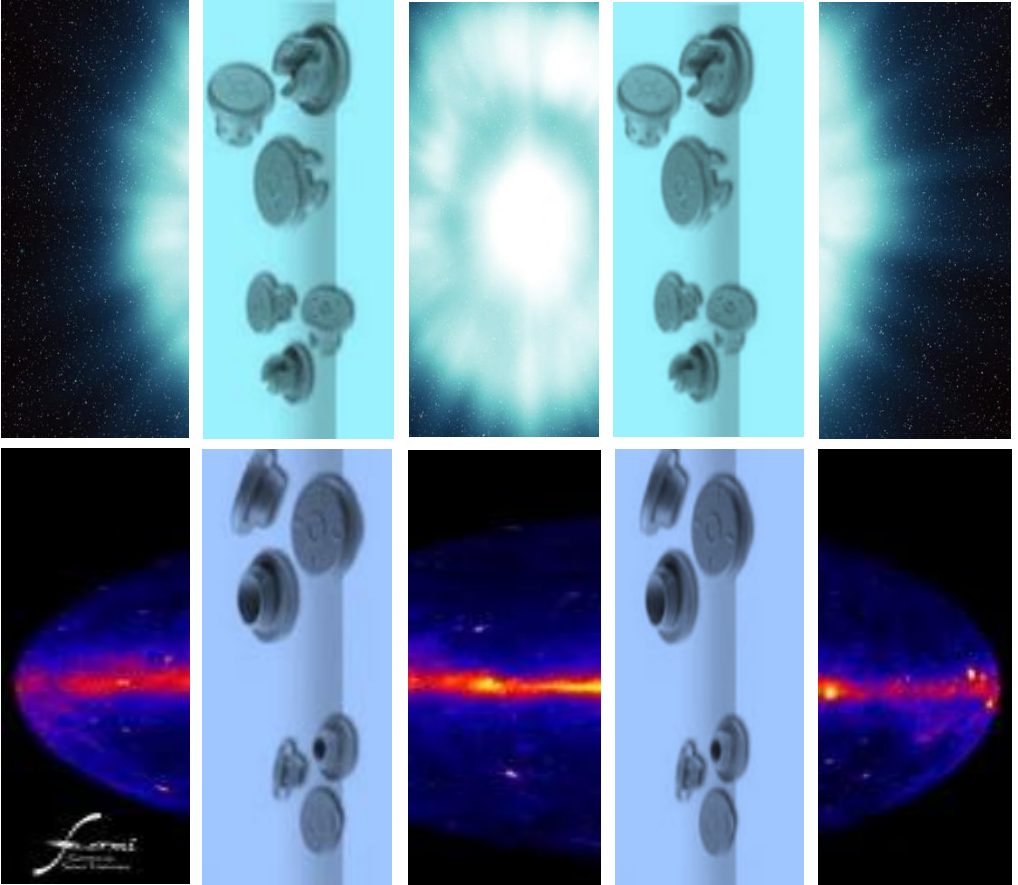


# European Gamma Sterilization and Aging Evaluations - Bromobutyls



# Small-Volume Serum Stoppers



- 13mm and 20mm
- Wide range of applications
- Elastomeric formulations meet requirements of major pharmacopoeia
- Elastomeric formulations for drugs with special characteristics
- Components can be siliconised and delivered ready-to-sterilise\*

\*If you intend to export your pharmaceutical products into the U.S. or Canada, West offers Westar® RS, a validated wash process with its own Type V DMF filed with the U.S. Food and Drug Administration and Health Canada.

Standard-grade rinsed product is available upon request.



Westar® is a registered trademark of West Pharmaceutical Services, Inc., in the United States and other jurisdictions.

# Small-Volume Lyophilization Stoppers



- 13mm and 20mm
- Wide range of applications
- Provide maximum stability for lyophilization to help ensure a safe and successful product
- Elastomeric formulations meet requirements of major pharmacopoeia
- Elastomeric formulations for drugs with special characteristics
- Components can be siliconised and delivered ready-to-sterilise\*

\*If you intend to export your pharmaceutical products into the U.S. or Canada, West offers Westar® RS, a validated wash process with its own Type V DMF filed with the U.S. Food and Drug Administration and Health Canada.

Standard-grade rinsed product is available upon request.



## I. Background

การนึ่งฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำ (autoclave) เป็นวิธีที่ใช้กันทั่วไปในการทำให้จุกยางปราศจากเชื้อ อย่างไรก็ตามการฉายรังสีแกมมา (gamma irradiation) ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการทำให้ปราศจากเชื้อที่กำลังได้รับความนิยมมากขึ้น ทั้งนี้เพราะรังสีแกมมาคือรังสีของคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (electromagnetic radiation) ที่มีความยาวคลื่นสั้นมากๆ พลังงานที่ถูกปลดปล่อยออกมามีอำนาจทะลุทะลวงสูง การฉายรังสีแกมมาจึงเป็นวิธีที่ดีอีกวิธีหนึ่งที่ใช้ในการทำให้จุกยางปราศจากเชื้อ

กลุ่มงานพัฒนาสูตรยางของ **West Pharmaceutical Services** ในยุโรปได้ประเมินผลของการฆ่าเชื้อด้วยรังสีแกมมาที่มีต่อคุณสมบัติทางเคมี (chemical) และคุณสมบัติด้านการใช้งาน (functional) ของจุกยาง โดยเลือกจุกยางจากสูตรยางหลายสูตรในกลุ่ม bromobutyl ที่ **West** จำหน่ายอยู่ในยุโรปมาเป็นตัวอย่างในการทดสอบ นอกจากนี้ในความพยายามที่จะประเมินลักษณะการเสื่อมสภาพของจุกยางที่ผ่านการฆ่าเชื้อด้วยรังสีแกมมา กลุ่มงานพัฒนาสูตรยางของ **West** กลุ่มนี้ได้ออกแบบการทดสอบเพื่อใช้ประเมินผลของการฉายรังสีและการเสื่อมสภาพของจุกยางโดยวิธีของ Bierer Davies ตามมาตรฐาน DIN 58 367 Part 1: Issue 04/1986 ความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับจุกยางจากการเร่งการเสื่อมสภาพตามวิธีของ Bierer Davies ของยางสูตรใดสูตรหนึ่งเทียบเท่ากับความเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากการเก็บรักษาจุกยางนั้นในสภาพแวดล้อมเดียวกันกับในคลังสินค้าเป็นเวลาประมาณ 5 ปี

## European Gamma Sterilization and Aging Evaluations - Bromobutyls

รายงานนี้ได้สรุปผลของข้อมูลที่ได้จากการทดสอบคุณสมบัติด้านการใช้งาน และคุณสมบัติทางเคมีของจุกยางในกลุ่ม bromobutyl ที่ผ่านการฉายรังสีแกมมาและเร่งการเสื่อมสภาพ เช่นเดียวกับการทดสอบจุกยางอื่นๆที่ใช้กับยา ผลที่ได้อาจจะแตกต่างกันไปขึ้นกับสูตรยางแต่ละสูตรและชนิดของสารที่ใส่ในสูตรยางเพื่อทำให้โครงสร้างของยางอยู่ตัว (curing agent) รวมทั้งกระบวนการจัดเตรียมจุกยางและวิธีทดสอบของลูกค้า ดังนั้นข้อมูลนี้จึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อเป็นตัวอย่างแสดงผลที่เกิดขึ้นกับสูตรยางที่นำมาใช้ทดสอบ และไม่ใช่เป็นคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ (product specifications)

### II. Experimentation

การทดลองการฉายรังสีแกมมาและเร่งการเสื่อมสภาพของจุกยางในกลุ่ม bromobutyl โดยวิธีของ Bierer Davies ได้ถูกจัดเตรียมตามขั้นตอนต่อไปนี้

#### A. Closures

รายการจุกยางขนาด 20mm ในกลุ่ม bromobutyl ที่มีสูตรยางแตกต่างกัน และผ่านกรรมวิธีทำให้อยู่ตัวแล้ว ที่ใช้ประเมินในการทดสอบมีดังนี้

<u>Formulation</u>	<u>Polymer</u>	<u>Cure System</u>
PH 4002/45 Gray	Bromobutyl	Resin
4023/50 Gray	Bromobutyl	Unconventional
4420/45 Light Gray	Bromobutyl	Unconventional
4405/50 Gray	Bromobutyl	Unconventional

#### B. Gamma Irradiation

ตัวอย่างของจุกยางแต่ละสูตรถูกแบ่งเป็นสองส่วนเพื่อนำไปฉายรังสีที่ขนาด 25 kGy และ 50 kGy ส่วนตัวอย่างจุกยางที่ไม่ได้ถูกฉายรังสีของแต่ละสูตร ถูกเก็บไว้เพื่อใช้เป็น control

### **C. Bierer Davies Aging**

ตัวอย่างจุกยางแต่ละสูตรที่ถูกฉายรังสีขนาด 25kGy, 50kGy และที่ไม่ถูกฉายรังสี ได้ถูกนำมาทำให้เสื่อมสภาพตามมาตรฐาน ISO 188 (1998) ภายใต้ความดันออกซิเจน (Method C) สภาวะการทดลองของ Bierer Davies ที่ใช้เป็นดังนี้

Temperature: 70°C

Time: 3 days (NR/IR) and 5 days (IR/BIIR/CIIR)

Oxygen Pressure: 21 bar

### **D. Testing**

กลุ่มตัวอย่างได้ถูกทดสอบตามวิธีดังต่อไปนี้

- Tackiness, West European Internal Test Method:  
Degree of Tackiness
- Hardness Shore A (DIN 53505)
- Microhardness IRHD (ISO 48)
- Compression set (DIN 53517)
- Tensile/Modulus/Elongation (DIN 53504)
- EP VI Physical and Chemical Properties

### **III. Results**

ผลของการฉายรังสีแกมมาและการเร่งการเสื่อมสภาพตามวิธีของ Bierer Davies ของตัวอย่างจุกยางในกลุ่ม bromobutyl แสดงไว้ในตาราง I-IV

**European Gamma Sterilization and Aging Evaluations - Bromobutyls**

**Table I. Rubber Formulation PH 4002/45 Gray**

TESTS	SAMPLES			
	Control (No Processing)	Bierer Davies	25 kiloGray w/Bierer Davies	50 kiloGray w/Bierer Davies
<b>Tackiness</b> (Degree of Tackiness)	Medium	Strong	Strong	Strong
<b>Hardness</b> (Shore A Units)	48	46	44	45
<b>Microhardness</b> (IRHD)	52	45	43	42
<b>Compression Set</b> (22 hr/70°C/25% Deflection)	26	30	29	31
<b>Tensile Strength</b> (Mpa)	6.74	5.38	2.98	2.46
<b>Modulus</b> (100 Mpa)	1.10	0.78	0.78	0.91
<b>Elongation</b> (At Break %)	859	897	697	564
<b>EP Physical Properties</b>				
<b>Fragmentation</b> (Fragments/48 Punctures)	0	1	1	4
<b>Penetrability</b> (Newtons)	3.9	3.8	3.9	3.7
<b>EP Chemical Properties</b>				
<b>Appearance</b>	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I
<b>pH Shift</b> (mL 0.01 NaOH/HCl)	0.04	0.04	0.04	0.04
<b>UV Absorption</b>	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I
<b>Reducing Substances</b> (mL 0.01N KmnO <sub>4</sub> )	0.4	0.4	0.5	0.6
<b>Heavy Metals</b> (ppm)				
Pb	0	0	0	0
Zn	0.9	1.2	1.2	1.2
<b>Residue on Evaporation</b> (mg/50 mL)	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>Volatile Sulphides</b> (mg Na <sub>2</sub> S/20 cm <sup>2</sup> )	0.00	0.00	0.00	0.00

**European Gamma Sterilization and Aging Evaluations - Bromobutyls**

<b>Table II. Rubber Formulation 4023/50 Gray</b>				
<b>TESTS</b>	<b>SAMPLES</b>			
	<b>Control (No Processing)</b>	<b>Bierer Davies</b>	<b>25 kiloGray w/Bierer Davies</b>	<b>50 kiloGray w/Bierer Davies</b>
<b>Tackiness</b> (Degree of Tackiness)	Slight	Slight	None	Slight
<b>Hardness</b> (Shore A Units)	50	50	55	54
<b>Microhardness</b> (IRHD)	51	51	50	51
<b>Compression Set</b> (22 hr/70°C/25% Deflection)	14	14	15	16
<b>Tensile Strength</b> (Mpa)	8.37	7.89	5.15	2.89
<b>Modulus</b> (100 Mpa)	2.77	3.10	2.91	3.11
<b>Elongation</b> (At Break %)	620	383	332	492
<b>EP Physical Properties</b>				
<b>Fragmentation</b> (Fragments/48 Punctures)	2	1	2	2
<b>Penetrability</b> (Newtons)	1.7	1.6	2.0	2.0
<b>EP Chemical Properties</b>				
<b>Appearance</b>	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I
<b>pH Shift</b> (mL 0.01 NaOH/HCl)	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>UV Absorption</b>	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I
<b>Reducing Substances</b> (mL 0.01N KmnO <sub>4</sub> )	0.4	0.4	0.4	0.7
<b>Heavy Metals (ppm)</b>				
Pb	0	0	0	0
Zn	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>Residue on Evaporation</b> (mg/50 mL)	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>Volatile Sulphides</b> (mg Na <sub>2</sub> S/20 cm <sup>2</sup> )	0.06	0.06	0.00	0.00



**European Gamma Sterilization and Aging Evaluations - Bromobutyls**

**Table III. Rubber Formulation 4420/45 Light Gray**

TESTS	SAMPLES			
	Control (No Processing)	Bierer Davies	25 kiloGray w/Bierer Davies	50 kiloGray w/Bierer Davies
<b>Tackiness</b> (Degree of Tackiness)	None	Slight	Slight	Slight
<b>Hardness</b> (Shore A Units)	45	49	47	46
<b>Microhardness</b> (IRHD)	47	46	43	39
<b>Compression Set</b> (22 hr/70°C/25% Deflection)	18	31	25	38
<b>Tensile Strength</b> (Mpa)	7.19	6.92	5.80	3.88
<b>Modulus</b> (100 Mpa)	1.17	1.34	1.40	1.36
<b>Elongation</b> (At Break %)	787	737	755	639
<b>EP Physical Properties</b>				
<b>Fragmentation</b> (Fragments/48 Punctures)	0	1	1	1
<b>Penetrability</b> (Newtons)	1.5	2.0	1.7	1.5
<b>EP Chemical Properties</b>				
<b>Appearance</b>	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I
<b>pH Shift</b> (mL 0.01 NaOH/HCl)	0.0	0.0	0.1	0.0
<b>UV Absorption</b>	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I
<b>Reducing Substances</b> (mL 0.01N KmnO <sub>4</sub> )	0.1	0.4	0.0	0.2
<b>Heavy Metals</b> (ppm)				
Pb	0	0	0	0
Zn	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>Residue on Evaporation</b> (mg/50 mL)	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>Volatile Sulphides</b> (mg Na <sub>2</sub> S/20 cm <sup>2</sup> )	0.03	0.06	0.00	0.00

**European Gamma Sterilization and Aging Evaluations - Bromobutyls**

**Table IV. Rubber Formulation 4405/50 Gray**

TESTS	SAMPLES			
	Control (No Processing)	Bierer Davies	25 kiloGray w/Bierer Davies	50 kiloGray w/Bierer Davies
<b>Tackiness</b> (Degree of Tackiness)	None	None	None	None
<b>Hardness</b> (Shore A Units)	50	50	48	47
<b>Microhardness</b> (IRHD)	46	48	41	43
<b>Compression Set</b> (22 hr/70°C/25% Deflection)	25	28	34	33
<b>Tensile Strength</b> (Mpa)	6.4	5.2	4.7	4.0
<b>Modulus</b> (100 Mpa)	1.2	1.5	1.8	2.1
<b>Elongation</b> (At Break %)	741	720	583	599
<b>EP Physical Properties</b>				
<b>Fragmentation</b> (Fragments/48 Punctures)	0	2	1	3
<b>Penetrability</b> (Newtons)	2.2	2.2	2.0	2.2
<b>EP Chemical Properties</b>				
<b>Appearance</b>	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I
<b>pH Shift</b> (mL 0.01 NaOH/HCl)	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>UV Absorption</b>	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I	Complies EP Type I
<b>Reducing Substances</b> (mL 0.01N KmnO <sub>4</sub> )	0.6	0.8	0.6	0.8
<b>Heavy Metals</b> (ppm)				
Pb	0	0	0	0
Zn	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>Residue on Evaporation</b> (mg/50 mL)	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>Volatile Sulphides</b> (mg Na <sub>2</sub> S/20 cm <sup>2</sup> )	0.04	0.06	0.06	0.03

#### IV. Discussion

ผลการทดสอบคุณสมบัติด้านการใช้งานของจกยางที่มีสูตรยางแตกต่างกัน ทั้งที่ผ่านและไม่ผ่านการฉายรังสีแกมมาและการเร่งการเสื่อมสภาพตามวิธีของ Bierer Davies แสดงให้เห็นว่าสูตรยาง bromobutyl ที่ผ่านการทำให้อยู่ตัว ด้วยกรรมวิธีพิเศษ (unconventional cure) ที่นำมาทดสอบนั้น ไม่พบความเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ (physical) อย่างมีนัยสำคัญ ตามขนาด (dosage) ของการฉายรังสีแกมมาและตามสภาวะที่ใช้ในการเร่งการเสื่อมสภาพ ตรงกันข้ามกับผลการทดสอบสูตรยาง bromobutyl ที่ทำให้คงตัวด้วยการใช้เรซิน (resin) แบบดั้งเดิม มีแนวโน้มที่จะเหนียวติดกัน (tacky) มากขึ้นเมื่อผ่านการเร่งการเสื่อมสภาพและฆ่าเชื้อด้วยรังสีแกมมา แสดงให้เห็นว่ายางสูตรนี้ไม่เหมาะกับการฆ่าเชื้อด้วยรังสีแกมมาและสภาวะที่ใช้ในการเร่งอัตราการเสื่อมสภาพของจกยาง

ส่วนผลการทดสอบคุณสมบัติทางเคมีของจกยาง ทั้งที่ผ่านและไม่ผ่านการฉายรังสีแกมมาและการเร่งการเสื่อมสภาพ แสดงให้เห็นว่าสูตรยาง bromobutyl ที่ผ่านการทำให้อยู่ตัวด้วยกรรมวิธีพิเศษที่นำมาทดสอบ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางเคมีแต่อย่างใด ซึ่งแสดงให้เห็นได้จากลักษณะเฉพาะ (characteristics) ของสารละลายสกัดจากจกยางไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ตามขนาดของการฉายรังสีแกมมาและตามสภาวะที่ใช้ในการเร่งการเสื่อมสภาพ นอกจากนั้นสูตรยาง bromobutyl ที่ทำให้อยู่ตัวด้วยการใช้เรซิน (resin) แบบดั้งเดิม ก็ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของสารละลายสกัดจากจกยางอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน แสดงให้เห็นว่าคุณสมบัติทางเคมีของยางสูตรนี้เหมาะกับการฆ่าเชื้อด้วยรังสีแกมมาและสภาวะที่ใช้ในการเร่งการเสื่อมสภาพ แม้ว่าการทดสอบคุณสมบัติด้านการใช้งาน (functional test) ของจกยางสูตรนี้จะให้ผลตรงกันข้ามก็ตาม

## European Gamma Sterilization and Aging Evaluations - Bromobutyls

เนื่องจากยานี้ดปราศจากเชื้อแต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน **West** จึงผลิตจุกยางสำหรับยานี้ดจากสูตรยางมากมายหลายร้อยสูตรให้เลือกใช้ตามความเหมาะสม ในการตัดสินใจเลือกใช้จุกยางสูตรใดกับยานี้ด ผู้ผลิตยานี้ดสามารถศึกษาตรวจสอบคุณสมบัติเฉพาะของสูตรยางแต่ละสูตรได้จาก formulation characteristics ของสูตรยางนั้นๆ

**West** รับประกันว่าผลิตภัณฑ์มีคุณสมบัติตามข้อกำหนดของ International Pharmacopoeia อย่างไรก็ตามเงื่อนไขและสภาพแวดล้อมที่จุกยางถูกนำไปใช้มีความแตกต่างกันในลูกค้ำแต่ละราย จึงเป็นความรับผิดชอบของลูกค้ำที่ต้องตรวจสอบความเข้ากันได้ (compatibility) ของยานี้ดและ/หรือวัสดุอื่นที่นำมาใช้ร่วมกัน และเหมาะสำหรับการใช้งานตามวัตถุประสงค์

จุกยางของ **West** มีกระบวนการล้างทำความสะอาดที่แตกต่างกันหลายรูปแบบตามลักษณะและความต้องการของการใช้งาน

- Standard washed product
- Enhanced performance product (EPP)
- Enhanced performance product, ready-to-sterilize (EPP RS)

และส่งมอบถึงมือลูกค้ำพร้อมกับ Quality Certificate

Contact West's Technical Customer Support  
TCS.Americas@westpharma.com  
+1 800-231-3000  
TCS.Europe-AsiaPacific@westpharma.com  
+49 (2403) 7960

# Flip-Off® Seals

West's Flip-Off seals allow pharmaceutical manufacturers to run their filling machinery at high speed with less down time. Manufacturers using these high-precision seals may be able to reduce their pre-production inspection time.

## Features

- Tamper-evident closure
- Safe and easy to use with one-hand removal
- Suitable for high-speed processing
- Able to accommodate glass tolerances
- Helps to ensure closure integrity
- Steam-sterilisable
- Excellent cost/efficiency ratio
- Available in 13mm, 20mm, 28mm, 32mm

## Standard Flip-Off Button Colours



Black  
27607



Dark Gray  
4014



Natural (Clear)  
1000



White  
3766



Purple  
0527



Blue  
3769



Green  
3768



Yellow  
3772



Orange  
3773



Red  
3767

(Other colours are available upon request.)



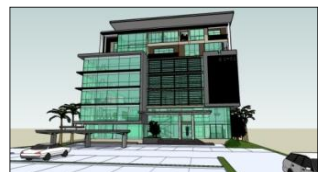
# Quality of Injectables Starts with Quality of Primary Packaging Materials.

Exclusive Distributor in Thailand

## BIOMED

### BIOMED CO., LTD.

SITHALIN BUILDING,  
600/126 SATHUPRADIT RD.,  
YANNAWA, BANGKOK 10120  
T: +66 2294 2060  
F: +66 2294 1059  
WWW.BIOMED.CO.TH



### บริษัท ไบโอเมด จำกัด

อาคารศิขลาลิน  
600/126 ถนนสาธุประดิษฐ์  
เขตยานนาวา กทม. 10120  
T: +66 2294 2060  
F: +66 2294 1059  
WWW.BIOMED.CO.TH