**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Резиновые укупорочные средства для упаковки водных парентеральных лекарственных препаратов, порошков и лиофилизированных порошков** |  | **ОФС.1.1.2.0018** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Резиновые укупорочные средства для упаковки водных парентеральных лекарственных препаратов, порошков и лиофилизированных порошков на укупорочные средства можно разделить на пробки, изготовленные из резины одного вида, укупорочные пробки с покрытием, на двухслойные и смазанные пробки. Укупорочные пробки с покрытием изготавливают в основном из резины, на всей поверхности или на части поверхности которой имеется слой другой полимерной резины. Двухслойные пробки состоят из 2 различных видов резины. Один вид обладает высоким уровнем химической чистоты и предназначен для контакта с лекарственным препаратом, другой обладает более высокой эластичностью и предназначен для улучшения уплотнения и устойчивости к разрушению резины. Смазанные резиновые пробки – это пробки, обработанные силиконовым маслом (ОФС «Силиконовые масла, используемые в качестве смазывающей добавки») или другими смазочными материалами, например, химически или механически связанными с пробками.

Требования данной ОФС не распространяются на укупорочные средства, изготовленные из силиконового эластомера, которые должны соответствовать требованиям ОФС «Силиконовые эластомеры для укупорочных средств и трубок».

**Особенности технологии**

Резиновые укупорочные средства для упаковки, предназначенной для лекарственных препаратов в виде водных растворов, порошков и лиофилизатов для парентерального применения изготавливают из эластомеров, полученных вулканизацией (поперечной сшивкой) макромолекулярных органических веществ с использованием соответствующих добавок. Эластомеры представляют собой полимерные вещества природного происхождения или полученные путём химического синтеза. Выбор основных компонентов и различных добавок (например, вулканизаторов, катализаторов, стабилизаторов, пигментов) зависит от требуемых свойств готового изделия. К резиновым укупорочным средствам относятся все типы резиновых пробок, включая пробки для флаконов, уплотнительные кольца и поршни для картриджей, а также резиновые колпачки для наконечников, защитные колпачки для игл и плунжерные пробки для шприцев.

Резиновые укупорочные средства классифицируют на два типа: тип I и тип II. Укупорочные средства типа I, которые соответствуют более строгим требованиям по отношению к укупорочным средствам типа II, обычно используют для водных растворов для парентерального применения. 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.

К укупорочным средствам, применяемым для упаковки конкретного лекарственного препарата, предъявляются следующие требования:

- 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.

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

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

**Свойства**

**Описание.** Резиновые укупорочные средства эластичны, являются полупрозрачными или непрозрачными, не имеющими характерного окрашивания, которое зависит от используемых добавок. Готовые укупорочные средства гомогенны, практически не имеют заусениц и посторонних включений, таких как, волокна, механические включения, отходы резины.

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

**Идентификация**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр испытуемого образца резинового эластомерного материала, регистрируемый с помощью методики многократного отражения для твёрдых веществ, должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца резинового эластомера.

Если необходимо, образец испытуемого эластомерного материала разрезают вдоль соответствующей оси и регистрируют ИК-спектр поверхности среза, который должен соответствовать ИК-спектру среза стандартного образца эластомерного материала, выбранного для типового образца укупорочного средства, подготовленного аналогичным образом.

Для резиновых эластомеров с покрытием, с двухслойными уплотнениями, смазанных укупорочных средств, испытанию подвергают каждую отдельную часть укупорочного средства, за исключением силиконового масла, используемого в качестве смазки.

При невозможности прямого измерения ИК-спектра поверхности эластомера по методу нарушенного полного внутреннего отражения, например, для укупорочных средств на основе резиновых эластомеров, содержащих технический углерод, нагревают необходимое количество образца испытуемого материала в термостойкой пробирке над открытым пламенем до высушивания образца, продолжая нагревание до конденсации продуктов пиролиза (паров) у верхнего края пробирки. Затем регистрируют ИК-спектр продуктов пиролиза образца испытуемого эластомера методом нарушенного полного внутреннего отражения, который должен соответствовать ИК-спектру продуктов пиролиза стандартного образца эластомерного материала, выбранного для типового образца укупорочного средства, подготовленного аналогичным образом.

**Испытания**

***Пробоподготовка***

Образцы эластомерного материала для проведения испытания могут представлять собой вырезанные из испытуемого эластомерного 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 максимальным размером не более 1 см.

*Испытуемый раствор А.*Помещают целые, неразрезанные укупорочные средства из резинового эластомера, площадь поверхности которых составляет 100±10 см2, в подходящую стеклянную ёмкость, 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 объём используемой воды, чтобы он составлял 2 мл на каждый 1 см2 фактической площади поверхности укупорочных средств, взятых для испытания. Укупорочные средства кипятят в течение 5 мин, затем ополаскивают пять раз холодной водой или водой для инъекций.

Промытые укупорочные средствапомещаютв широкогорлую колбу из нейтрального стекла типа I, 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 от 119 до 123° С, выдерживают при такой температуре в течение 30 мин. В течение следующих 30 мин охлаждают до комнатной температуры, взвешивают и доводят колбу с укупорочными средствами до первоначальной массы водой или водой для инъекций. Колбу встряхивают и сразу отделяют раствор от укупорочных средств декантированием. Полученный раствор перед применением, в каждом из указанных далее испытаний, обязательно встряхивают.

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

*Контрольный раствор.* Готовят так же, используя 200 мл воды или воды для инъекций, без укупорочных средств.

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

Опалесценцияиспытуемого раствора Адля укупорочных средств типа I не должна превышать эталон сравнения II.

Опалесценцияиспытуемого раствора Адля укупорочных средств типа II не должна превышать 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*.** Испытуемый раствор Адолжен выдерживать сравнение с эталоном GY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2.)

***Общая зола*.** Испытание проводят для резиновых эластомеров в соответствии с ОФС «Зола общая».

Дополнительно кроме тиглей из платины и кремния оксида, могут быть использованы фарфоровые тигли. Сжигание образцов можно проводить в микроволновой печи вместо муфельной печи.

Если образец резинового эластомера не подвергался стерилизации паром, то при проведении испытания высушивание образца при 100–105 °С можно исключить.

Содержание золы общей в процентах в образце испытуемого резинового эластомера (А) должно соответствовать нормативным требованиям, указанным в таблице 1, установленным в зависимости от содержания золы общей в соответствующем образце стандартного типового резинового эластомера (А0). Если данные о содержании золы общей в соответствующем стандартном типовом образце отсутствуют, то содержание золы общей в образце испытуемого резинового эластомера (А) должно соответствовать требованиям, которые определены как допустимые для конкретного типа резинового эластомера.

Таблица 1 ‒ Содержание золы общей в резиновом эластомере

|  |  |
| --- | --- |
| В стандартном типовом образце, А0,% | В испытуемом 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) |

***Оптическая плотность*.** Испытание проводят в течение 5 ч с момента приготовления испытуемого раствора А.

Испытуемый раствор А фильтруют через мембранный фильтр с размером пор около 0,45 мкм, отбрасывая первые несколько миллилитров фильтрата. Оптическая плотность фильтрата испытуемого раствора Ав области длин волн от 220 до 360 нм, в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм, измеренная по сравнению с контрольным раствором, не должна превышать 0,2 для укупорочных средств типа I и не должна превышать 4,0 для укупорочных средств типа II (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

При необходимости, перед определением оптической плотности, фильтрат испытуемого раствора А может быть разбавлен, а результат откорректирован в соответствии с разбавлением.

***Кислотность или щёлочность***

К 20 мл раствора испытуемого раствора А прибавляют 0,1 мл бромтимолового синего раствора. Если после прибавления индикатора раствор приобретает зелёную окраску, то раствор нейтрален и соответствует требованиям. Появившаяся жёлтая или синяя окраска раствора должна меняться при прибавлении не более 0,3 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или не более 0,8 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты соответственно, учитывая результаты контрольного опыта. Контрольный опыт проводят параллельно с 20 мл контрольного раствора испытуемого раствора.

***Восстанавливающие вещества***

Испытание проводят в течение 4 ч с момента приготовления раствораиспытуемого раствора А.

К 20,0 мл испытуемого раствора А прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 9,8 % и 20,0 мл 0,002 М раствора калия перманганата и кипятят в течение 3 мин. Охлаждают до комнатной температуры. 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 контрольного раствора.

Разность между израсходованным объёмом 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.

**Аммоний.** Не более 0,0002 %.

*Испытуемый раствор*. Разводят водой 5 мл испытуемого раствора А до 14 мл. При необходимости подщелачивают раствором натрия гидроксида 8,5 % и доводят объём раствора водой до 15 мл. Прибавляют 0,3 мл калия тетрайодмеркурата щелочного раствора и закрывают ёмкость.

*Стандартный раствор.* Аммония стандартный раствор 2,5 мкг/мл.

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 ёмкость.

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

***Цинк.*** Не более 0,0005 %. Определение проводят методом ААС (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод  1).

*Испытуемый раствор*. Испытуемый раствор А*.* Если при испытании результаты выходят за пределы диапазона калибровки, то 10,0 мл испытуемого раствора разбавляют до соответствующего объёма 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

*Стандартный раствор 100 мкг/мл цинк-иона.* Раствор разводят водой в 10 раз непосредственно 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 нм.

*Атомизация*: воздушно-ацетиленовое пламя.

***Тяжёлые металлы***. Не более 0,0002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2).

*Испытуемый раствор*. Испытуемый раствор А.

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

***Сухой остаток*.** Выпаривают досуха на водяной бане50,0 мл испытуемого раствора Аи 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*.** Укупорочные средства, при необходимости разрезанные, 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 от 119 до 123° С в течение 30 мин. Любое появившееся на бумаге черное пятно не должно быть интенсивнее, чем пятно, появившееся при испытании стандартного раствора, приготовленного путём смешивания 50 мл раствора лимонной кислоты 2 % и 5,0 мл свежеприготовленного водного раствора сульфида натрия 0,00308 %.

**Испытания функциональных свойств**

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

***Пробоподготовка*.**Для проведения испытаний на функциональные свойства используют образцы укупорочных средств, подготовленных так же, как указано для приготовления , высушенного на воздухе.

Для выполнения 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 должны быть проколоты иглой для подкожных инъекций при применении укупоренного ими лекарственного препарата.

Заполняют до номинального объёма водой 10 подходящих флаконов, 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 ±0,25 Н, должно быть не более 10 Н для каждого укупорочного средства.

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

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

Если укупорочные средства должны использоваться для укупоривания лекарственных препаратов в виде твёрдых 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 твёрдых лекарственных форм для парентерального применения, вводят по 1 мл воды и удаляют 1 мл воздуха с помощью чистого шприца, снабжённого 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 невооружённым глазом.

Не должно быть более пяти видимых фрагментов. Эта норма установлена на основании предположения, что невооружённым 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.

Наполняют водой до номинального объёма 10 флаконов, имеющих соответствующий тип (конструкцию) для укупорки исследуемыми укупорочными средствами, 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 камеру, содержащую 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 камере в течение 30 мин. Промывают флаконы снаружи. Содержимое ни одного из флаконов не должно иметь каких-либо следов окрашенного раствора.