**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Определение герметичности упаковки** |  | **ОФС.1.4.2.0025** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к определению герметичности упаковки, предназначенной для фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения. Общие требования к упаковке лекарственных средств, в том числе к видам герметичной упаковки, приведены в ОФС «Упаковка лекарственных средств».

**Область применения**

Испытания предназначены для определения герметичности первичной упаковки, содержащей лекарственные средства: при фармацевтической разработке лекарственных средств, при контроле качества лекарственного препарата, в рамках технологического процесса производств (после заполнения и укупоривания/запайки), при исследовании стабильности лекарственного препарата.

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* – контрольное испытание, которое проводится для определения способности упаковки обеспечивать герметичность при определённых условиях испытаний. Испытание на герметичность упаковки позволяет определить наличие разрыва, неплотного прилегания элементов упаковки.

*Утечка* – это непреднамеренное проникновение или выход вещества (твёрдого, жидкого или газообразного) через отверстие в упаковке или через зазор между элементами (компонентами) упаковки.

*Проницаемость* *упаковки* – это прохождение газа, жидкости через непористую стенку упаковки в упаковку или из упаковки.

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 формы лекарственного препарата, для которого предназначена упаковка, и других факторов.

Допускается определение герметичности с использованием других валидированных методов и соответствующего квалифицированного аналитического оборудования, позволяющего оценить 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, в процессе производства лекарственных средств, после заполнения, укупоривания или запаивания упаковки.

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

***Определение герметичности ампул (определение качества запайки ампул).*** Запаянные ампулы лекарственного препарата, заполненные до номинальной вместимости, размещают в кассетах капиллярами вниз, кассеты помещают в вакуумную камеру, эксикатор или соответствующую ёмкость используемого оборудования на фильтровальную бумагу. В вакуумной камере создают необходимое разрежение, откачивая воздух, при этом внутри ампул создается избыточное давление. Если происходит частичное или полное истечение жидкости из ампул (следы воды на фильтровальной бумаге), 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 ёмкость используемого оборудования горлышком вниз. С помощью вакуумного насоса достигают заданного разрежения в вакуумной камере, после чего останавливают вакуумный насос и устанавливают в ёмкости давление, равное атмосферному. 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 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 эксикатор или соответствующую ёмкость используемого оборудования, заполненную водой, подкрашенной любым водорастворимым красителем (например, заполненную метиленового синего раствором 0,0005 %). Кассеты погружают таким образом, чтобы ампулы и/или флаконы полностью находились в воде. Ёмкость 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 ёмкости 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) и других аналогичных образцов первичной упаковки***

Образцы лекарственных препаратов в герметично укупоренных упаковках, представляющих собой упаковки безъячейковые (стрипы), упаковки ячейковые (блистеры), пакеты или пакетики (саше) погружают в эксикатор или соответствующую ёмкость используемого оборудования, заполненную водой, подкрашенной любым водорастворимым красителем, (например, заполненную раствором метиленового синего). Упаковки должны быть полностью погружены в воду, при необходимости их накрывают сверху удерживающей пластиной с отверстиями. В испытательной ёмкости (эксикаторе) создают давление 40–60 кПа, после чего останавливают вакуумный насос и устанавливают давление, равное атмосферному. Выдерживают при атмосферном давлении в течение 30 мин.

Образцы достают из ёмкости (эксикатора), обмывают водой (при необходимости вскрывают) 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, например аппарат типа Дарсонваль.

Испытуемые ампулы 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 или флакона не должна быть более 1 с во избежание пробоя стенки ампул или флаконов. Свечение внутри ампулы или флакона и характерное потрескивание при подведении к ним электрода указывает на наличие в упаковках вакуума. В зависимости от величины остаточного давления внутри ампулы 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. Упаковка считается негерметичной, если остаточное давление внутри ампулы или флакона будет более 1,0 кПа.

Таблица 1 – Зависимость цвета свечения от величины давления внутри ампулы или флакона 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.

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

На фильтровальной бумаге и ни на одной из 10 туб не должно быть подтеков содержимого.

Если наблюдаются подтеки хотя бы на одной из 10 первоначально отобранных туб, то дополнительно проводят испытание еще с 20 тубами. Результаты испытания считаются удовлетворительными, если не наблюдается подтеков ни на одной из 20 дополнительно отобранных 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.

***Визуальный метод определения герметичности.*** При отсутствии других указаний в фармакопейной статье испытание проводят не менее чем на 3 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 повторно 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 фармакопейной статье. Взвешивают каждый пустой аэрозольный баллон с точностью до 0,001 г (*m*2) и рассчитывают массу содержимого каждого аэрозольного баллона (*m3*) по формуле:

|  |  |
| --- | --- |
|  | (1) |

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | (2) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | сумма масс аэрозольных баллонов до испытания, с содержимым, в г; |
|  |  | **–** | сумма масс аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, без содержимого, в г; |
|  | *n* | **–** | количество аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию. |

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | (3) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | масса аэрозольного баллона с содержимым, в г; |
|  |  | **–** | масса аэрозольного баллона по окончании испытания, в г; |
|  | *Т* | **–** | время, в ч; |
|  | 1000 | **–** | пересчет г в мг. |

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | (4) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | сумма масс аэрозольных баллонов до испытания с содержимым, в г; |
|  |  | **–** | сумма масс аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, по окончании испытания, в г; |
|  | *n* | **–** | количество аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию; |
|  | *Т* | **–** | время, в ч; |
|  | 1000 | **–** | пересчет г в мг. |

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | (5) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | cкорость утечки в год содержимого испытуемого аэрозольного баллона, в мг; |
|  |  | **–** | масса содержимого испытуемого аэрозольного баллона, в г; |
|  | 1000 | **–** | пересчет г в мг. |

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | (6) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | средняя cкорость утечки в год содержимого испытуемых аэрозольных баллонов, в мг; |
|  |  | **–** | средняя масса содержимого испытуемых аэрозольных баллонов, в г; |
|  | 1000 | **–** | пересчет г в мг. |

Если масса содержимого аэрозольного баллона составляет 15 г и более, при отсутствии других указаний в фармакопейной статье, 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, 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 скорость утечки в год больше 5,0 % и ни для одного из них 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.