**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Силиконовые эластомеры для укупорочных средств и трубок** |  | **ОФС.1.1.2.0001** |
|  |  | **Вводится впервые**  |

|  |
| --- |
|  |

Силиконовые эластомеры применяют для изготовления укупорочных средств и трубок.

**Особенности технологии**

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

Общая формула полисилоксана – рис. 1.

****

Рисунок 1 – Общая формула полисилоксана

В качестве катализаторов при производстве силиконовых эластомеров используют пероксиды или платину.

Производство силиконовых укупорочных средств методами экструзии или формования поперечного сшивания материала проводят при нагревании, используя в качестве катализатора 2,4-дихлорбензоилпероксид. Формованные силиконовые эластомеры также могут быть получены с использованием таких пероксидов, как дикумилпероксид или *ОО*-(1,1-диметилэтил) *O-*изопропилмонопероксикарбонат или 2,5-бис [(1,1-диметилэтил)диокси]-2,5-диметилгексан. Платину в качестве катализатора применяют при сшивании силиконовых эластомеров из полисилоксана гидросилилированием [SiH]-группами. Во всех случаях производства силиконовых эластомеров в качестве обязательной добавки используют кремния диоксид, иногда небольшие количества кремнийорганических добавок (α,ω-дигидроксиполидиметилсилоксан), а также другие необходимые добавки.

Полимеры для производства укупорочных средств для лекарственных средств представлены различными видами, марками силикона, 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.

При применении эластомерных укупорочных средств для парентеральных лекарственных форм, силиконовые эластомеры перед использованием должны подвергаться обработке в соответствии с действующими нормативными требованиями и выдерживать условия обработки (мойки, высушивания), включая стерилизацию в соответствии с ОФС «Стерилизация» и дополнительные требования, указанные в настоящей общей фармакопейной статье.

Прозрачный или полупрозрачный материал.

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

**Идентификация**

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

*2*. *Качественная реакция*. В первую пробирку помещают 1,0 г силиконового эластомера и нагревают над слабым пламенем до появления белых паров. Во вторую пробирку помещают 1 мл хромотроповой кислоты натриевой соли раствора 0,1 %. Первую пробирку поворачивают ко второй пробирке так, чтобы пары достигли раствора. Затем 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*. После сжигания силиконового эластомера 50 мг остатка дают характерную реакцию на силикаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Испытания**

***Пробоподготовка***

Образцы эластомерного материала при необходимости разрезают на кусочки с размером сторон не более 1 см.

*Испытуемый раствор.* В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 25 г испытуемого образца, прибавляют 500 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Полученному извлечению дают остыть до комнатной температуры, затем декантируют.

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

***Относительная плотность***. От 1,05 до 1,25  (ОФС «Определение плотности полимерных материалов»).

При определении относительной плотности силиконовых эластомеров методом жидкостного пикнометра в качестве рабочей (иммерсионной) жидкости используют этанол.

***Прозрачность раствора*.** Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

***Фенилированные соединения***

В колбу из боросиликатного стекла с притёртой пробкой помещают 2,0 г испытуемого образца и прибавляют 100 мл гексана. Кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Полученному извлечению дают остыть до комнатной температуры, затем быстро фильтруют через стеклянный фильтр ПОР 16 (ОФС «Пористость стеклянных фильтров») в колбу, которую немедленно закрывают притёртой пробкой для предотвращения испарения.

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

***Вещества, растворимые в гексане***

Не более 3 %. В предварительно высушенной при
температуре 100–105° С до постоянной массы и взвешенной стеклянной выпарительной чашке выпаривают на водяной бане 25 мл фильтрата гексанового извлечения силиконового эластомера, полученного в испытании на фенилированные соединения, высушивают в сушильном шкафу при температуре 100–105° С в течение 1 ч и взвешивают. Масса полученного сухого остатка должна быть не более 15 мг.

***Кислотность или щёлочность***

К 100 мл испытуемого раствора прибавляют 0,15 млБКФ (BRP) индикатора раствора. Раствор должен окраситься в синий цвет при прибавлении не более 2,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

К 100 мл испытуемого раствора прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого. Окраска раствора должна изменяться от жёлтой к оранжевой при прибавлении не более 1,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

***Восстанавливающие вещества***

К 20,0 мл испытуемого раствора прибавляют 1 мл серной кислоты разведённой 9,8 % и 20,0 мл 0,002 М раствора калия перманганата, раствор выдерживают в течение 15 мин. Прибавляют 1 г калия йодида и немедленно титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – 0,25 мл 1 % раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20,0 мл воды вместо 20,0 мл испытуемого раствора*.*

Разность между израсходованным объёмом 0,01 М раствора натрия тиосульфата при титровании контрольного и испытуемого растворов не должна превышать 1,0 мл.

***Минеральные масла***

В коническую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 30 мл смеси раствора аммиака и пиридина (5:95, об/об) помещают 2 г испытуемого образца и выдерживают в течение 2 ч при частом встряхивании. Затем образовавшуюся смесь пиридина с извлечением силиконового эластомера декантируют и полученный раствор исследуют в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Интенсивность флуоресценции полученного раствора не должна превышать интенсивность флуоресценции раствора, содержащего 0,0001 % раствор хинина сульфата в 0,005 М растворе серной кислоты, при исследовании в тех же условиях.

***Летучие вещества***

Не более 0,5 % для силиконовых эластомеров, полученных с использованием пероксидов; не более 2,0 % для силиконовых эластомеров, полученных с использованием платины.

Испытуемый образец помещают в эксикатор и выдерживают над кальция хлоридом безводным в течение 48 ч. Взвешивают 10,0 испытуемого образца, выдержанного в эксикаторе, и нагревают в сушильном шкафу при температуре 200° С в течение 4 ч. Затем охлаждают в эксикаторе до комнатной температуры и снова взвешивают. Рассчитывают количество летучих веществ в силиконовом эластомере в процентах.

***Остаточные пероксиды***

Не более 0,08 % в пересчёте на 2,4-дихлорбензоилпероксид. Испытание проводят для силиконовых эластомеров, полученных с использованием пероксидов.

В колбу из боросиликатного стекла помещают 5 г испытуемого образца, прибавляют 150 мл метиленхлорида, закрывают колбу и перемешивают механической мешалкой в течение 16 ч. Затем быстро фильтруют в колбу с притёртой пробкой. Заменяют 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 защищённое от света место на 30 мин. Прибавляют 50 мл воды и немедленно титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – 0,25 мл 1 % раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

***Платина***

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

В кварцевый тигель помещают 1 г испытуемого образца и сжигают, постепенно повышая температуру, до получения белого остатка. Остаток переносят в графитовый тигель. В кварцевый тигель прибавляют 10 мл свежеприготовленной смеси азотной кислоты концентрированной и 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 процедуру 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 олова (II) хлорида раствора 25 % в 1 М растворе хлористоводородной кислоты, промывают графитовый тигель несколькими мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, присоединяя их к тому же раствору, и доводят объём раствора той же кислотой до 10,0 мл.

*Раствор сравнения* (готовят параллельно с испытуемым). К 1 мл олова (II) хлорида раствора 25 % в 1 М растворе хлористоводородной кислоты прибавляют 1,0 мл стандартного раствора 30 мкг/мл платины-иона и доводят объём раствора 1 М раствором хлористоводородной кислоты до 10,0 мл.

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

**Маркировка**

Указывают, что материал получен с использованием пероксидов или платины.