МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Упаковка для фармацевтического применения из стекла** |  | **ОФС.1.1.2.0006** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Упаковка для фармацевтического применения из стекла (далее – упаковка из стекла) представляет собой изделие из стекла медицинского, содержащее или предназначенное для содержания лекарственного средства, гарантирующее сохранение его качества в течение установленного срока годности (хранения), обеспечивающее защиту лекарственного средства от повреждений и потерь, а также предохраняющее окружающую среду от загрязнений. Упаковка из стекла, как правило, находится в непосредственном контакте с лекарственным средством, так как стекло медицинское используют для производства основного элемента системы упаковки – тары стеклянной.

Упаковка из стекла является выбором для многих лекарственных препаратов в виде лекарственных форм различного агрегатного состояния (жидких, твердых, мягких), способа/пути введения и применения, включая лекарственные формы для парентерального, офтальмологического применения, радиофармацевтические, биологические лекарственные препараты и др.

**Особенности технологии**

Упаковка из стекла обладает высокой химической, термической устойчивостью, допускает возможность проведения стерилизации лекарственных средств, может быть герметично укупорена или запаяна, может быть использована для упаковки агрессивных веществ, может обеспечивать сохранность скоропортящихся веществ и т.д. Упаковку из стекла характеризует разнообразие форм и размеров, вместимость её варьирует от нескольких миллилитров до 20 и более литров. Если необходимо, упаковка из стекла может быть прозрачной, обеспечивающей визуальный контроль лекарственных средств, или окрашенной для защиты от действия света.

Упаковку из стекла получают из расплавленной стекломассы различными методами: выдувания, литья, прессования, проката. Стеклянную тару (для бутылок, флаконов, банок) вырабатывают на выдувных автоматах, полуавтоматах или ручным способом непосредственно из стекломассы. Ампулы, картриджи, флаконы небольшого объёма производят из дрота медицинского (стеклянных трубок) определённого диаметра, предварительно полученного из стекломассы.

Стекло медицинское состоит из расплавленной смеси силикатов, оксидов металлов и солей. Основной компонент стекла медицинского – кремния диоксид, имеющий температуру плавления более 1700 °С. Для придания стеклу медицинскому необходимых характеристик используют различные добавки. Для понижения температуры плавления стекломассы (что необходимо при запаивании ампул) добавляют оксиды натрия, калия, но их введение резко уменьшает химическую устойчивость стекла. Повышения химической устойчивости стекломассы достигают введением оксидов алюминия, бора, кальция. Добавление в состав стекломассы оксидов магния в значительной мере увеличивает термическую устойчивость. Регулирование содержания оксидов бора, алюминия и магния повышает ударную прочность и снижает хрупкость стекла.

Светозащитное окрашенное стекло получают при добавлении небольших количеств оксидов металлов, например, оксидов железа, марганца, выбранных в соответствии с желаемой спектральной оптической плотностью упаковки. Бесцветное стекло имеет высокую светонепроницаемость в видимой области спектра.

Для производства упаковки из стекла применяют стекло медицинское различных марок, отличающихся химическим составом и физико-химическими свойствами. Нейтральное стекло, которое характеризует высокая гидролитическая и термическая устойчивость, представляет собой боросиликатное стекло, содержащее значительное количество оксидов: бора, алюминия, щелочных и/или щелочноземельных металлов. Силикатное стекло, имеющее среднюю гидролитическую устойчивость, – это стекло на основе кремния диоксида, содержащее оксиды щелочных и щелочноземельных металлов, в основном натрия оксид и кальция оксид. Характеристика марок стекла медицинского и номенклатура производимой в Российской Федерации упаковки для фармацевтического применения из стекла медицинского, приведены в ОФС «Упаковка лекарственных средств» (раздел «Упаковочные материалы. Стекло»).

Внешняя и внутренняя поверхность упаковки из стекла может быть специально обработана. Внутреннюю поверхность упаковки из стекла обрабатывают для повышения гидролитической устойчивости, придания водоотталкивающих свойств, внешнюю – для повышения устойчивости к истиранию, снижению трения, увеличению абразивной устойчивости. Обработку внешней поверхности упаковки из стекла проводят таким образом, чтобы не затрагивать внутреннюю. Для защиты от действия света упаковка из стекла может быть покрыта защитным слоем.

Внутренняя поверхность упаковки из стекла может подвергаться расслаиванию – отделению стекла тонкими слоями, чешуйками. На расслоение стекла может оказывать влияние процесс производства упаковки из стекла в стрессовых условиях (воздействие высокой температуры в течение продолжительного времени), химическая обработка внутренней поверхности упаковки. Расслоение стекла может произойти в результате химического воздействия, называемого коррозией стекла, происходящим в соответствии с хорошо известными механизмами, такими как растворение, вызванное гидролизом и ионным обменом (выщелачиванием) в зависимости от рН. Склонность стекла к расслоению увеличивают лекарственные препараты, содержащие разрушающие стекло буферные компоненты, такие как цитраты, фосфаты, а также особенности технологического процесса производства лекарственных препаратов в упаковке из стекла: финишная стерилизация, операции, проводимые на линии заполнения и др.

При контакте внутренней поверхности упаковки из стекла с содержимым, в зависимости от марки стекла, значения рН среды и других факторов, могут происходить процессы растворения или выщелачивания. При растворении в содержимое упаковки переходят компоненты стекла в тех же соотношениях, что и в стекле; выщелачивание преимущественно подразумевает выход из стекла оксидов щелочных и щелочноземельных металлов. Взаимодействие между внутренней поверхностью упаковки из стекла и лекарственным препаратом может иметь отсроченный период, результат расслоения может быть заметен только через несколько месяцев после заполнения упаковки из стекла содержимым.

Подверженность упаковки из стекла к расслоению, растворению, выщелачиванию должна быть оценена и классифицирована при изучении стабильности лекарственных средств, помещенных в упаковку из стекла, в соответствии с ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств». Рекомендуется оценивать совместимость используемой упаковки из стекла и лекарственного препарата, учитывая лекарственную форму, свойства фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, марку стекла. Данные, полученные при ускоренных и/или стрессовых испытаниях стабильности, проводимых при предписанных температурах в течение короткого промежутка времени, могут быть использованы в качестве элемента прогнозирования и для выбора наиболее подходящей упаковки для конкретного лекарственного препарата. П олную совместимость состава лекарственного препарата и упаковки из стекла оценивают только путем изучения стабильности при долгосрочных испытаниях, проводимых в заявленных условиях хранения в течение предполагаемого срока годности (хранения).

Упаковка, выбранная для конкретного лекарственного средства, должна быть изготовлена из стекла, не выделяющего вещества в количествах, влияющих на стабильность лекарственного средства или обладающих токсичным действием. В обоснованных случаях может быть необходима детальная информация о составе стекла для оценки влияния упаковки на качество её содержимого, например, при длительном применении лекарственного препарата пациентами и/или определёнными группами пациентов, при использовании упаковки из стекла для лекарственных препаратов для парентерального, офтальмологического применения.

Лекарственные препараты для парентерального применения, как правило, выпускают в упаковках из бесцветного стекла, но для светочувствительных препаратов целесообразнее использование упаковки из окрашенного светозащитного стекла. Рекомендуется, чтобы все упаковки из стекла для жидких лекарственных препаратов и порошков для парентерального применения позволяли проводить визуальный контроль содержимого упаковок.

Основные параметры и размеры, геометрические допуски, косметические дефекты, номинальная и/или полная вместимость и другие характеристики упаковки из стекла должны соответствовать требованиям к конкретному типу и виду упаковки из стекла.

Общие требования к упаковке лекарственных средств приведены в ОФС «Упаковка лекарственных средств» и ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

**Классификация**

Упаковка из стекла относится к первичной (внутренней) упаковке, так как находится в непосредственном физическом контакте с лекарственным средством.

По способу производства упаковку из стекла классифицируют на упаковку, полученную непосредственно из стекломассы (формованная упаковка, например, бутылки, флаконы, банки, бутыли) и упаковку, полученную из дрота медицинского (трубчатая упаковка, например, ампулы, картриджи, пробирки, флаконы небольшого объема). Полученная упаковка различается по типу (материалу, конструкции), виду (форме) и другим классификационным признакам, применимым к упаковке из стекла и указанным в ОФС «Упаковка лекарственных средств» (раздел «Классификация»).

В зависимости от качества, состава стекла для производства упаковки, определяющего значение гидролитической устойчивости, различают упаковку из стекла типа I, упаковку из стекла типа II и упаковку из стекла типа III. Характеристика упаковки из стекла трех указанных типов, а также рекомендации по её использованию для лекарственных препаратов, приведены в ОФС «Гидролитическая стабильность упаковки из стекла».

Система упаковки/укупорки из стекла может иметь укупорочное средство (укупоренная упаковка) или укупорочное средство может отсутствовать (герметично запаянная упаковка). Различают укупорочные средства, которое во время применения лекарственного препарата не требует удаления, например, пробка из эластомерного материала, которая может быть проткнута иглой для взятия лекарственного препарата, и укупорочные средства, от которых во время применения лекарственного препарата упаковка должна быть освобождена.

**Испытания**

***Герметичность.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение герметичности упаковки» методами, применимыми к упаковке из стекла.

***Гидролитическая устойчивость***. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Гидролитическая стабильность упаковки из стекла» с целью контроля и определения типа стекла (I, II или III). Если упаковка из стекла имеет детали, изготовленные из другого материала, то испытание проводят только на стеклянных частях упаковки.

***Мышьяк***

Не более 0,00001 %. Испытание проводят для упаковок из стекла, предназначенных для водных лекарственных препаратов для парентерального применения.

Испытание проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии с использованием приставки для образования гидрида мышьяка в соответствии с ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия» (Метод 1 – метод калибровочной кривой).

*Пробоподготовка.* Используют экстракционный водный раствор, полученный после заполнения водой и автоклавирования при 121 °С в течение 1 часа упаковок из стекла типа I или упаковок из стекла типа II в условиях, указанных в ОФС «Гидролитическая стабильность упаковки из стекла» (Метод А. Гидролитическая устойчивость внутренних поверхностей упаковок из стекла (испытание поверхности)).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл экстракционного раствора подготовленного образца, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 5 мл калия йодида раствора 20 %, выдерживают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 20 мин, охлаждают при комнатной температуре и доводят объём раствора водой до метки.

*Калибровочные растворы.* Готовят не менее трёх калибровочных растворов, содержащих мышьяк в диапазоне концентраций от 0,005 мкг/мл до 0,015 мкг/мл, с использованием мышьяка стандартного раствора 1 мкг/мл.

Например, в три мерные колбы вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл, 1,0 мл и 1,5 млмышьяка стандартного раствора 1 мкг/мл. В каждую колбу прибавляют по 10 мл хлористоводородной кислоты и 5 мл калия йодида раствора 20 %, выдерживают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 20 мин, охлаждают при комнатной температуре и доводят объём раствора в каждой колбе водой до метки.

*Кислотный реактив.* Хлористоводородная кислота концентрированная.

*Восстанавливающий реактив*. Натрия тетрагидробората восстанавливающий раствор.

Используют устройство для получения гидрида мышьяка, который вносят в кювету атомно-абсорбционного спектрометра. Устанавливают и стандартизуют инструментальные и эксплуатационные режимы согласно инструкциям по эксплуатации прибора, настраивают скорость перистальтического насоса, затем присоединяют трубки к резервуарам с кислотным реактивом, восстанавливающим реактивом и испытуемым раствором.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | лампа с полым мышьяковым катодом; |
| Длина волны | 193,7 нм; |
| Атомизация | пламя; |
| Состав горючего газа | ацетилен – воздух. |

Измеряют поглощение испытуемого раствора и калибровочных растворов. Строят калибровочную кривую зависимости средних результатов измерений, полученных для калибровочных растворов, от их концентрации. Содержание мышьяка в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

***Светопропускание***

Испытание проводят для упаковки из стекла нейтрального светозащитного (окрашенного) методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Оборудование.* Спектрофотометр, снабженный фотодиодным детектором или двухсторонним фотоэлектронным умножителем в сочетании с интегрирующей сферой.

*Пробоподготовка*. Упаковку из стекла (стеклянную тару) разбивают или разрезают циркуляционной пилой с диском для влажного абразивного шлифования, например, карборундовым или металлизированным алмазным диском. Выбирают или вырезают образец из цилиндрической части стеклянной тары, репрезентативный по толщине стенки, и подрезают, если необходимо, по размерам ячейки спектрофотометра. Если образец настолько мал, что не может заполнить держатель для образца в спектрофотометре, то незаполненную часть образца закрывают непрозрачной бумагой или лентой, таким образом, чтобы ширина образца была больше, чем ширина щели.

Образец перед помещением в держатель промывают, высушивают. Не должно быть царапин на поверхности образца. Закрепляют образец в держателе спектрофотометра с помощью липкого воска или другими подходящими способами, аккуратно, чтобы не оставить на образце следов пальцев или других следов. Перед измерением поверхности образца должны быть тщательно вытерты тканью для протирания линз.

*Методика.* Чистый образец помещают в спектрофотометр таким образом, чтобы его цилиндрическая ось была параллельна плоскости щели, луч света был перпендикулярным к измеряемой поверхности стекла, и потери из-за отражения были минимальны. Измеряют светопропускание образца относительно воздуха в диапазоне длин волн от 290 нм до 450 нм непрерывно с интервалами 20 нм.

*Результат.* Для упаковки из нейтрального светозащитного (окрашенного) стекла для лекарственных препаратов, не предназначенных для парентерального применения, светопропускание не должно превышать 10 % при любой длине волны в диапазоне длин волн от 290 нм до 450 нм, независимо от типа и объёма упаковки из стекла.

Для упаковки из нейтрального светозащитного (окрашенного) стекла для лекарственных препаратов, предназначенных для парентерального применения, светопропускание не должно превышать допустимые пределы, указанные в табл. 1.

Таблица 1 – Допустимые пределы светопропускания для упаковки из нейтрального светозащитного (окрашенного) стекла, предназначенной для лекарственных препаратов для парентерального применения

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Номинальный объем, мл** | **Максимальное светопропускание при любой длине волны в диапазоне от 290 нм до 450 нм, в %** | |
| **Запаянная упаковка** | **Укупоренная упаковка** |
| До 1 | 50 | 25 |
| От 1 до 2 | 45 | 20 |
| От 2 до 5 | 40 | 15 |
| От 5 до 10 | 35 | 13 |
| От 10 до 20 | 30 | 12 |
| От 20 до 50 | 25 | 10 |
| Свыше 50 | 15 | 10 |