируют и просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Флуоресценция раствора должна быть не более интенсивной, чем флуоресценция раствора, содержащего 0,0001 % раствор хинина сульфата  в 0,005 М растворе серной кислоты, исследуемого в тех же условиях.

**Аммоний. Не более 0,0002 %.** Испытание проводят для резиновых эластомеров.

*Испытуемый раствор*. 5 мл раствора *Образца резинового эластомера* разводят водой до 14 мл. При необходимости подщелачивают раствором натрия гидроксида 8,5 % и доводят объем раствора водой до 15 мл. Прибавляют 0,3 мл калия тетрайодмеркурата щелочного раствора и закрывают емкость.

*Стандартный раствор 2,5 мкг/мл аммоний-иона.* Около 0,741 г (точная навеска) NH4 Cl растворяют в мерной колбе вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор разводят водой в 100 раз непосредственно перед использованием.

*Стандартный раствор 1 мкг/мл аммоний-иона.* Разводят стандартный раствор 2,5 мкг/мл аммоний-иона водой в 2,5 раза непосредственно перед использованием.

*Раствор сравнения*. К 10 мл стандартного раствора 1 мкг/мл аммоний-иона прибавляют 5 мл воды и 0,3 мл калия тетрайодмеркурата щелочного раствора и закрывают емкость.

Через 5 мин желтая окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения.

**Цинк.** Испытание проводят для резиновых эластомеров. Не более 0,0005 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС«Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод  1).

*Испытуемый раствор*. Используют раствор *Образца резинового эластомера.* Если результаты выходят за пределы диапазона калибровки, 10,0 мл раствора *Образца резинового эластомера* разбавляют до соответствующего объема0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл цинк-иона.* Около 0,440 г (точная навеска) ZnSO4·7H2O растворяют в 1 мл уксусной кислоты разведенной 30 % в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор разводят водой в 10 раз непосредственного перед использованием.

*Стандартный раствор 10 мкг/мл цинк-иона.* Разводят стандартный раствор 100 мкг/мл цинк-иона в 10 раз непосредственно перед использованием.

*Растворы сравнения.* Готовят разбавлением стандартного раствора 10 мкг/мл цинк-иона 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

*Источник излучения*: лампа с полым цинковым катодом.

*Длина волны*: 213,9

*Атомизация*: воздушно-ацетиленовое пламя.

**Тяжёлые металлы**. Испытание проводят для резиновых эластомеров. Не более 0,0002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2).

*Испытуемый раствор*. Используют раствор *Образца резинового эластомера.*

*Стандартный раствор.* Готовят, используя 2,5 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона.

**Сухой остаток.** Испытание проводят для резиновых эластомеров.

50,0 мл раствора *Образца резинового эластомера* выпаривают досуха на водяной бане и высушивают при температуре 100-105° C. Масса остатка не должна превышать 2,0 мг для укупорочных средств типа I и не должна превышать 4,0 мг для укупорочных средств типа II.

**Летучие сульфиды.** Испытание проводят для резиновых эластомеров.

Укупорочные средства, разрезанные при необходимости, с общей площадью поверхности 20±2 см2 помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл раствора лимонной кислоты 2 %. Кусочек свинцово-ацетатной бумаги помещают на горлышко колбы и удерживают бумагу в таком положении, поместив сверху перевернутый флакон для взвешивания. Нагревают в автоклаве при температуре (121±2)° С в течение 30 мин. Любое появившееся на бумаге черное пятно не должно быть интенсивнее, чем пятно, появившееся при анализе стандартного раствора, приготовленного путем смешивания 50 мл раствора лимонной кислоты 2 % и 5,0 мл свежеприготовленного раствора сульфида натрия в воде 0,00308 %.

**Летучие вещества.** Испытание проводят для силиконовых эластомеров. Не более 0,5 % для силиконового эластомера, полученного с использованием пероксидов; не более 2,0 % для силиконового эластомера, полученного с использованием платины.

10,0 г испытуемого материала помещают в эксикатор и выдерживают над безводным кальция хлоридом в течение 48 ч, взвешивают. Затем испытуемый материал нагревают в сушильном шкафу при температуре 200° С в течение 4 ч, охлаждают в эксикаторе, снова взвешивают. Рассчитывают количество летучих веществ в силиконовом эластомере в процентах.

**Остаточные пероксиды.** Испытание проводят для силиконовых эластомеров, полученных с использованием пероксидов. Не более 0,08 % в пересчете на пероксид дихлорбензоила.

5,0 г испытуемого материала помещают в колбу из боросиликатного стекла, прибавляют 150 мл метиленхлорида, закрывают колбу и перемешивают при помощи механической мешалки в течение 16 ч. Затем быстро фильтруют, собирая фильтрат в колбу с притертой пробкой. Замещают воздух в колбе на азот, не содержащий кислорода, прибавляют 1 мл раствора натрия йодида 20 % в уксусной кислоте безводной, закрывают колбу, тщательно встряхивают и помещают в защищенное от света место на 30 мин. Прибавляют 50 мл воды и немедленно титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания, используя в качестве индикатора 0,25 мл 1 % раствора крахмала.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Разность между израсходованным объемом 0,01 М раствора натрия тиосульфата при титровании контрольного и испытуемого раствора не должна превышать 2,0 мл.

П**латина.** Испытание проводят для силиконовых эластомеров, полученных с использованием платины. Не более 0,003 %.

1,0 г испытуемого материала сжигают в кварцевом тигле, постепенно повышая температуру, до получения белого остатка. Остаток переносят в графитовый тигель. В кварцевый тигель прибавляют 10 мл свежеприготовленной смеси азотной кислоты концентрированной хлористоводородной кислоты концентрированной (1:3,об/об), нагревают на водяной бане в течение 1-2 мин и переносят содержимое в графитовый тигель. Прибавляют 5 мг калия хлорида и 5 мл фтористоводородной кислоты и выпаривают досуха на водяной бане. Прибавляют 5 мл фтористоводородной кислоты и снова выпаривают досуха; повторяют эту операцию дважды. Полученный остаток растворяют в 5 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты при нагревании на водяной бане и охлаждают. Полученный раствор прибавляют к 1 мл раствора олова (II) хлорида 25 % в 1 М растворе хлористоводородной кислоты, промывают графитовый тигель несколькими миллилитрами 1 М раствора хлористоводородной кислоты, присоединяя их к тому же раствору и доводят объем раствора той же кислотой до 10,0 мл.

Параллельно готовят раствор сравнения: к 1 мл раствора олова (II) хлорида 25 % в 1 М растворе хлористоводородной кислоты прибавляют 1,0 мл стандартного раствора 30 мкг/мл платины-иона и доводят объем раствора 1 М раствором хлористоводородной кислоты до 10,0 мл.

Окрашивание испытуемого раствора должно быть не более интенсивным, чем окрашивание раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ

Испытания проводят для укупорочных средств из резиновых эластомеров, используя целые изделия.

**Подготовка образцов.**Для проведения испытаний на функциональные свойства используют образцы укупорочных средств, подготовленных так же, как указано для приготовления раствора *Образца резинового эластомера*, высушенного на воздухе.

Для выполнения каждого из трех испытаний функциональных свойств, для каждого укупорочного средства используют новую смазанную иглу для подкожных инъекций с длинным срезом (угол среза 12±2 °) с внешним диаметром 0,8 мм. Прокалывают укупорочное средство иглой с указанными параметрами перпендикулярно поверхности, без вращения иглы.

**Проницаемость.** Определение проводят для укупорочных средств, которые при применении укупоренного ими лекарственного препарата должны быть проколоты иглой для подкожных инъекций.

10 подходящих флаконов заполняют до номинального объема водой, закрывают испытуемыми укупорочными средствами и закрепляют колпачками. Каждое укупорочное средство прокалывают перпендикулярно поверхности, используя для каждой пробки новую иглу с указанными параметрами. Усилие, необходимое для прокалывания, измеренное с точностью до ±25 Н, должно быть не более 10 Н для каждого укупорочного средства.

**Фрагментация.** Определение проводят для укупорочных средств, которые при применении укупоренного ими лекарственного препарата должны быть проколоты иглой для подкожных инъекций.

Если укупорочные средства предназначены для укупоривания лекарственных препаратов в виде водных растворов, в 12 чистых флаконов помещают объем воды, меньше номинального объема на 4 мл, укупоривают флаконы испытуемыми укупорочными средствами, закрепляют колпачками и оставляют на 16 ч.

Если укупорочные средства должны использоваться для укупоривания лекарственных препаратов в виде твердых лекарственных форм, предназначенных для последующего приготовления жидкой лекарственной формы для парентерального применения в этой же упаковке, укупорочными средствами, предназначенными для исследования, укупоривают 12 чистых флаконов.

В каждый подготовленный флакон, предназначенный для жидких или для твердых лекарственных форм для парентерального применения, вводят по 1 мл воды и удаляют 1 мл воздуха с помощью чистого шприца, снабженного иглой с вышеуказанными параметрами, используя для каждого укупорочного средства новую иглу. Процедуру повторяют по 4 раза для каждого флакона, каждый раз прокалывая укупорочное средство в другом месте. Используют новую иглу для каждого укупорочного средства, проверяя, чтобы игла не затупилась в ходе испытания.

Жидкость во флаконах фильтруют через один фильтр с размером пор не более 0,5 мкм. Подсчитывают количество фрагментов (кусочков) резины на поверхности фильтра, видимых невооруженным глазом.

Не должно быть более пяти видимых фрагментов. Эта норма установлена на основании предположения, что невооруженным глазом видны фрагменты (частицы) диаметром 50 мкм и более. В случае сомнений или разногласий фрагменты исследуют под микроскопом для проверки принадлежности их к фрагментам укупорочных средств и уточнения их размера.

**Самогерметизация.** Определение проводят для укупорочных средств, предназначенных для укупоривания лекарственного препарата в многоразовой упаковке.

10 флаконов, имеющих соответствующий тип (конструкцию) для укупорки исследуемыми укупорочными средствами, наполняют водой до номинального объема, укупоривают исследуемыми укупорочными средствами и закрепляют колпачками. Прокалывают каждое укупорочное средство 10 раз, каждый раз прокалывая новый участок укупорочного средства. Для прокалывания используют иглу с указанными выше параметрами. Для каждого укупорочного средства используют новую иглу.

Помещают флаконы в вертикальном положении в раствор метиленового синего 0,1 % и в течение 10 мин понижают внешнее давление до 27 кПа. Затем восстанавливают давление до атмосферного и выдерживают флаконы в растворе в течение 30 мин. Промывают флаконы снаружи. Ни один из флаконов не должен содержать каких-либо следов окрашенного раствора.