

ФАРМАКОПЕЙНА ЯКІСТЬ МАТЕРІАЛІВ ТА КОНТЕЙНЕРІВ – ЛАНЦЮГ У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Валентина Котляр, Неля Кишинець, Андрій Котов

Державне підприємство
«Український науковий фармакопейний центр
якості лікарських засобів»,
Харків

3. МАТЕРІАЛИ ТА КОНТЕЙНЕРИ

- ▶ Упаковка лікарського засобу є одним із найважливіших етапів технологічного процесу виробництва. Упаковка має забезпечувати збереження маси й об'єму, а також якості й стабільності лікарського засобу впродовж встановленого терміну придатності у заявлених умовах зберігання.
- ▶ Розділ «Матеріали та контейнери» підтримується ДФУ починаючи з 2004 р, коли цей розділ було введено до Доповнення 1 Першого видання.
- ▶ Цей великий і важливий розділ постійно змінюється, тому його актуалізація є необхідною для збереження гармонізації з Європейською Фармакопеєю (Ph. Eur).
- ▶ Актуалізацію цього розділу відповідно до змін Ph. Eur. було проведено у Другому виданні ДФУ, а саме у Доповненні 1 (ДФУ 2.1) і у Доповненні 5 (ДФУ 2.5).
- ▶ У ДФУ 2.5 були враховані зміни, які відбулися у 10-му виданні Ph. Eur. у структурі розділу 3. «Матеріали та контейнери», а саме було відокремлено підрозділ 3.3. *«Контейнери для крові людини та компонентів крові, матеріали, що використовують для їх виробництва; комплекти для переливання крові, матеріали, що використовують для їх виробництва; шприци».*

3. МАТЕРІАЛИ ТА КОНТЕЙНЕРИ

- ▶ ***3.1. МАТЕРІАЛИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА КОНТЕЙНЕРІВ***
- ▶ ***3.2. КОНТЕЙНЕРИ***
- ▶ ***3.3. КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ КРОВІ ЛЮДИНИ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ, МАТЕРІАЛИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЇХ ВИРОБНИЦТВА; КОМПЛЕКТИ ДЛЯ ПЕРЕЛИВАННЯ КРОВІ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ, МАТЕРІАЛИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЇХ ВИРОБНИЦТВА; ШПРИЦИ***
- ▶

3.1. МАТЕРІАЛИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА КОНТЕЙНЕРІВ

- ▶ 3.1.3. Поліолефіни
- ▶ 3.1.4. Поліетилен без добавок для контейнерів для парентеральних препаратів і очних препаратів
- ▶ 3.1.5. Поліетилен із добавками для контейнерів для парентеральних препаратів і очних препаратів
- ▶ 3.1.6. Поліпропілен для контейнерів і закупорювальних засобів для парентеральних препаратів і очних препаратів
- ▶ 3.1.7. Поліетиленвінілацетат для контейнерів і трубок для препаратів для загального парентерального живлення
- ▶ 3.1.8. Силіконове масло, що використовується як змащувальна добавка
- ▶ 3.1.9. Силіконові еластомери для закупорювальних засобів і трубок
- ▶ 3.1.10. Матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для неін'єкційних водних розчинів
- ▶ 3.1.11. Матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для твердих лікарських форм для орального застосування
- ▶ 3.1.13. **Добавки до пластмаси**
- ▶ 3.1.14. **Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для водних розчинів для внутрішньовенних інфузій**
- ▶ 3.1.15. Поліетилентерефталат для контейнерів для лікарських засобів для непарентерального застосування
- ▶ До Доповнення 2.5 ДФУ введено актуалізовані статті, які зазнали змін у Європейській Фармакопеї 10 видання (на слайді виділено кольором)

3.2. КОНТЕЙНЕРИ

- ▶ **Контейнер для фармацевтичного застосування** – виріб, що містить лікарський засіб і знаходиться у безпосередньому контакті з ними. Закупорювальний засіб є частиною контейнера.
- ▶ Контейнер забезпечує різні ступені захисту лікарського засобу залежно від його природи і ризику з боку навколишнього середовища і зводить до мінімуму втрати компонентів. З огляду на вищезазначене розрізняють:
- ▶ **Ододозовий контейнер** — контейнер, що містить кількість лікарського засобу, призначену повністю або частково тільки для одноразового введення.
- ▶ **Багатодозовий контейнер** — контейнер, що містить таку кількість лікарського засобу, яка відповідає двом або більше дозам.
- ▶ **Щільно закупорений контейнер** — контейнер, що захищає вміст від забруднення із зовні твердими речовинами і рідинами, а також від втрат вмісту при обігу, зберіганні та транспортуванні в звичайних умовах.
- ▶ **Повітронепроникний контейнер** — контейнер, непроникний для твердих речовин, рідин і газів під час обігу, зберігання та транспортування за звичайних умов. Якщо контейнер передбачається відкривати більше одного разу, він має бути сконструйований таким чином, щоб зберігати повітронепроникність після повторного закупорювання.
- ▶ **Герметично закупорений контейнер** — контейнер, закупорений за допомогою розплавлення матеріалу контейнера.
- ▶ **Контейнер із контролем першого розкриття** — закритий контейнер, забезпечений пристроєм контролю першого розкриття контейнера.
- ▶ **Контейнер, захищений від дітей,** — закритий контейнер, забезпечений системою закупорювання, що виключає розкриття дітьми.

3.2. КОНТЕЙНЕРИ

- ▶ Наразі підрозділ 3.2. має 4 статті:
- ▶ **3.2.1. Скляні контейнери для фармацевтичного застосування**
- ▶ 3.2.2. Пластмасові контейнери і закупорювальні засоби для фармацевтичного застосування
 - ▶ 3.2.2.1. Пластмасові контейнери для водних розчинів для інфузій
- ▶ **3.2.9. Гумові закупорювальні засоби для контейнерів з водними лікарськими засобами для парентерального застосування, для порошків і ліофілізованих порошків**
- ▶ До наступного Доповнення ДФУ планується введення загальних статей **3.2.1** і **3.2.9** гармонізованих відповідно до змін Ph. Eur.

3.2.1. СКЛЯНІ КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- ▶ **Скляні контейнери для фармацевтичного застосування** — вироби зі скла, що безпосередньо контактують із лікарськими засобами.
- ▶ **Безбарвне скло** має високу світлопроникність у видимій області спектра.
- ▶ **Забарвлене скло** одержують додаванням невеликої кількості оксидів металів, вибраних відповідно до необхідного спектрального поглинання.
- ▶ **Нейтральне скло** являє собою боросилікатне скло, що містить значну кількість бору оксиду, алюмінію оксиду, оксидів лужних і/або лужноземельних металів. Завдяки своєму складу нейтральне скло характеризується високою термічною і високою гідролітичною стійкістю.
- ▶ **Силікатне скло** — скло на основі кремнію діоксиду, що містить оксиди лужних металів, в основному натрію оксид, і оксиди лужноземельних металів, в основному кальцію оксид. Завдяки своєму складу, силікатне скло характеризується тільки середньою гідролітичною стійкістю.

3.2.1. СКЛЯНІ КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- ▶ **Гідролітична стійкість скляних контейнерів** для фармацевтичного застосування виражається стабільністю до вивільнення розчинних мінеральних речовин у воду за певних умов контакту внутрішньої поверхні контейнера або порошкоподібного скла з водою.
- ▶ **Відповідно до гідролітичної стійкості** скляні контейнери класифікуються так:
 - ▶ — **контейнери зі скла класу I.** Виготовлені з нейтрального скла й мають високу гідролітичну стійкість *внаслідок складу самого скла*;
придатні для всіх препаратів, призначених як для парентерального, так і для непарентерального застосування;
 - ▶ — **контейнери зі скла класу II.** Виготовлені зазвичай із силікатного скла й мають високу гідролітичну стійкість *внаслідок відповідної обробки внутрішньої поверхні*;
придатні для кислих і нейтральних водних препаратів, призначених як для парентерального, так і для непарентерального застосування;
 - ▶ — **контейнери зі скла класу III.** Виготовлені зазвичай із силікатного скла і мають *помірну гідролітичну стійкість*;
здебільшого придатні для неводних препаратів для парентерального застосування, для порошків для парентерального застосування, а також для препаратів для непарентерального застосування.

3.2.1. СКЛЯНІ КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- ▶ **Контейнер вибирають так, щоб скло не виділяло речовини в кількостях, що можуть вплинути на стабільність препарату або становити ризик токсичності.**
- ▶ *Препарати для парентерального застосування зазвичай випускають у контейнерах із безбарвного скла, однак для субстанцій, чутливих до світла, може бути використане забарвлене скло.*
- ▶ Для інших фармацевтичних препаратів можна використовувати як безбарвне, так і забарвлене скло.
- ▶ Рекомендується, щоб скляні контейнери для рідких препаратів і порошків для парентерального застосування дозволяли візуально контролювати вміст.
- ▶ Внутрішня поверхня скляних контейнерів може бути спеціально оброблена для поліпшення гідролітичної стійкості.
- ▶ **Скляні контейнери для фармацевтичних препаратів не можуть бути використані повторно, за винятком контейнерів зі скла класу I.**

3.2.1. СКЛЯНІ КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

ВИПРОБУВАННЯ

- ▶ Скляні контейнери для фармацевтичного застосування мають задовольняти вимоги ***випробування на гідролітичну стійкість***
- ▶ Якщо скляні контейнери мають деталі, виготовлені з інших матеріалів, випробування застосовується лише до скляної частини контейнера.
- ▶ Випробування на гідролітичну стійкість проводять для визначення класу скла і контролю його гідролітичної стійкості.
- ▶ Для контейнерів, призначених для водних парентеральних препаратів, додатково виконують ***випробування на арсен, що виділяється***.
- ▶ Для контейнерів із забарвленого скла додатково виконують ***випробування на пропускання світла***.

3.2.2. ПЛАСТМАСОВІ КОНТЕЙНЕРИ І ЗАКУПОРЮВАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- ▶ **Пластмасовий контейнер для фармацевтичного застосування** являє собою виріб із полімерного матеріалу, який містить фармацевтичну продукцію і знаходиться в безпосередньому контакті з продукцією. Закупорювальний засіб є частиною контейнера.
- ▶ Пластмасові контейнери і закупорювальні засоби для фармацевтичного застосування виготовляють із матеріалів, які можуть містити певні добавки.
- ▶ *Такі матеріали не мають містити жодних речовин, які могли б екстрагуватися вмістом контейнера в такій кількості, яка впливає на ефективність або стабільність лікарського засобу або може бути потенційно небезпечною відносно токсичності.*
- ▶ Найчастіше використовуваними полімерами є **поліетилен** (що містить або не містить добавок), **поліпропілен**, **полівінілхлорид**, **поліетилентерефталат** і **сополімери етилену й вінілацетату**.
- ▶ **Природа і кількість добавок** визначаються типом полімеру, технологією переробки полімеру в контейнер і передбачуваною галуззю застосування.
- ▶ Добавки можуть включати антиоксиданти, стабілізатори, пластифікатори, змащувачі, барвники і модифікатори ударостійкості.
- ▶ Допустимі добавки зазначаються в типовій специфікації на кожний матеріал, описаний у Фармакопеї.
- ▶ Інші добавки можна використовувати за умови, що вони в кожному конкретному випадку дозволені уповноваженим органом.

3.2.2. ПЛАСТМАСОВІ КОНТЕЙНЕРИ І ЗАКУПОРЮВАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- ▶ Пластмасовий контейнер, вибраний для будь-якого конкретного лікарського засобу, *має відповідати таким вимогам:*
 - ▶ — компоненти лікарського засобу, що знаходиться в контакті з пластичним матеріалом, не мають значною мірою адсорбуватися його поверхнею і мігрувати всередину пластику або крізь нього;
 - ▶ — пластичний матеріал не має виділяти у вміст контейнера жодних речовин у такій кількості, яка впливає на стабільність лікарського засобу або може бути потенційно небезпечною відносно токсичності.

3.3. КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ КРОВІ ЛЮДИНИ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ, МАТЕРІАЛИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЇХ ВИРОБНИЦТВА; КОМПЛЕКТИ ДЛЯ ПЕРЕЛИВАННЯ КРОВІ, МАТЕРІАЛИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЇХ ВИРОБНИЦТВА, ШПРИЦИ

- ▶ 3.3.1. Матеріали для контейнерів для крові людини та компонентів крові
- ▶ 3.3.2. Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для крові людини та компонентів крові
- ▶ 3.3.3. Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для трубок, що використовують у комплектах для переливання крові та компонентів крові
- ▶ 3.3.4. Стерильні пластмасові контейнери для крові людини та компонентів крові
- ▶ 3.3.5. Порожні стерильні контейнери з пластифікованого полівінілхлориду для крові людини та компонентів крові
- ▶ 3.3.6. Стерильні контейнери з пластифікованого полівінілхлориду для крові людини, що містять розчин антикоагулянту
- ▶ 3.3.7. Комплекти для переливання крові та компонентів крові
- ▶ 3.3.8. Стерильні одноразові пластмасові шприци

3.3.1. Матеріали для контейнерів для крові людини та компонентів крові

- ▶ Пластмасові контейнери для забору, зберігання, переробки і введення крові та її компонентів виробляють з одного або кількох полімерів, якщо потрібно, використовуючи добавки.
- ▶ **За звичайних умов використання матеріали не мають виділяти мономерів або інші речовини у кількості, що могла б бути шкідливою або викликати аномальні зміни крові.**
- ▶ Склад матеріалу й умови виробництва контейнерів реєструються уповноваженими органами згідно з відповідним національним законодавством і міжнародними угодами.
- ▶ Матеріали, відмінні від описаних у Фармакопеї, можуть бути використані за умови, що їх склад затверджений уповноваженим органом і що вироблені з них контейнери відповідають вимогам, наведеним у цій загальній статті.
- ▶ Контейнери можуть містити розчини антикоагулянтів, залежно від їх передбачуваного використання, і постачаються стерильними.

3.3.4. СТЕРИЛЬНІ ПЛАСТМАСОВІ КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ КРОВІ ЛЮДИНИ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

- ▶ Кожний контейнер забезпечується пристроями, що відповідають передбачуваному застосуванню.
- ▶ Контейнери повинні мати таку форму, щоб після їх наповнення забезпечувалася можливість центрифугування.
- ▶ Контейнери мають бути забезпечені відповідним пристроєм для підвішування або фіксації, який не перешкоджає забору, зберіганню, переробці або введенню крові.
- ▶ Контейнери мають бути упаковані в герметичні захисні оболонки.
- ▶ ВЛАСТИВОСТІ
- ▶ Контейнер має бути достатньо прозорим для візуального дослідження вмісту до і після взяття крові й достатньо еластичним для того, щоб забезпечити мінімальний опір у процесі наповнення і звільнення від вмісту за нормальних умов застосування.
- ▶ Заповнений контейнер має містити не більше 5 мл повітря

3.3.7. КОМПЛЕКТИ ДЛЯ ПЕРЕЛИВАННЯ КРОВІ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

- ▶ *Комплекти для переливання крові та компонентів крові* складаються переважно з пластмасової трубки, до якої приєднані деталі, потрібні для того, щоб комплект був придатний для переливання належним чином.
- ▶ Комплекти містять пристрій для проколювання пробки, фільтр для крові, крапельницю, регулятор потоку, з'єднувальний елемент Luerg і пристрій для ін'єкції під час переливання.
- ▶ Якщо комплекти передбачається використовувати разом із контейнерами, для яких потрібен повітряний фільтр, його можна вставити в пристрій для проколювання пробки або можна використати окремий пристрій для уведення повітря.
- ▶ Камера, що містить фільтр для крові, крапельниця і основна трубка мають бути прозорими.
- ▶ Матеріал і конструкцію комплекту вибираються так, щоб гарантувати відсутність гемолітичних ефектів.
- ▶ Комплекти мають відповідати діючим на сьогодні стандартам розмірів й експлуатаційних характеристик.

3.3.7. КОМПЛЕКТИ ДЛЯ ПЕРЕЛИВАННЯ КРОВІ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

- ▶ Усі частини комплекту, які можуть бути в контакті з кров'ю і компонентами крові, мають **бути стерильними й вільними від пірогенів**.
- ▶ Кожен комплект постачається в індивідуальній упаковці, яка зберігає стерильність вмісту.
- ▶ Комплекти не підлягають повторній стерилізації або повторному використанню.
- ▶ Комплекти для переливання крові та компонентів крові мають бути вироблені в межах відповідної *системи якості* й відповідно до національних регламентуючих документів.
- ▶ Отже, підтримування і актуалізація статей розділу 3 «*Матеріали і контейнери*» ДФУ сприяють забезпеченню якості лікарських засобів відповідно до Європейських стандартів.

Підтримування та актуалізація Розділу 4. Реактиви ДФУ

Валентина Котляр, Неля Кишинець, Андрій Котов

Державне підприємство
«Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»,
Харків

4. РЕАКТИВИ

- ▶ Вимоги до якості реактивів, які використовують у виробництві лікарських засобів, наведені у розділі *4. Реактиви* ДФУ.
- ▶ Розділ *4. Реактиви* підтримується ДФУ починаючи з 2001 р.
- ▶ Підтримування і актуалізація цього розділу відповідно до змін Ph. Eur. необхідні для збереження гармонізації з Європейською Фармакопеею.
- ▶ Це - введення нових реактивів і реактивів, що були переглянуті (**New and revised reagents**) до ДФУ, відповідно до змін Ph. Eur.
- ▶ ДФУ продовжується підтримування підрозділу **НАЦІОНАЛЬНІ РЕАКТИВИ** відповідно набутого вітчизняного досвіду. Вводяться реактиви, що підтримують національні монографії.

4. Реактиви

▶ ДФУ

- ▶ 4.1. **РЕАКТИВИ, ЕТАЛОННІ РОЗЧИНИ, БУФЕРНІ РОЗЧИНИ**
- ▶ 4.1.1. Реактиви
- ▶ 4.1.2. Еталонні розчини для випробувань на граничний вміст домішок
- ▶ 4.1.3. Буферні розчин
- ▶ 4.2. **ОБ'ЄМНИЙ АНАЛІЗ**
- ▶ 4.2.1. Вихідні стандартні речовини для титрованих розчинів
- ▶ 4.2.2. Титровані розчини

4. Reagents

▶ Ph. Eur.

- ▶ 4.1. **REAGENTS, STANDARD SOLUTIONS, BUFFER SOLUTIONS**
- ▶ 4.1.1. Reagents
- ▶ 4.1.2. Standard solutions for limit tests
- ▶ 4.1.3. Buffer solutions
- ▶ 4.2. **VOLUMETRIC ANALYSIS**
- ▶ 4.2.1. Primary standards for volumetric solutions
- ▶ 4.2.2. Volumetric solutions
- ▶ Починаючи з 2-го видання ДФУ (ДФУ 2.0, т. 1) структура Розділу **4. Реактиви** цілком відповідає Ph. Eur.

4. РЕАКТИВИ

- ▶ До кожного нового Доповнення ДФУ вводяться нові та переглянуті реактиви.
- ▶ Усі реактиви, що надруковані у ДФУ є чинними і вони не повторюються у кожному Доповненні.
- ▶ В описі кожного реактиву є семизначний код, виділений курсивом (наприклад, *1002501*). Цей номер залишається незмінним для кожного реактиву за будь-яких подальших переглядів переліку. Він може бути використаний для ідентифікації реактиву.
- ▶ Деякі з реактивів, внесених до переліку, є токсичними, і під час роботи з ними потрібно дотримуватись відповідних застережних заходів.
- ▶ Реактиви й розчини реактивів мають зберігатися в щільно закупорених контейнерах.
- ▶ Маркування реактивів і розчинів реактивів має відповідати національному законодавству й міжнародним угодам.
- ▶ Отже, безпека та якість реактивів відповідно до вимог ДФУ є важливим ланцюгом у забезпеченні якості лікарських засобів.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ

