ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

# Определение герметичности упаковки

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к определению герметичности упаковки лекарственных средств.

Требования настоящей общей фармакопейной статьи не распространяются на определение герметичности упаковки без лекарственного средства, то есть упаковки без содержимого.

Под герметичностью упаковки, предназначенной для лекарственных средств, понимают её способность совместно с укупорочными средствами и другими элементами системы упаковки препятствовать проникновению в содержимое упаковки и выходу из упаковки газов, паров и/или жидкостей, при обычных условиях хранения, транспортирования и реализации.

Испытание на герметичность упаковки позволяет определить наличие разрыва, неплотного прилегания элементов упаковки. Утечка – это непреднамеренное проникновение или выход вещества (твердого, жидкого или газообразного) через отверстие в упаковке или через зазор между элементами упаковки в отличие от понятия «проницаемость упаковки», которое подразумевает прохождение газа, жидкости через непористую стенку упаковки или в упаковку, когда небольшая часть молекул способна пройти через барьер.

Определение герметичности упаковки лекарственных средств может быть проведено:

- при технологическом процессе производства лекарственных средств после заполнения и укупоривания упаковки;

- в ходе испытания готового лекарственного препарата и подтверждения его соответствия требованиям частной фармакопейной статьи и/или нормативного документа по качеству.

Выбор метода испытания герметичности упаковки лекарственных средств, а также применяемые критерии приемлемости при оценке герметичности, зависят от типа, вида и других характеристик первичной упаковки, от лекарственной формы лекарственного препарата, для которого предназначена упаковка, и других факторов.

Определение герметичности проводят с использованием валидированных методов, соответствующего оборудования, позволяющих оценивать герметичность упаковки, в том числе, в автоматическом режиме.

***Определение герметичности упаковки методом внутреннего давления (вакуумирования)***

Метод применяют для определения герметичности упаковки лекарственных препаратов, как правило, представляющих собой жидкие лекарственные формы в запаянных ампулах, в герметично закрытых флаконах, бутылках, банках, при технологическом процессе производства лекарственных средств после заполнения и укупоривания или запаивания упаковки.

Метод основан на создании избыточного давления внутри испытуемого образца герметично закрытой или герметично запаянной упаковки и последующему определению герметичности упаковки визуальным контролем или с помощью соответствующего оборудования.

*Определение герметичности ампул (определение качества запайки ампул).* Лекарственные препараты в запаянных ампулах размещают в кассетах капиллярами ампул вниз, кассеты помещают в вакуумную камеру, эксикатор или соответствующую емкость используемого оборудования. В вакуумной камере создают необходимое разрежение, откачивая воздух, при этом внутри ампул создается избыточное давление. Если происходит частичное или полное истечение жидкости из ампул, упаковка ампул считается негерметичной.

*Определение герметичности флаконов, бутылок, банок.* Испытуемые образцы, представляющие собой герметично укупоренные упаковки с лекарственными препаратами в виде жидких лекарственных форм, помещают в вакуумную камеру, эксикатор или соответствующую емкость используемого оборудования горлышком вниз. С помощью вакуумного насоса достигают заданного разрежения в вакуумной камере, после чего останавливают вакуумный насос и сбрасывают давление до атмосферного.

Испытуемые образцы достают из вакуумной камеры и оценивают визуально и/или с помощью впитывающей салфетки. При обнаружении в месте укупорки протечки, выявляемой по наличию капель и/или следов лекарственного средства на салфетке, такие образцы упаковки, представляющие собой флаконы, бутылки или банки, считаются негерметичными.

***Определение герметичности упаковки с помощью индикаторного (красящего) раствора***

В данном методе герметичность упаковки определяют по ~~появлению~~ отсутствию красителя внутри упаковки, подвергшейся действию избыточного, по сравнению с атмосферным, давления, или действию вакуума.

*Определение герметичности ампул и флаконов, герметизированных после заполнения их при атмосферном давлении.* Лекарственные препараты в ампулах и/или флаконах помещают в кассеты, которые погружают в емкость, заполненную водой, подкрашенной любым водорастворимым красителем, например, заполненную 0,0005 % *(м/о)* раствором *метиленового синего Р.* Кассеты погружают таким образом, чтобы ампулы и/или флаконы полностью находились в воде. Емкость герметично закрывают и создают в ней избыточное, по сравнению с атмосферным, давление (100±20) кПа, которое выдерживают в течение 20-25 мин, после чего устанавливают в емкости давление, равное атмосферному. После снятия давления кассету с ампулами и/или флаконами вынимают и просматривают на наличие красителя, прошедшего через дефекты упаковки внутрь ампул и/или флаконов. Ампулы и/или флаконы, содержащие краситель, считаются негерметичными.

*Определение герметичности упаковок безъячейковых (стрипов), упаковок ячейковых (блистеров), пакетов, пакетиков (саше).* Образцы лекарственных препаратов в герметично укупоренных упаковках, представляющих собой упаковки безъячейковые (стрипы), упаковки ячейковые (блистеры), пакеты или пакетики (саше) погружают в эксикатор (или соответствующую емкость используемого оборудования), заполненный водой, подкрашенной любым водорастворимым красителем, например, заполненный 0,0005 % *(м/о)* раствором *метиленового синего Р*. Упаковки должны быть полностью погружены в воду, при необходимости их накрывают сверху удерживающей пластиной с отверстиями. В испытательной камере (эксикаторе) создают давление 40-60 кПа, после чего останавливают вакуумный насос и сбрасывают давление до атмосферного. Выдерживают при атмосферном давлении в течение 30 мин.

Образцы достают из эксикатора, обмывают водой и оценивают визуально. При обнаружении красителя внутри образца, упаковка считается негерметичной.

***Определение герметичности упаковки методом свечения***

Метод основан на способности газовой среды упаковки лекарственных средств светиться под действием высокочастотного электрического тока при большом напряжении. В зависимости от величины давления газовой среды упаковки (уровня вакуума) цвет свечения будет различным.

Применяют для лекарственных препаратов в ампулах и флаконах, герметизированных при пониженном давлении («под вакуумом»). Определение герметичности упаковки в этом случае заключается в проверке её способности сохранять уровень вакуума, необходимый для обеспечения надлежащего качества содержащегося лекарственного препарата.

Для проведения испытаний используют соответствующее оборудование, обеспечивающее определение уровня вакуума в необходимом диапазоне.

Испытуемые ампулы и/или флаконы при комнатной температуре устанавливают в штативе, к ним на расстоянии 1 см подводят электрод, не прикасаясь высокочастотным электродом к месту запайки ампул. Экспозиция искрового заряда у каждой ампулы и/или флакона не должна быть более 1 с во избежание пробоя стенки ампул и/или флаконов. Свечение внутри ампулы и/или флакона и характерное потрескивание при подведении к ним электрода указывает на наличие в упаковках вакуума. В зависимости от величины остаточного давления внутри ампулы и/или флакона (уровня вакуума) цвет свечения будет различным.

Контроль точности определения следует проводить по свечению образцов ампул и флаконов, герметизированных в строго контролируемых условиях при точно известных значениях давления.

Например, при определении герметичности ампул и флаконов, содержащих иммунобиологические лекарственные препараты, методом свечения, если нет других указаний, величину давления определяют по цвету свечения в соответствии с данными таблицы 1. Упаковка считается негерметичной, если остаточное давление внутри ампулы или флакона будет более 1,0 кПа

Таблица 1 – Зависимость цвета свечения от величины давления для иммунобиологических лекарственных средств

|  |  |
| --- | --- |
| Величина давления, кПа | Цвет свечения |
| От 0,010 до 0,1 | Бледно-голубое |
| От 0,1 до 1,0 | Розово-голубое |
| От 1,0 до 5,0  | Фиолетовое |
| От 5,0 до 100,0  | Нет свечения |

***Определение герметичности туб***

***с мягкими лекарственными формами***

Испытание проводят для упаковки, представляющей собой тубы, содержащие мягкие лекарственные формы, в рамках контроля технологического процесса производства мягких лекарственных форм в соответствии с ОФС «Мягкие лекарственные формы».

Отбирают 10 туб и тщательно вытирают наружные поверхности туб фильтровальной бумагой. Тубы помещают в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживают при температуре (60±3)°С в течение 8 ч.

На фильтровальной бумаге не должно быть подтеков ни из одной тубы. Если подтеки наблюдаются только из одной тубы, испытание проводят дополнительно еще с 20 тубами.

Результаты испытания считают неудовлетворительными, если подтеки наблюдаются более чем из одной тубы.

Результаты испытания считают удовлетворительными, если не наблюдается подтеков из первых 10 туб или наблюдались подтеки только для одной из 30 туб.

***Определение герметичности аэрозольных упаковок***

Испытание проводят для упаковок, представляющих собой аэрозольные баллоны, укупоренные с помощью клапанно-распылительной системы (аэрозольные упаковки), содержащие лекарственные формы (например, аэрозоли, пены), находящиеся в этих упаковках под давлением пропеллента. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и/или нормативном документе по качеству определение герметичности проводят визуальным методом, за исключением лекарственных препаратов для ингаляций и для назального применения в аэрозольных упаковках, которые подвергают испытанию по показателю «Скорость утечки».

*Визуальный метод определения герметичности*. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и/или нормативном документе по качеству испытание проводят не менее чем на трех образцах упаковки. Аэрозольный баллон без колпачка и распылителя или насадки полностью погружают в водяную баню при температуре (45±5) °С не менее чем на 15 мин и не более чем на 30 мин для стеклянного аэрозольного баллона и не менее чем на 10 мин и не более чем на 20 мин для металлического аэрозольного баллона. Толщина слоя воды над штоком клапана должна быть не менее 1 см. Упаковка считается герметичной, если не наблюдается выделение пузырьков газа.

*Скорость утечки.* Отбирают 12 ранее не использовавшихся аэрозольных баллонов, удаляют с них все этикетки. Каждый аэрозольный баллон без колпачка и распылителя или насадки взвешивают с точностью до 0,001 г (*m*0), записывают дату и время с точностью до получаса, и оставляют в вертикальном положении при температуре (25±2)° С в течение не менее 3 сут. Затем каждый аэрозольный баллон опять взвешивают с точностью до 0,001 г (*m*1 ), записывая дату и время с точностью до получаса. Отмечают время (*Т*) в часах, в течение которого аэрозольные баллоны подвергались испытанию.

Освобождают каждый аэрозольный баллон от содержимого в соответствии со способом, указанным в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. Взвешивают каждый пустой аэрозольный баллон с точностью до 0,001 г (*m*2) и рассчитывают массу содержимого каждого аэрозольного баллона (*m3*) по формуле:

$$m₃=m₀-m₂$$

Среднюю массу содержимого испытуемых аэрозольных баллонов с точностью до 0,001 г (*m*3*i*) рассчитывают по формуле:

$$m3i=\frac{\left(m₀i-m₂i\right)}{n},$$

где:

$m₀i$– сумма масс аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, с содержимым, в граммах;

$m₂i$– сумма масс аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, без содержимого, в граммах;

*n* – количество аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию.

Cкорость утечки в год ($Vm$) в миллиграммах содержимого каждого аэрозольного баллона, подвергшегося испытанию, рассчитывают по формуле:

$$Vm=\frac{365 ·24·(m₀-m₁)·1000}{T }.$$

где:

$m₀$– масса аэрозольного баллона с содержимым, в граммах;

$m₁$– масса аэрозольного баллона по окончании испытания, в граммах;

Т– время, в часах;

1000– пересчет граммов в миллиграммы.

Среднюю скорость утечки в год ($Vmi$) в миллиграммах содержимого аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, рассчитывают по формуле:

$$Vmi=\frac{365 ·24·(m₀i-m₁i)·1000}{T ·n}.$$

где:

$m₀i$– сумма масс аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, с содержимым, в граммах;

$m₁i$– сумма масс аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, по окончании испытания, в граммах;

*n* – количество аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию;

*Т* – время, в часах;

1000– пересчет граммов в миллиграммы.

Скорость утечки в год в процентах (*V%*) содержимого каждого аэрозольного баллона, подвергшегося испытанию, рассчитывают по формуле:

$$V\%=\frac{Vm·100}{m₃·1000}=\frac{Vm}{m₃·10}$$

Среднюю скорость утечки в год в процентах (*Vi%*) содержимого аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, рассчитывают по формуле:

$$Vi\%=\frac{Vmi·100}{m3i·1000}=\frac{Vmi}{m3i·10}$$

 Если масса содержимого аэрозольного баллона составляет 15 г и более, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, средняя скорость утечки в год для 12 аэрозольных баллонов не должна превышать 3,5 % от средней массы содержимого аэрозольного баллона и ни для одного из них не должна превышать 5,0 %.

Если, хотя бы для одного аэрозольного баллона, средняя скорость утечки в год превышает 5,0 %, но ни для одного из аэрозольных баллонов не превышает 7,0 %, испытание на скорость утечки проводят еще на 24 аэрозольных баллонах. Не более 2 аэрозольных баллонов из 36 могут иметь среднюю скорость утечки в год больше 5,0 % и ни для одного из них средняя скорость утечки в год не должна превышать 7,0 %.

Если масса содержимого аэрозольного баллона составляет менее 15 г, то средняя скорость утечки в год для 12 аэрозольных баллонов не должна превышать 525 мг и ни для одного из них не должна превышать 750 мг. Если хотя бы для одного аэрозольного баллона скорость утечки в год превышает 750 мг, но не более 1,1 г, то испытание на скорость утечки проводят еще на 24  аэрозольных баллонах. Не более 2 аэрозольных баллонов из 36 могут иметь скорость утечки в год более 750 мг и ни для одного аэрозольного баллона из 36 скорость утечки в год не должна превышать 1,1 г.