

Оценка деструктивного влияния санитарно-гигиенической обработки на укупорочные резиновые пробки с использованием метода определения краевого угла смачивания поверхности

Хусаинов А.Д.¹, Егорова С.Н.², Хасанова А.Д.¹, Симонова Н.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Институт фармаци

Assessment of the destructive influence of sanitary cleansing on pharmaceutical rubber stoppers using a method of measuring the contact angle

Khusainov A.D.¹, Egorova S.N.², Khasanova A.D.¹, Simonova N.N.¹

¹Kazan National Research Technological University

²Kazan State Medical University, Institute of Pharmacy

АННОТАЦИЯ

Впервые проведены экспериментальные исследования влияния санитарно-гигиенической обработки на состояние поверхности пробок резиновых медицинских на основе бутиловых и галобутиловых каучуков с использованием метода определения краевого угла смачивания.

Установлено, что санитарно-гигиеническая обработка пробок, проводимая перед укупоркой стерильных форм лекарственных средств (ЛС), включающая предстерилизационную очистку пробок (2-кратное кипячение в течение 30 мин в 1% растворе тринатрийфосфата или едкого натра и однократное кипячение в 0.1% растворе соляной кислоты в течение 30 мин) и последующую стерилизацию в автоклаве при $t = 130$ °С, давлении $p = 0.2$ МПа в течение 60 мин, действует деструктивно на состояние их поверхности и сопровождается уменьшением краевого угла смачивания (увеличением гидрофильности поверхности пробок), что приводит к значительному вымыванию компонентов резиновых пробок и загрязнению ими растворов ЛС.

Определение краевого угла смачивания позволяет воспроизводимым инструментальным методом выявить и количественно оценить процессы деструкции поверхности резиновых пробок, используемых для укупорки стерильных растворов ЛС. Данный показатель может быть использован для оценки влияния фармацевтико-технологических факторов (санитарно-гигиенической обработки, стерилизации, контакта с растворами ЛС и др.) на состояние поверхности резиновых пробок, для контроля деструктивной устойчивости укупорочных средств и прогнозирования содержания посторонних примесей в стерильных растворах ЛС.

Ключевые слова: краевой угол смачивания, резиновые пробки.

ABSTRACT

For the first time, experimental studies of the influence of sanitary cleansing on the surface of pharmaceutical rubber (butyl- and halobutyl-based) stoppers were carried out by measuring the contact angle.

It was found that the sanitary cleansing of stoppers, carried out before the closure of sterile dosage forms of medicinal products (MP), including pre-sterilization cleaning of the stoppers (2-fold boiling for 30 min in 1% solution of trisodium phosphate or sodium hydroxide and a single boiling in 0.1% solution of hydrochloric acid for 30 min) and subsequent ster-

Поступила 13.10.2020
Принята 15.11.2020

Автор, ответственный за переписку
Егорова Светлана Николаевна: ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Институт фармаци. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
E-mail: Svetlana.egorova@kazangmu.ru

Received 13.10.2020
Accepted 15.11.2020

Corresponding author
Egorova Svetlana Nikolayevna: Kazan State Medical University, Institute of Pharmacy, 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russia.
E-mail: Svetlana.egorova@kazangmu.ru

ilization in an autoclave at $t = 130^{\circ}\text{C}$, pressure $p = 0.2 \text{ MPa}$ for 60 min acts destructively on their surface and is accompanied by a decrease of the contact angle (an increase in the hydrophilicity of the stoppers' surface), which leads to significant leaching of the components of rubber stoppers and their contamination of drug solutions.

Determination of the contact angle allows by reproducible instrumental method to identify and quantify the destruction processes of the surface of rubber stoppers used for closing of sterile solutions of MP. This indicator can be used to assess the influence of pharmaceutical and technological factors (sanitary cleansing, sterilization, contact with drug solutions, etc.) on the rubber stoppers surface, to control the corrosive resistance of closures and to predict the amount of impurities in sterile solutions of MP.

Keywords: contact angle, rubber stoppers.

ВВЕДЕНИЕ

Резиновые медицинские пробки используются для укупорки флаконов стерильных лекарственных форм (ирригационных и инъекционных растворов, глазных капель, лиофилизированных порошков антибиотиков и др.) в промышленном производстве и аптечном изготовлении лекарственных средств (ЛС) более 70 лет, однако до настоящего времени отсутствуют данные о влиянии методов санитарно-гигиенической обработки на состояние поверхности пробки, контактирующей с ЛС.

Для производства резиновых пробок используются различные виды каучука: бутилкаучук (БК), хлорбутилкаучук (ХБК), бромбутилкаучук (ББК) и др. В состав резиновых смесей, кроме каучука, входят также различные вспомогательные вещества: наполнители (мел CaCO_3 , литопон $\text{ZnS} + \text{BaSO}_4$, тальк $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$, каолин $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, аэросил SiO_2), антиоксиданты, пластификаторы, антирады (повышающие стойкость к воздействию ионизирующих излучений), антиозонанты и др. [1], которые находятся в диспергированном состоянии в полимерной основе и практически не вступают с ней во взаимодействие [2], однако могут загрязнять инъекционные растворы и другие ЛС ионами металлов (Fe, Cu, Ti, K, Na, Hg, Cd, Pb), а также Mn и As. Источником миграции серосодержащих соединений из пробок в ЛС являются вулканизующие группы [3]. Для вулканизации резиновых смесей на основе БК используют полимерную серу (S_8), а для ускорения процесса вулканизации — тетраметилтиурамдисульфид (тиурам Д), который полностью претерпевает превращения с образованием более токсичных и канцерогенных веществ: сероуглерода (CS_2), сероокиси углерода (COS), диметилдитиокарбамата цинка $[(\text{CH}_3)_2\text{NCS}_2]_2\text{Zn}$, тетраметилтиомочевины ($\text{C}_3\text{H}_6\text{NS}$) [4, 5].

В производстве импортных пробок на основе бутилкаучука используются более токсичные вулканизующие компоненты, обладающие канцерогенными свойствами: меркаптобензотиа-

INTRODUCTION

Pharmaceutical rubber stoppers are used for closing vials of sterile dosage forms (irrigation and injection solutions, eye drops, lyophilized antibiotic powders, etc.) in industrial and pharmacy production of medicinal products (MP) for more than 70 years, but there is still no data on the influence of the sanitary cleansing methods on the state of the stoppers' surface that is in contact with the MP.

To produce rubber stoppers, various types of rubber are used: butyl rubber (BR), chlorobutyl rubber (ChBR), bromobutyl rubber (BBR), etc. The composition of rubber compounds, in addition to rubber, also includes different excipients: fillers (chalk CaCO_3 , lithopone $\text{ZnS} + \text{BaSO}_4$, talc $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$, kaolin $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, aerosil SiO_2), antioxidants, plasticizers, antirads (increasing resistance to ionizing radiation), antiozonants, etc. [1]. They are dispersed in a polymer base and practically do not interact with it [2], however, they can contaminate injectable solutions and other MP with metal ions (Fe, Cu, Ti, K, Na, Hg, Cd, Pb), as well as Mn and As. The source of migration of sulfur-containing compounds from stoppers into MP are vulcanizing groups [3]. The polymer sulfur (S_8) is used for vulcanization of butyl rubber compounds, and to accelerate the vulcanization process, tetramethyl thiuram disulfide (thiuram D) is used, which completely transforms with the formation of more toxic and carcinogenic substances: carbon disulfide (CS_2), carbon oxysulfide (COS), dimethyl dithiocarbamate zinc $[(\text{CH}_3)_2\text{NCS}_2]_2\text{Zn}$, tetramethyl thiourea ($\text{C}_3\text{H}_6\text{NS}$) [4, 5].

In foreign-made butyl rubber stoppers, more toxic carcinogenic vulcanizing components such as mercaptobenzothiazole (captax), N-ethylamine (diazaminobenzene), N,N-dithiomorpholine are used [6]. It is also known that butyl rubber and halobutyl rubbers are not resistant to detergents [7].

Manufacturing of stoppers and their sanitary cleansing before MP closing (cleaning by boiling

зол (каптакс), N-этиламин (диазоаминобензол), N,N-дитиоморфолин [6]. Известно, что бутылка-учук и гало-бутылкачуки нестойки к моющим средствам [7].

Изготовление пробок и санитарно-гигиеническая обработка перед укупоркой ЛС (мойка кипячением в щелочных и кислых средствах и стерилизация насыщенным паром в автоклавах [8, 9]) сопровождаются термоокислительной и термодеструктивной деструкцией состава резины, вследствие чего пробки могут стать источником загрязнения ЛС за счет миграции ингредиентов резиновой смеси, продуктов деструкции, растворимых и летучих органических соединений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния предстерилизационной очистки и стерилизации острым насыщенным паром в автоклавах на состояние поверхности пробок резиновых медицинских.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве критерия оценки деструкции пробок был выбран показатель — краевой угол смачивания Θ , определяемый по наклону поверхности капли жидкости к смоченной части поверхности твердого тела [10]. Значение угла Θ является количественной характеристикой гидрофильности / гидрофобности поверхности исследуемых образцов резин, используемых в производстве пробок фармацевтического назначения для укупорки лекарственных препаратов парентерального введения [11]. Считается, что жидкость смачивает поверхность твердого тела, если краевой угол смачивания меньше 90° , и не смачивает, если величина краевого угла смачивания больше 90° [12].

Эффективное влияние на смачивание оказывают состав резиновых смесей, температура, влажность, моющие средства, в особенности — поверхностно-активные вещества (ПАВ) [10]. При добавлении ПАВ в водные растворы краевые углы капель на гидрофобных поверхностях уменьшаются и наблюдается переход от несмачивания к смачиванию. Для укупорочных пробок, контактирующих длительное время с ЛС, стабильность показателя «краевой угол смачивания», характеризующего изменения микрорельефа и гидрофильности/гидрофобности поверхности пробки и устойчивость резин к деструкции во время санитарно-гигиенической обработки пробок, стерилизации и хранения ЛС, имеет важное значение.

Метод атомно-эмиссионной спектроскопии позволяет проводить элементный анализ ионов металлов и неметаллов в присутствии растворен-

in alkaline and acidic agents and sterilization with saturated steam in autoclaves [8, 9]) are accompanied by thermo-oxidative and thermo-hydrolytic decomposition of the rubber, as a result of which stoppers can become a source of contamination of MP due to the migration of rubber compound ingredients, degradation products, soluble and volatile organic compounds.

AIM OF THE RESEARCH

To study the influence of pre-sterilization cleaning and sterilization with superheated steam in autoclaves on the surface state of pharmaceutical rubber stoppers.

MATERIALS AND METHODS

To assess the destruction of stoppers, as a criterion, we used the contact angle Θ , determined by the slope of the drop surface to the wetted part of the solid surface [10]. The value of the angle Θ is a quantitative characteristic of the hydrophilicity/hydrophobicity of the rubber samples' surface used in the production of pharmaceutical stoppers for closing drugs for parenteral administration [11]. It is considered that a liquid wets the surface of a solid if the contact angle is less than 90° , and does not wet if the value of the contact angle is greater than 90° [12].

The composition of rubber compounds, temperature, humidity, detergents, especially surface active agents (SAA), have a significant impact on wetting [10]. When surface-active agents are added to aqueous solutions, the contact angles of drops on hydrophobic surfaces decrease and a transition from non-wetting to wetting occurs. For stoppers that contact with a MP for a long time, the stability of the contact angle is an indicator of great importance, characterizing changes in the microrelief and hydrophilicity/hydrophobicity of the stoppers' surface and the rubber corrosion resistance during sanitary cleansing of stoppers, sterilization and storage of drugs.

The atomic emission spectroscopy makes it possible to carry out elemental analysis of metal and non-metal ions in the presence of organic substances dissolved in water, as well as to determine the total content of polymer sulfur in the form of bivalent (S_2) from sulfur-containing organic and organometallic compounds and silicon, passing into aqueous extracts from rubber stoppers. It should be borne in mind that only elemental analysis of metal and non-metal cations is performed by the atom-

ных органических веществ в воде, а также определять общее содержание полимерной серы в виде двухвалентой (S_2) из серосодержащих органических и металлоорганических соединений и кремния, переходящих в водные вытяжки из резиновых пробок. При этом следует учитывать, что методом атомно-эмиссионной спектроскопии производится только элементный анализ катионов металлов и неметаллов, а общее количество соединений, содержащих эти элементы, значительно больше.

Определение динамического краевого угла смачивания Θ проводили на тензиометре DCAT 21 (Германия). В данном тензиометре использован метод Вашбурна, основанный на измерении прироста массы смачивающей жидкости на исследуемом образце, удерживаемой его пористой поверхностью после погружения в жидкость в результате капиллярных явлений и адсорбции жидкости. При исследовании краевого угла смачивания использовали «Поролукс» — стандартную жидкость с известной плотностью, вязкостью и поверхностным натяжением и дистиллированную воду. Результаты исследований динамического краевого угла смачивания формировались с использованием программного обеспечения тензиометра DCAT 21.

Объектами исследований были модельные пластины, изготовленные прессованием [13] на основе резиновых смесей марок 27-599/3Б (100 % ХБК), 52-369/1 (80 % БК + 20 % ХБК), 52-599/1 (100 % БК), толщиной 2 мм в исходном состоянии, прошедшие санитарно-гигиеническую обработку (предстерилизационную очистку и стерилизацию).

Приготовление моющих средств для обработки пластин проводилось в соответствии с требованиями [8, 9]. Предстерилизационная очистка модельных пластин состояла из их обработки двукратным кипячением в 1% растворе тринатрийфосфата в течение 30 мин и однократным кипячением в 0.1% растворе соляной кислоты в течение 30 мин. С целью максимального сохранения вымываемых веществ (для исключения потерь при промывке) при количественном определении катионов металлов и неметаллов ополаскивание модельных пластин до нейтрального pH после обработки в каждом моющем растворе не проводилось.

Стерилизацию модельных пластин осуществляли в стеклянных колбах, укуренных алюминиевой фольгой «под обвязку», в дистиллированной воде в соотношении пластина/вода 1 г : 10 мл. Одновременно с образцами пластин в автоклаве

ic emission spectrometry, and the total quantity of compounds containing these elements is much higher.

The dynamic contact angle Θ was measured using a DCAT 21 tensiometer (Germany). This tensiometer is based on the Washbourne method that evaluates the increase in the mass of a wetting fluid on a test sample held by its porous surface after immersion in a liquid, as a result of capillary phenomena and liquid adsorption. When studying the contact angle, we used “Porolux” — a standard liquid with a known density, viscosity and surface tension, and distilled water. The results of studies of the dynamic contact angle were summarized using the software of the DCAT 21 tensiometer.

The objects of studies were test plates made by pressing [13] and based on rubber compounds of 27-599/3B (100% ChBR), 52-369/1 (80% BR + 20% ChBR), 52-599/1 (100% BR) grades, 2 mm thick in its original state. These plates underwent sanitary cleansing (pre-sterilization cleaning and sterilization).

The preparation of detergents for treating the plates was carried out under the requirements [8, 9]. The pre-sterilization cleaning of the test plates consisted of their double boiling in 1% trisodium phosphate solution for 30 min and once boiling in 0.1% hydrochloric acid solution for 30 min. To maximize the preservation of eluted substances (to avoid losses in washing) during the quantitative determination of metal and non-metal cations, we did not rinse the test plates to neutral pH after treatment in each detergent solution.

Sterilization of test plates was carried out in glass flasks, closed with an aluminium foil strapping, in distilled water at a plate/water ratio of 1 g : 10 ml. Simultaneously with the samples of the plates, an equal amount of distilled water was sterilized in an autoclave (control). The plates were sterilized in an autoclave at $t = 130^\circ\text{C}$, pressure $p = 0.2$ MPa for 60 min. This mode of sterilization is mainly used for rubber stoppers 4C, which are used to close liquid forms of MP, and is recommended for comparative experimental studies [8, 14]. After sterilization, the plates were removed from the flask, rinsed with distilled water until reaching neutral pH, placed again in a flask with distilled water (1 : 10) and sterilized in the autoclave in the mode used for sterilizing liquid MP — for 30 min at $t = 120^\circ\text{C}$, $p = 0.11$ MPa.

After sterilization, the aqueous extracts were poured into clean flasks and studied for the content

стерилизовали равное количество дистиллированной воды (контроль). Стерилизацию пластин проводили в автоклаве при $t = 130^\circ\text{C}$, давлении $p = 0.2$ МПа в течение 60 мин. Данный режим стерилизации используется в основном для пробок 4Ц, которыми укупоривают жидкие формы ЛС, и рекомендован для сравнительных экспериментальных исследований [8, 14]. После стерилизации пластины вынимали из колбы, ополаскивали дистиллированной водой до нейтрального значения pH, вновь помещали в колбу с дистиллированной водой (1 : 10) и стерилизовали в автоклаве в режиме, применяемом при стерилизации жидких ЛС — в течение 30 мин при $t = 120^\circ\text{C}$, $p = 0.11$ МПа.

Водные вытяжки после стерилизации сливали в чистые колбы и исследовали на содержание катионов металлоорганических и металло-неорганических соединений с использованием атомно-эмиссионного спектрометра iCAP 6300 Duo (США) по методике [15]. Параллельно исследовали водные вытяжки, полученные из модельных пластин, не прошедших предстерилизационную очистку и простерилизованных в автоклаве в течение 30 мин при $t = 120^\circ\text{C}$, $p = 0.11$ МПа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены результаты определения динамического краевого угла смачивания Θ исследуемых образцов модельных резиновых пластин в исходном состоянии и прошедших санитарно-гигиеническую обработку (предстерилизационную очистку и стерилизацию в автоклаве в течение 60 мин).

Установлено, что в результате санитарно-гигиенической обработки модельных резиновых пластин происходит снижение краевого угла смачивания, свидетельствующее о деструкции их поверхности. Наибольшее изменение краевого угла смачивания — на 21.85° — отмечено для резиновых пластин на основе бутилкаучука.

Полученные результаты, свидетельствующие о деструкции поверхности пробок, позволя-

ют катионов органометаллических и неорганометаллических соединений с использованием iCAP 6300 Duo атомно-эмиссионного спектрометра (США) согласно процедуре [15]. Одновременно, мы изучали водные экстракты, полученные от тестовых пластин, которые не подвергались предстерилизационной очистке и стерилизации в автоклаве в течение 30 мин при $t = 120^\circ\text{C}$, $p = 0.11$ МПа.

RESULTS AND DISCUSSION

Table 1 shows the results of measuring the dynamic contact angle Θ for the test rubber plates at the baseline and after sanitary cleansing (pre-sterilization cleansing and sterilization in the autoclave for 60 min).

It was established that the sanitary cleansing of test rubber plates results in the contact angle decrease, which indicates the destruction of their surface. The maximum change in the contact angle — by 21.85° — was for butyl rubber plates.

The results obtained that indicate the destruction of the stopper surface, allow us by changes in the values of the contact angle to assess the influence of sanitary cleansing on the microrelief and hydrophilicity of the stopper surface. The data on the change in the dynamic contact angle after sanitary cleansing of the test rubber plates were compared with the results of the analysis of the content of migrating substances in aqueous extracts obtained from autoclaving of the studied plates, by metal and non-metal cations with the atomic emission spectroscopy (Table 2).

The data in Table 2 indicate that the sanitary cleansing of stoppers (the test plates), designed to ensure the microbiological and chemical purity of sterilized solutions of MP, does not provide the purity of the solutions with respect to the content of metal and non-metal cations, and in some cases even increases the migration of cations from the surface of the stoppers. So, from the test plates of

Таблица 1. Значения динамического угла смачивания
Table 1. Dynamic contact angle values

Материал пластины (марка резиновой смеси) Plate material (rubber compound grade)	Угол смачивания Θ , град.* / Contact angle Θ , deg.*		Снижение угла смачивания Θ , град. Decrease in contact angle Θ , deg.
	Исходные пластины Baseline plates	Стерильные пластины Sterile plates	
27-599/3Б 27-599/3В	109.77 ± 0.17	99.57 ± 0.13	10.50
52-369/1	110.53 ± 0.04	95.64 ± 0.10	14.89
52-599/1	110.73 ± 0.18	88.88 ± 0.94	21.85

* Всего было 3 повторности испытаний.
There were 3 replicates of the tests in total.

ют по изменениям значений краевого угла смачивания оценить влияние санитарно-гигиенической обработки на изменение микрорельефа и гидрофильности поверхности пробок. Данные по изменению динамического краевого угла смачивания после санитарно-гигиенической обработки модельных резиновых пластин были сопоставлены с результатами анализа содержания мигрирующих веществ водных вытяжек, полученных после автоклавирования исследуемых пластин, по катионам металлов и неметаллов методом атомно-эмиссионной спектроскопии (табл. 2).

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что санитарно-гигиеническая обработка пробок (модельных пластин), предназначенная для обеспечения микробиологической и химической чистоты стерилизуемых растворов ЛС, не обеспечивает чистоты растворов в отношении содержания катионов металлов и неметаллов, а в ряде случаев даже увеличивает миграцию катионов с поверхности пробок. Так, из модельных пластин марки резиновой смеси 27-599/3Б на основе ХБК существенно увеличивается переход в раствор катионов алюминия, железа, марганца; из резиновой смеси марки 52-369/1 (80 % БК + 20 % ХБК) более интенсивно вымываются катионы железа, марганца, никеля, цинка, а из пластин на основе резиновой смеси 52-599/1 (100 % БК) усиливается миграция катионов никеля и цинка.

the 27-599/3B ChBR-based rubber compound, the migration of cations of aluminium, iron, manganese into the solution increases significantly; cations of iron, manganese, nickel, zinc are leached more intensively from the 52-369/1 (80% BR + 20% ChBR) rubber compound, and the increased migration of nickel and zinc cations — from the plates made of the 52-599/1 (100% BR) rubber compound.

The data obtained confirm that the sanitary cleansing which is used for the preparation of stoppers before closing the MP has a destructive influence both on the surface of the plates, and the plates as a whole, which is accompanied by a significant leaching of the rubber ingredients into aqueous sterile solutions. This also makes it necessary to control the amount of rubber ingredients in sterile solutions of MP closed with rubber stoppers.

CONCLUSION

The technique used for the first time for measuring the dynamic contact angle Θ makes it possible to reveal and quantify the destruction processes of the rubber stoppers' surface that contacts with sterile forms of MP with a reproducible instrumental method.

This method can be used to assess the influence of pharmaceutical and technological factors (sanitary cleansing, sterilization, contact with solutions of MP, etc.) on the surface state of rubber stop-

Таблица 2. Содержание химических элементов в исследуемых образцах (мг/л, $\pm 10\%$)

Table 2. The content of chemical elements in the test samples (mg / l, $\pm 10\%$)

Марка резиновой смеси Rubber compound grade	Al	As	B	Ca	Cd	Cr	Cu	Fe	K	Li	Mg	Mn	Na	Ni	P	S	Si	Sr	Zn
27-599/3Б:																			
27-599/3Б:																			
СГО не проводилась without SC	0.002	—	0.061	0.881	—	—	—	—	0.026	—	0.086	0.001	0.215	—	—	0.503	1.18	0.006	1.150
СГО проводилась with SC	0.004	—	0.041	0.815	—	—	—	0.001	0.020	—	0.090	0.006	0.232	—	—	0.339	0.75	0.007	0.462
52-369/1:																			
СГО не проводилась without SC	0.031	—	0.382	1.86	—	—	—	—	0.043	—	0.613	0.001	0.701	—	—	4.62	3.44	0.011	0.313
СГО проводилась with SC	0.012	—	0.121	1.84	—	—	—	0.001	0.044	—	0.449	0.002	0.512	0.002	—	1.60	1.59	0.013	0.542
52-599/1:																			
СГО не проводилась without SC	0.050	—	0.649	2.69	—	—	—	0.006	0.069	—	0.154	0.002	0.739	—	—	3.12	5.52	0.012	0.220
СГО проводилась with SC	0.022	—	0.273	2.74	—	—	—	0.001	0.046	—	0.161	0.001	0.445	0.013	—	2.71	2.36	0.013	0.604

Примечание. СГО — санитарно-гигиеническая обработка.

Note. SC — sanitary cleansing.

Полученные данные подтверждают, что санитарно-гигиеническая обработка, которая используется для подготовки пробок перед укупоркой стерильных ЛС, оказывает деструктивное действие как на поверхность пластин, так и на пластины в целом, что сопровождается значительным вымыванием ингредиентов резин в водные стерильные растворы. Это обуславливает также необходимость контроля содержания ингредиентов резин в стерильных растворах ЛС, укупоренных резиновыми пробками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые использованная методика определения динамического краевого угла смачивания Θ позволяет воспроизводимым инструментальным методом выявить и количественно оценить процессы деструкции, влияющие на состояние поверхности резиновых пробок, контактируемой со стерильными формами ЛС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рецептура и свойства резин для изделий медицинского назначения: Каталог-справочник / Р.А. Вышегородская и др. М.: ЦНИИТЭнефтехим, 1985. 560 с.
2. Гигиеническая оценка резиновых изделий и исходного сырья для их изготовления / Шумская Н.И., Проворов В.Н., Емельянова Л.В. М.: ЦНИИТЭнефтехим, 1981. 67 с.
3. Блох Г.А. Органические ускорители вулканизации каучуков. Л.: Химия. Ленингр. отд-е, 1972. 559 с.
4. Аверко-Антонович Л.А., Аверко-Антонович Ю.О., Давлетбаева И.М., Кирпичников П.А. Химия и технология синтетического каучука. М.: Химия. КолосС, 2008. 357 с.
5. Кирпичников П.А., Береснев В.В., Попова Л.М. Альбом технологических схем основных производств промышленности синтетического каучука. М.: Химия, 1986. 225 с.
6. Симонова Н.Н. и др. Качественная и количественная оценка веществ, мигрирующих из фармацевтических пробок на основе бутилкаучуков в инфузионные лекарственные препараты // Полимеры в медицине и здравоохранении: Междунар. науч. школа. Казань: Изд-во КНИТУ, 2013. С. 45–48.
7. Rupp F., Scheideler L., Geis-Gerstorfer J. Influence of heterogeneous surfaces on contact angle hysteresis: Dynamic contact angle analysis in material research // Chem. Ing. Tech. 2001. Vol. 73 (12). P. 1629–1635.
8. МУ 42-51-21-93. Подготовка резиновых пробок: Метод. указания. М., 1993. 2 с.
9. Стерилизация и дезинфекция изделий медицинского назначения. Методы, средства и режимы. ОСТ 42-21-2-85. М., 1985. 25 с.
10. Дулина О.А., Свиридова Е.И., Буканов А.М. Некоторые особенности смачивания резин водой // Тонкие химические технологии. 2009. Т. 4, № 5. С. 85–86.

pers, control the corrosion resistance of closures, and also to predict the amount of impurities in sterile solutions of MP.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Данный метод может быть использован для оценки влияния фармацевтико-технологических факторов (санитарно-гигиенической обработки, стерилизации, контакта с растворами ЛС и др.) на состояние поверхности резиновых пробок, контроля деструктивной устойчивости укупорочных средств, а также для прогнозирования содержания посторонних примесей в стерильных растворах ЛС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Vyshegorodskaya R.A. et al. (1985). *Formulation and Properties of Rubbers for Medical Products: Dictionary-guide*. Moscow, 560 p. In Russ.
2. Shumskaya N.I., Provorov V.N., Emelyanova L.V. (1981). *Sanitary Assessment of Rubber Products and Raw Materials for Their Manufacture*. Moscow, 67 p. In Russ.
3. Bloch G.A. (1972). *Organic Accelerators of Rubber Vulcanization*. Leningrad: Chemistry, 559 p. In Russ.
4. Averko-Antonovich L.A., Averko-Antonovich Yu.O., Davletbaeva I.M., Kirpichnikov P.A. (2008). *Chemistry and Technology of Synthetic Rubber*. Moscow, 357 p. In Russ.
5. Kirpichnikov P.A., Beresnev V.V., Popova L.M. (1986). *An Album of Technological Schemes of the Main Production Facilities of the Synthetic Rubber Industry*. Moscow, 225 p. In Russ.
6. Simonova N.N. et al. (2013). Qualitative and quantitative assessment of substances migrating from pharmaceutical butyl rubber stoppers into infusion drugs (pp. 45–48). In *Polymers in Medicine and Health Care: Intern. scientific school*. Kazan. In Russ.
7. Rupp F., Scheideler L., Geis-Gerstorfer J. (2001). Influence of heterogeneous surfaces on contact angle hysteresis: Dynamic contact angle analysis in material research. *Chem. Ing. Tech.*, 73 (12), 1629–1635.
8. MU 42-51-21-93 (1993). *Preparation of Rubber Stoppers: Guidelines*. Moscow, 2 p. In Russ.
9. *Sterilization and Disinfection of Medical Devices. Methods, Means and Modes*. OST 42-21-2-85. Moscow, 25 p. In Russ.
10. Dulina O.A., Sviridova E.I., Bukanov A.M. (2009). Some features of wetting of rubber with water. *Journal Fine Chemical Technologies*, 4 (5), 85–86. In Russ.

11. ГОСТ ISO/TS 10993-19-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 19. Исследования физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов. М.: Стандартинформ, 2013. 38 с.
12. Скопинцев И.В., Божко Г.В., Носков С.А., Нечаев В.М. Определение краевого угла смачивания опрыскателей градирни из полимерных композиционных материалов // Вестн. Тамбовского гос. тех. ун-та. 2017. Т. 23, № 4. С. 665–671. doi: 10.17277/vestnik.2017.04.pp.665-671.
13. ГОСТ ISO 23529-2013. Резина. Общие методы приготовления и кондиционирования образцов для определения физических свойств. М.: Стандартинформ, 2014. 14 с.
14. ГОСТ ISO 10993-12-2015. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы. М.: Стандартинформ, 2015. 19 с.
15. ГОСТ Р 57165-2016 (ИСО 11885:2007). Вода. Определение содержания элементов методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой. М.: Стандартинформ, 2016. 31 с.
11. GOST ISO / TS 10993-19-2011. *Medical Products. Assessment of the Biological Action of Medical Devices. Pt 19. Investigations of Physical, Chemical, Morphological and Topographic Properties of Materials* (2013). Moscow, 38 p. In Russ.
12. Skopintsev I.V., Bozhko G.V., Noskov S.A., Nechaev V.M. (2017). Determination of the wetting angle of sprinklers for cooling towers made of composite materials. *Transaction of Tambov State Technical University*, 23 (4), 665–671. doi: 10.17277 / vestnik.2017.04.
13. GOST ISO 23529-2013. *Rubber. General Methods of Preparation and Conditioning of Samples for the Determination of Physical Properties* (2014). Moscow, 14 p. In Russ.
14. GOST ISO 10993-12-2015. *Medical Products. Assessment of the Biological Action of Medical Devices. Pt 12. Preparation of Samples and Control Samples*. (2015). Moscow, 19 p. In Russ.
15. GOST R 57165-2016 (ISO 11885: 2007). *Water. Determination of Element Content by Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry* (2016). Moscow, 31 p. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хусаинов Альфред Данилович — канд. техн. наук, доцент кафедры химии и технологии переработки эластомеров ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

Егорова Светлана Николаевна — д-р фармацевт. наук, профессор, заместитель директора Института фармации по образовательной деятельности ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Хасанова Алсу Даниловна — аспирант кафедры химии и технологии переработки эластомеров ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

Симонова Надежда Николаевна — старший научный сотрудник кафедры химии и технологии переработки эластомеров ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

Образец цитирования: Хусаинов А.Д., Егорова С.Н., Хасанова А.Д., Симонова Н.Н. Оценка деструктивного влияния санитарно-гигиенической обработки на укупорочные резиновые пробки с использованием метода определения краевого угла смачивания поверхности // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 1. С. 65–72.

ABOUT THE AUTHORS

Khusainov Alfred Danilovich — Cand. Sci. (Techn.), Associate Professor, Department of Chemistry and Elastomer Processing Technology, Kazan National Research Technological University.

Egorova Svetlana Nikolayevna — Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Deputy Director for Educational Activities, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University.

Khasanova Alsu Danilovna — Post-graduate Student, Department of Chemistry and Technology of Elastomer Processing, Kazan National Research Technological University.

Simonova Nadezhda Nikolayevna — Senior Researcher, Department of Chemistry and Elastomer Processing Technology, Kazan National Research Technological University.

Citation example: Khusainov A.D., Egorova S.N., Khasanova A.D., Simonova N.N. (2021). Assessment of the destructive influence of sanitary cleansing on pharmaceutical rubber stoppers using a method of measuring the contact angle. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 65–72.