

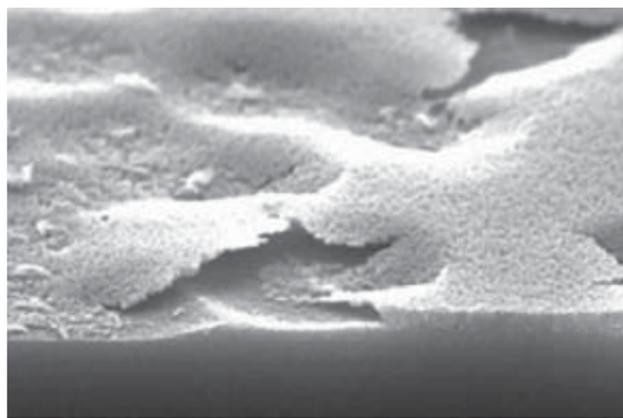
# ОЦЕНКА УПАКОВКИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ СКРИНИНГ МЕТОДОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РИСКОВ «ДЕЛАМИНАЦИИ»

■ Др. Даниэль Хайнес  
«ШОТТ ФАРМА СЕРВИСЕС»

Несмотря на то, что многие факторы способствовали недавнему увеличению объемов вывода из оборота стекла с высокими рисками расслоения, важно помнить, что (1) на сегодняшний день ни одно клиническое или лабораторное исследование не представило доказательств вреда «стеклянных чешуек или ламелей» для пациентов, и (2) лишь малая доля лекарственных препаратов и способы их упаковки имеют вероятность образования стеклянных чешуек. Если расслоение стекла обнаружено, на рынке упаковки уже есть много нестеклянных видов контейнеров, а также существуют надежные и доступные методы определения и минимизации рисков расслоения стекла на контейнерах для каждого сочетания лекарство/упаковка. За последние 70 лет в профильной литературе описано множество примеров взаимодействия стеклянной упаковки с препаратом. Число случаев обнаружения расслоения стеклянной фармацевтической упаковки растёт из-за частых проверок чувствительности медицинских препаратов к частицам, стандартов безопасности, высоких затрат на изъятие лекарств из оборота. Более того, химический состав препаратов усложняется, а значит повышается риск коррозионного воздействия препарата на контейнер.

## КАКОВЫ ПРИЧИНЫ ДЕЛАМИНАЦИИ?

Чтобы понять и протестировать стеклянную упаковку на возможность расслоения, изначально необходимо проанализировать первопричины - химический состав стекла, процесс производства контейнера, химическое взаимодействие лекарственного средства с внутренней поверхностью контейнера, а также возможные эффекты при производстве. Для упаковки парентеральных лекарственных средств используется стекло Тип 1 (Type 1 - ASTM E438), но при этом важное значение имеют различия в составе стекол, с разницей вплоть до 10 показателей по весовому процентному содержанию для отдельных элементов. Композиционные различия приводят к значительным физическим различиям, в первую очередь – к плавлению/изменению температурных режимов. Так, чтобы сформировать контейнер из стекла, содержащего больше кремния (стекло типа 1А) требуется больше тепла.



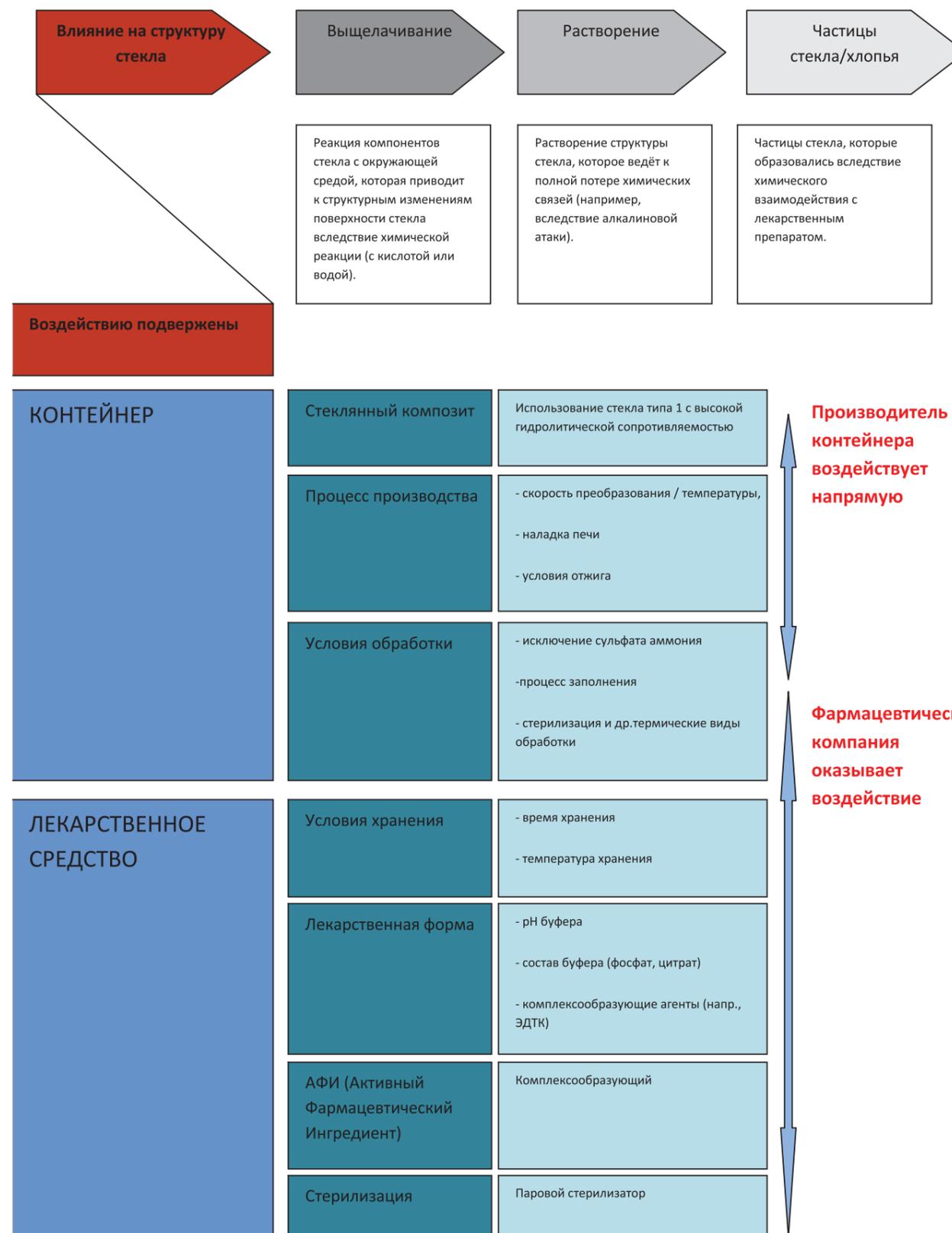
Зона реакции вблизи горлышка флакона

Для большинства парентеральных продуктов используется два вида материалов: литое стекло и контейнеры, изготовленные из стеклотрубки. Литым контейнерам требуется один высокотемпературный цикл (плавление, литье, выдув / штамповка), при этом в состав входят элементы, которые, как правило, содержат довольно низкий уровень кремния и высокое содержание щелочных / щелочноземельных элементов, в результате чего внутренние поверхности контейнера приобретают однородность по химическому составу. Трубчатые контейнеры, изготовленные из стеклянных трубок, требуются два высокотемпературных цикла – сначала изготавливаются стеклянные трубки, затем следует второй цикл - сегментация или «преобразование» до нужной формы. Тщательный контроль процесса преобразования основной/нижней части и выступов/горловины имеет решающее значение для получения на внутренней поверхности контейнера зон, которые влияют на химическую стойкость стекла за счет выпаривания некоторых компонентов стекла (например, щелочные бораты) в рабочих частях контейнера. Состав трубчатых контейнеров относится, как правило, к типу стекла 1А или 1В и имеет более высокое содержание кремния и меньшее содержание щелочных / щелочноземельных элементов, чем литые контейнеры. Как литые, так и трубчатые контейнеры, используемые для упаковки парентераль-

ных лекарств, обладают высокой химической прочностью, однако считается, что трубчатые контейнеры, как правило, имеют более высокую химическую сопротивляемость, чем литые. Даже несмотря на два высокотемпературных цикла при условии надлежащего контроля процесса производства, трубчатые контейнеры эквивалентны по своим характеристикам литым контейнерам без характеристик расслаивания, как описывается, например, в работе Эннис и др. {Pharm. Dev. и Tech. 2001, 6 (3), 393-405}.

Химическое воздействие жидкостей на водной основе на стекло заключается, в основном, в выщелачивании и растворении. Основным механизмом воздействия на кислотность pH - проникновение воды в стекло и обмен ионов водорода (т.е. оксониевый ион) с ионами щелочи (например, натрий, калий), который называется выщелачивание. Основным механизмом воздействия на основной (щелочной) pH - растворение кремнекислотной основы (то есть цепочки кремний-кислород) гидроксильными ионами. Под влиянием химического состава лекарственных препаратов, таких как вид буферного раствора и ионной силы, происходит увеличение интенсивности химического воздействия, но это уже тема для отдельной статьи.

## РАЗЛИЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СТЕКЛО



Дальнейшие действия по обработке внутреннего поверхностного слоя после того, как флакон уже изготовлен, также влияют на химическую сопротивляемость в контейнере. Наиболее интенсивные действия по обработке происходят во время стерилизации уже после заполнения контейнера лекарственным препаратом на терминале паротепловой обработки. Список наиболее значимых факторов, влияющих на расслоение стекла показан на рисунке 1. Большинство производителей фармацевтических препаратов провели оценку рисков, в том числе тех, которые рассматривались выше, и уже используют выводы в качестве ориентира для отбора и тестирования новых сочетаний лекарственных препаратов и упаковок.

## КАК ПРЕДСКАЗАТЬ РАССЛОЕНИЕ?

За последние несколько лет мы разработали серию тестов для скрининг-анализа и руководство пользователя (USP 1660). Для тестирования могут использоваться, как только что произведенные контейнеры, так и контейнеры, подвергавшиеся ускоренному старению для определения степени химического воздействия лекарственных препаратов на контейнер и оценки риска расслоения стекла на всём протяжении срока хранения.

Для большинства лекарственных препаратов степень химического воздействия может быть оценена с помощью использования закона Аррениуса. Для того, чтобы определить риск расслоения стекла для научно обоснованного выбора альтернативного контейнера требуется комбинация из тестов самого лекарства, а также тестов по морфологии и составу поверхности контейнера. Тестовый метод состоит из оптического осмотра видимых чешуек и видеоинспекции невидимых невооруженным глазом чешуек величиной 15-20 микрон. Если чешуйки на стекле не наблюдаются, то затем последовательно проводятся три теста.

Во-первых, чтобы установить концентрацию стекла в препарате и получить доказательство химического взаимодействия, медицинский препарат удаляют из контейнера и исследуют с помощью спектрометрии индуктивно-связанной плазмы или масс-спектрометрии на наличие элементов стекла. Контейнер затем исследуется через стереомикроскоп, на предмет рассеиваний света и светополос. Рассеивание света свидетельствует о неровной поверхности контейнера, светополосы свидетельствуют об изменениях в слоях материала с разными индексами рефракции по сравнению с общей стеклянной массой контейнера.

- Деламинацию обычно выявляют после многих лет хранения – тесты позволяют это сделать намного быстрее.
- Визуальный осмотр даёт ответ ДА/НЕТ о наличии деламинации и полагается частично на случай – дополнительные тесты нужны для выявления ранних индикаторов.
- Риск деламинации зависит от препарата. В тестах нужно использовать препарат или плацебо.

### Пример протокола исследования для ускоренных тестов при 60 °С.

	Reference (empty)	0 дней	7 дней	15 дней	30 дней	45 дней	60 дней
СИСП тест		x			x		x
Визуальный осмотр		x	x	x	x	x	x
Стереомикроскоп	x	x		x	x	x	x
РЭМ/РА морфология	x			x			x
ВИМС профиля	x						x
РЭМ/РА чешуя (опционально)							x

### Пример скринингового анализа

Если обнаруживается либо рассеивание света, либо светополосы, то проводится растровая электронная микроскопия (РЭМ), чтобы определить степень химического воздействия на поверхность (например, глубину зоны реакции). Если зона реакции со временем увеличивается, то и риск расслоения по мере течения гарантийного срока увеличивается. Пример такой РЭМ-микрографии представлен на рисунке 3. Для лучшего понимания механизмов расслоения, проводится вторичная ионная масс-спектрометрия (ВИМС) профиля контейнера. Это позволяет определить химический состав любой зоны реакции.

В случае, если чешуйки стекла обнаружены в медицинском препарате, то их можно выделить из препарата фильтрацией и проанализировать с помощью сканирующей электронной растровой микроскопии с рентгеноспектральным анализом. С помощью данного теста можно опередить их морфологию и химический состав. Результаты теста сравнивают с результатами ВИМС и РЭМ внутренней поверхности стенок контейнера. Рис. 2 показывает типичный протокол скрининга флакона для нового лекарственного препарата. Методы тестирования, представленные выше, за исключением использования стереомикроскопа, внесены в главу по тестированию контейнеров на химическую стойкость руководства USP 1660.

## КАК РЕАГИРОВАТЬ НА ВОЗМОЖНОЕ РАССЛОЕНИЕ КОНТЕЙНЕРА?

Если обнаружено расслоение или серьёзные доказательства химической коррозии контейнера, существует несколько способов решения проблемы. Во-первых, нужно попробовать использовать такой же тип стекла (например, Тип 1А, Тип 1В, литой Тип 1), но другого производителя контейнера, чтобы исключить факторы при процессе производства контейнера. Во-вторых, нужно попробовать перейти на другой Тип 1 стекла, или же от того же самого или другого производителя контейнера. В третьих, можно попробовать использовать стекло Типа 1, но с покрытием, например, марки SCHOTT Type 1 plus® с покрытием диоксида кремния, нанесённого по технологии плазменного импульсного химического осаждения из паровой среды. В-четвёртых, можно попробовать использовать вместо стекла высокотехнологичный пластик, например, циклоолефин сополимер, (COC, SCHOTT TopPac®) в случае, если нет противопоказаний относительно увеличенной влажности и кислородной проницаемости. Если ни одно из вышеперечисленных решений не подходит, то решением будет изменение формулы медицинского препарата.

Тестирование лучше проводить в лабораториях, которые работают с соблюдением правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP), как, например, лаборатории, аккредитованные по стандарту DIN EN ISO 17025, обладающие знаниями о полном цикле производства, который начинается с выбора и анализа сырья и заканчивается наполнением, стерилизацией и использованием медицинского препарата. Сервисы по анализу упаковки такого уровня, предлагает компания ШОТТ Фарма Сервисес, которая обладает более чем 125 летним опытом по производству и обработке специализированного стекла и других упаковочных материалов.

