ВЛИЯНИЕ УПАКОВКИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

■ **Пол Дж. Рэнки**, ■ **Ричард Г. Рэнки и Эшли Джон**,
Технологический университет Нью-Джерси (Ньюарк, Нью-Джерси)
■ **Грегори Н. Рэнки**,
Общественный исследовательский университет Нью-Джерси (Ньюарк, Нью-Джерси)

Целью испытания стабильности является исследование изменений лекарственного препарата (в системе упаковка/укупорочное средство и вне ее) с течением времени под влиянием различных разрушающих факторов, таких как температура, влажность и свет, для установления срока хранения лекарственного препарата и рекомендаций по условиям хранения. В общем пригодность упаковки определяется четырьмя свойствами: защитой, безопасностью, совместимостью и эксплуатационными качествами (функционирование и/или доставка лекарства). При оценке системы упаковка/укупорочное средство необходимо учитывать следующие факторы: материалы конструкции упаковка/укупорочное средство; обработка поверхности и/или технологические добавки; активные ингредиенты и наполнители, входящие в состав дозированной формы; стерилизация и/или другие подобные процессы; наконец, условия хранения. Указания изложены в официальных руководствах по оценке систем упаковка/укупорочное средство. Во-первых, в руководствах даны указания по оценке упаковки или упаковочных материалов: физико-химические и биологические испытания стеклянных или пластиковых бутылок, металлических крышек, укупорочных средств из эластомеров, гибких и блистерных материалов, компонентов шприцев и аэрозольных упаковок. Во-вторых, представлены указания по планированию испытаний стабильности (ускоренные, краткосрочные и долгосрочные испытания), позволяющих оценить влияние компонентов упаковки на препарат. В общем считается, что полностью инертная система упаковка/укупорочное средство невозможна, поэтому испытания направлены на идентификацию, описание и мониторинг взаимодействий, что важно для получения безопасного, нефальсифицированного, стабильного и эффективного лекарственного препарата. В конце испытания системы упаковка/укупорочное средство в фармацевтической промышленности составляют технический отчет, в котором излагают принципы, результаты и выводы.

ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Испытание стабильности таблеток лозартана/гидрохлортиазида проводили в три этапа. Во-первых, проводили стресс-испытания (исследование форсированного разложения): без первичной упаковки таблетки выдерживали в жестких условиях хранения (50 °C, 80% RH). Через четыре недели был сделан вывод, что таблетки чувствительны к воздействию влаги. На втором этапе проводили предварительное исследование для выбора упаковочной системы. Исследовали две упаковочные системы с различными барьерными свойствами. Результаты показали, что блистеры из поливинилхлорида 250 мкм — полиэтилена 25 мкм — поливинилиденхлорида 60 г/м^2 — алюминиевой фольги (PVC-PE-PVdC-Al) способны частично защитить таблетки от паров воды и газов, а блистеры из ориентированного полиамида 25 мкм — алюминиевой фольги 45 мкм — поливинилхлорида 60 мкм — алюминиевой фольги (OPA-AL-PVC-Al) способны обеспечить абсолютную защиту таблеток. Проводился контроль состава лекарства, содержания примесей, распадаемости и внешнего вида таблеток. Результаты, полученные в течение 6 мес. хранения при 40 °C, 75% RH, показали, что блистеры PVC-PE-PVdC-Al недостаточно защищают таблетки лозартана/гидрохлортиазида от влаги, и их следует упаковывать в OPA-AL-PVC-Al-блистеров. Наконец, провели испытание OPA-AL-PVC-Al-блистеров по утвержденной методике. Проводили мониторинг таких параметров, как содержание API, примеси, растворение, распадаемость, твердость, содержание воды, внешний вид и микробиологическое качество. Результаты, полученные в ходе 6-месячного ускоренного испытания и 12-месячного долгосрочного испытания стабильности, показали, что таблетки лозартана/гидрохлортиазида, упакованные в OPA-AL-PVC-Al-блистеры, сохраняли химическую, физическую и микробиологическую стабильность; предложенный срок хранения составил 24 мес.

Исследования проводились для накопления данных о стабильности ЛП и характеристиках упаковки (равновесное содержание влаги в таблетке, скорость разложения неупакованного препарата, влагостойкость упаковки) в целях выбора и последующего подтверждения упаковочного материала, обеспечивающего адекватную стабильность соединения, чувствительного к влаге (PGE-7762928). Физическую и химическую стабильность препаратов исследовали через 2, 4, 6, 8, 12 и 24 недели в условиях, предписанных ICH. Через 6 мес. хранения при 40 °C, 75% RH процентная доля активного компонента составила 84% в блистерах из поливинилхлоридов, 91% в блистерах из циклических олефинов, 97% в блистерах из Аклара (полихлортрифторэтилена), 100% в блистерах, изготовленных из алюминия методом холодной формовки, и 99% во флаконах, изготовленных из полиэтилена высокой плотности с термозапечатываемым фольгой отверстием. Результаты испытаний стабильности для упакованного препарата хорошо согласуются с прогнозами, основанными на чувствительности препарата к влаге и влагостойкости соответствующей упаковки. На основании результата анализа, показавшего, что содержание AP1 в таблетке составило 90% от заявленного значения через 6 мес. исследования, блистерные упаковки из алюминия холодной формовки и Аклара, а также флаконы, изготовленные из полиэтилена высокой плотности с термозапечатанным фольгой отверстием, обеспечивают стабильность таблетки PGE-7762928.

Несмотря на то что упаковка лекарственной продукции в инертной атмосфере является общепринятой практикой в парентеральном секторе фармацевтического производства, примеров твердых дозированных форм, упакованных в атмосфере с пониженным содержанием кислорода, относительно мало. Модельные гранулированные составы, содержащие лекарство, подверженное окислительному разложению, были помещены в укупоренные стеклянные флаконы, которые хранили в условиях различного содержания кислорода в свободном пространстве флакона, различной относительной влажности в свободном пространстве флакона и температуре 40 °С. Количественно окислительное разложение являлось функцией времени, а данные выявили зависимость параметров окислительного разложения от концентрации кислорода в свободном пространстве флакона, относительной влажности, лекарственной нагрузки и времени. Было рекомендовано помещать поглотители кислорода во флаконы; кроме того, использование упаковочной блистерной линии фольга-фольга в инертной атмосфере является способом изготовления фармацевтических упаковок с пониженным содержанием кислорода.

Модель, учитывающая характеристики массопереноса в упаковочных материалах и химическую стабильность, использована для описания диффузии воды через поливинилхлоридную блистерную упаковку. Обнаружено, что эффект поглощения влаги таблеткой влияет на прочность при раздавливании, а степень влияния зависела от лекарственного состава. Сделан вывод о необходимости учета характеристик состава при выборе упаковки. Информацию о влагостойкости прессованных таблеток и влагопроницаемости упаковки использовали для разработки физической модели, позволяющей прогнозировать изменения прочности таблетки при раздавливании в различных условиях хранения и упаковки. Теоретические прогнозы и экспериментальные результаты свидетельствуют о важности совместимости характеристик дозированных составов с упаковочным материалом, а также необходимости соблюдения условий испытания.

Известно, что перенос жидкости сквозь упаковку может повредить твердые желатиновые капсулы двумя путями: изменить характеристики оболочек либо свойства содержимого капсул. При недавнем исследовании капсул изучали изменения как скоростей растворения, так и активности двух брендов капсул амоксициллина, упакованных в ПВХ-блистерную упаковку (ПВХ-блистер имеет толщину 0,27 мм и алюминиевую основу толщиной 27 мкм) и ламинатную (ламинатная упаковка включает три слоя: внешнее нитроцеллюлозное покрытие, промежуточный слой — мягкую алюминиевую пленку; внутренний слой из полиэтилена). Два бренда амоксициллина хранили вне упаковки при

76, 80 и 92% RH и в упаковке при 92% RH; существенных различий в профилях растворения не было выявлено. Хранение капсул двух брендов вне упаковок при 80 и 92% RH привело к существенной потере активности амоксициллина. Упаковка, изготовленная из ламинатного материала, обеспечивала лучшую защиту в сравнении с ПВХ-алюминиевой блистерной упаковкой. После 20 недель хранения в условиях 92% RH при комнатной температуре потеря активности амоксициллина в капсулах, упакованных в ламинатный материал, составила только 6,4% в сравнении с потерей в 51,8% в капсулах из блистерной упаковки.

Исследовали влияние условий хранения (50 °С, 50% RH и 40 °С, 90% RH) на характеристики (твердость, разрушение, вес таблетки, размеры, скорость растворения и содержание API) двух брендов (А и В) таблеток эритромицина стеарата с пленочным покрытием и одного бренда (С) таблеток эритромицинового основания с кишечнорастворимым покрытием. Таблетки хранили в бумажных пакетах, пластиковых флаконах с дозаторами и стеклянных бутылках. Кроме повышения твердости в условиях хранения при 40 °С, 90% RH для таблеток бренда С и уменьшения времени разрушения для таблеток бренда А в тех же условиях изменений физических свойств выявлено не было. Тем не менее, для всех таблеток при хранении в двух типах условий скорости растворения значительно снизились. Стеклянные упаковки лучше защищали таблетки, вследствие чего они сохраняли более высокие скорости растворения по сравнению с таблетками, которые хранились в пластиковых или бумажных упаковках.

НЕСТЕРИЛЬНЫЕ ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Сообщают об исследованиях влияния упаковочных материалов на стабильность эмульсий, предназначенных для защиты от ультрафиолетовых (УФ) А, УФ В и инфракрасных солнечных лучей, при хранении в упаковках из различных типов упаковочных материалов (стеклянные и пластиковые флаконы; пластиковые и металлические тубы). Образцы (эмульсии, содержащие бензофенон-3, октилметоксициннамат и фикокораил) выдерживали при температурах 10, 25, 35 и 45 °С и анализировали репрезентативные пробы по прошествии 2, 7, 30, 60 и 90 дней. Полученные данные показали, что эмульсии, выдержанные при различных температурах, имели близкие реологические характеристики в течение 3 мес. хранения; существенных изменений физической и химической стабильности эмульсий, хранившихся в различных упаковках, не наблюдалось. Подтверждена пригодность таких упаковочных материалов, как стекло и пластик для хранения подобных препаратов.

Результаты исследований показали, что хлорохин связывается со стеклом, но не образует связей с отдельными типами пластиков. Эта информация важна для лабораторных испытаний, где существенное снижение концентрации может произойти при изготовлении и хранении лекарства в стеклянных упаковках. Далее под-буференные растворы хлорохин-дифосфата различных концентраций при разных pH выдерживали в контакте с натриевым или боросиликатным стеклом. При хранении в контакте с натриевым стеклом наблюдали снижение исходной концентрации лекарства до 60 и 97% при хранении в аналитических пробирках и в контакте со стекловолокном соответственно. Связывания лекарства с боросиликатным стеклом не наблюдалось. Высочайший уровень связывания отмечен при физиологических значениях pH. Поэтому при хранении, анализе или проведении испытаний на чувствительность возбудителей малярии к лекарству необходимо пользоваться боросиликатным стеклом во избежание потери хлорохина из раствора.

СТЕРИЛЬНЫЕ ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Применение предварительно заполненных шприцев в условиях больниц постоянно растет благодаря преимуществам их использования и существующего интереса к лекарствам в единичной упаковке. Известно, что в продаже нет всех доз и комбинаций лекарств, назначаемых пациентам в больницах, поэтому многие больничные аптеки разрабатывают и реализуют программу централизованного изготовления смесей для парентерального введения. Упаковка ЛП требует внимания к соблюдению стерильности и наличию твердых частиц в препарате, заполняющем шприц, а также к совместимости между лекарствами и компонентами шприца. Несмотря на то, что пластиковый шприц имеет ряд преимуществ, контакт между пластиковой упаковкой и лекарством может создавать проблемы, связанные с вымыванием, сорбцией, проницаемостью, химической активностью полимера и изменениями физических характеристик пластика. Было проведено исследование широко применяемой в качестве преанестетического средства лекарственной комбинации (гидроксизина гидрохлорида, меперидина гидрохлорида и атропина сульфата) в целях сравнения возможных различий стабильности смесей, хранившихся в стеклянных и пластиковых упаковках. Комбинации лекарств хранили в стеклянных и пластиковых шприцах при 25 и 3 °С в течение 10 дней. В процессе хранения проводили исследования, включая визуальный осмотр, определение pH, анализ спектров УФ-поглощения и газохроматографический анализ. Ярко выраженного разложения содержимого шприцев или появления новых веществ ни в одном случае обнаружено не было. Таким образом, хранение подобных препаратов как в стеклянных, так и в пластиковых шприцах существенно не сказалось на их стабильности. В отчете показано влияние типа упаковки на стабильность цефтазидима в составе растворов для внутривенного введения. Для испытания в пакеты из полипропилена (ПП) и ПВХ (по 100 мл в каждый), а также в стеклянный флакон емкостью 100 мл поместили растворы 5%-ной декстрозы или 0,9%-ного хлорида натрия, содержащие цефтазидим (40 мг/мл). Эти растворы хранили при 20 и 35 °С. Пробы объемом 1 мл отбирали из каждой упаковки в моменты времени 0 и 24 ч и подвергали анализу. Уровни содержания пиридина (основного препарата разложения) увеличивались при хранении и были выше в пакетах из полипропилена (ПП) и ПВХ по сравнению со стеклянными флаконами в обоих растворителях. Стабильность растворов, хранившихся в ПП пакетах, оказалась выше стабильности растворов в пакетах из ПВХ. Предположили, что стеклянные флаконы являются более адекватными упаковками для хранения растворов цефтазидима. Были проведены исследования, нацеленные на оценку влияния типа растворителя, условий хранения и материала упаковки на стабильность восстановленного парекоксиба натрия для инъекций). Результаты исследования показали, что раствор парекоксиба натрия, восстановленный изотоническим раствором хлорида натрия, бактериоста-тическим изотоническим раствором хлорида натрия, 5%-ным раствором декстрозы для инъекций и 5%-ным раствором декстрозы с гипотоническим раствором хлорида натрия для инъекций, отвечает требованиям по описанию и практически не разлагается в условиях хранения. Существенных различий в характеристиках растворов, хранившихся в стеклянных флаконах и преднаполненных шприцах из ПП и стекла, не выявлено. Тем не менее, во многих флаконах раствора парекоксиба натрия, восстановленного раствором Рингера с лактатом для инъекций и раствором Рингера с лактатом и с 5%-ным раствором декстрозы для инъекций, наблюдали заметный осадок; результаты подтверждены данными количественного определения методом ВЭЖХ во всех временных точках.

В USP установлено, что для обеспечения физической стабильности эмульсий липидов для инъекций предельное содержание капель крупных размеров, выраженное в процентной доле общего количества капель, размеры которых намного превышает 5 мкм (или $PFAT_5$), не должно превышать 0,05%. Недавние исследования показали, что в эмульсиях для инъекций, упакованных в недавно появившиеся на рынке пластиковые упаковки, $PFAT_5$ превышает установленные в USP предельные значения. Как следствие, стабильность эмульсий существенно уменьшается в процессе имитированной инфузии, выполняемой с помощью шприца. Несмотря на то, что умеренный рост жировых капель большого диаметра наблюдали для липидов в стеклянной упаковке, их количество в течение всего исследования не выходило за пределы, установленные в USP для крупных капель. Таким образом, есть основания полагать, что липиды в стеклянной упаковке являются более стабильной дозированной формой и потенциально более безопасным способом доставки лекарства через шприц в организм новорожденного ребенка, находящегося в критическом состоянии.

В последние годы значительный интерес вызывали способы клинического применения нитроглицерина, вводимого внутривенно, для лечения инфаркта миокарда и при хирургических операциях на открытом сердце. При внутривенном введении поглощение лекарства ПВХ-пакетами признано проблемой: для процесса поглощения, контролируемого стадией диффузии, полупериод относительного поглощения составляет 3,2 ч при 30 °С. Более того, в ходе недавних исследований было показано, что набор для внутривенного вливания является источником потери нитроглицерина из раствора. Сообщают о количественных исследованиях потерь нитроглицерина в пластиковых трубках для внутривенных вливаний. Было показано, что потеря нитроглицерина из физиологических растворов поваренной соли в ПВХ-трубках за короткие периоды времени происходит за счет адсорбции, скорость которой была велика и количественно представляла собой процесс первого порядка. Период полупотери составил 2,6 мин. Недавно предложена модель, описывающая потерю нитроглицерина из раствора, помещенного в пластиковые пакеты, как быструю адсорбцию на пластиковой поверхности с последующим распределением в объеме пластика. Механизм потери нитроглицерина при хранении в пластиковых и стеклянных упаковках изучали, применяя кинетический и равновесный подходы. Данные показали, что потеря нитроглицерина из водного раствора происходила за счет поглощения лекарства материалом пластиковой упаковки. Потеря нитроглицерина не могла происходить за счет гидролиза, поскольку растворы, хранившиеся в стеклянных упаковках, при pH 5,7 и 35 °С сохраняли активность в течение по меньшей мере 48 ч, несмотря на то, что экспериментальные данные подтверждают предположение о том, что потеря нитроглицерина происходила за счет миграции лекарства в матрицу пластика, что не исключает возможности адсорбции лекарства на поверхности: скорость адсорбции может намного превышать скорость абсорбции, в результате интерпретация любых проявлений адсорбции может вызвать затруднения.

Было проведено исследование с целью описания кинетики и механизма взаимодействия между различными лекарствами и полимерными мешками для инфузионных растворов для определения критериев, которые можно использовать для прогноза подобных взаимодействий. Изучали

поглощение натрия варфарина, различных бензодиазепинов и других лекарств с инфузионными пакетами, изготовленными из ПВХ. Кроме того, исследовали поглощение отдельных соединений мешками для инфузионных растворов, изготовленных из ПП.

Нестабильные в воде ЛП, вводимые парентеральным путем, зачастую предлагаются потребителю в виде твердых веществ, подлежащих восстановлению. Подобные препараты могут быть упакованы во флаконы или картриджи, состоящие из двух отделений, где порошкообразное вещество находится в одном отделении, а растворитель — в другом. Резиновые крышки используются в качестве основного упаковочного материала благодаря их уникальным свойствам, таким как эластичность при прокалывании и самогерметизация, которые сохраняются в условиях лиофилизации. Кроме того, укупорочные средства для флаконов, изготовленные из бутиловой или галогенированной бутиловой резины, обладают низким уровнем проницаемости для влаги и газов. При хранении препаратов резиновые пробки находятся в непосредственном контакте с содержимым флакона и являются потенциальным источником загрязнения препарата: выделения механических частиц, миграции бензотиазидов, вымывания ионов металлов, антиоксидантов и олигомеров, силиконового масла, серы и парафинового воска. В восстановленных растворах с водными носителями наблюдается помутнение, возникающее из-за образования осадков в пересыщенных растворах, полимеризации разложившихся лекарств и высвобождения неполярных летучих соединений (насыщенных углеводородов, хлорированных и нехлорированных олефинов, ал-килбензолов и полидиметилсилоксанов низкого молекулярного веса) из резиновых укупорочных средств. Исследования показали, что большая площадь поверхности препарата является основным фактором, способствующим адсорбции летучих соединений, высвобождаемых из резиновых пробок (у препаратов с большими площадями поверхности наблюдают высокий уровень мутности растворов после восстановления). Попытки воспрепятствовать помутнению включают применение солюбилизаторов и таких укупорочных средств, как крышки (пробки) из бромбутиловой резины (вместо бутиловой и хлорбутиловой резины) либо резиновые пробки с тефлоновыми вставками. Уменьшения миграции летучих веществ можно достичь, подвергая резиновые пробки воздействию высоких температур или вакуума в процессе сложно чередующихся циклов промывки.

Лиофилизированные лекарственные препараты для инъекций зачастую производят упакованными во флаконы. Резиновая пробка является критически важным защитным барьером. Защита препарата от влаги или кислорода сильно зависит от качества и функциональных характеристик этого барьера. На самом деле поступали сообщения о том, что резина не только защищает от влаги, но и может оказаться источником воды. Для лучшего понимания основных механизмов, определяющих качество защитного барьера, и поиска несложного метода выбора из нескольких типов резин были проведены исследования скорости поглощения воды, насыщения и, наконец, проницаемости различных типов резиновых укупорочных средств. Использовали 13-миллиметровые пробки одинаковых размеров: Helvoet FM 157 (серая) и FM 257 (серая); Pharma Gummi PH 701/45 (красная), PH 701/45 (красная) и PH4104/40 (серая); West Company W888 (серая). Все резины относились к типу бромбутиловой резины, за исключением W88, состоящей из смеси галобу-тил/полиизопрен. Обнаружено, что проницаемость укупорочных средств трудно прогнозируема из-за концентрационной зависимости коэффициента диффузии D, который сильно возрастает с повышением RH. Показано, что барьерные характеристики новых типов резин можно оценивать по профилям поглощения в стрессовых условиях: например, при 40 °C и 95% RH. Этот способ позволяет сделать выбор, не прибегая к трудоемким экспериментам по определению проницаемости.

В практическом руководстве раскрываются все основные вопросы по контролю качества и регулированию в производстве лекарственных средств — надлежащая производственная практика (GMP), процессно-аналитические технологии (PAT), валидация методик, стабильность лекарств и др. В отдельных разделах рассмотрены важнейшие вопросы загрязнения лекарств и его контроль, обучения персонала, введения систем контроля качества и аудита. Руководство предназначено сотрудникам производственных и аналитических лабораторий фармацевтических производств, R&D подразделений фармкомпаний, испытательных центров и надзорных органов, осуществляющих выпуск, контроль, испытания и обращение лекарственных средств.

Издательский Дом предлагает «Медицинский бизнес»

КНИГА

«Производство лекарственных средств. Контроль качества и регулирование»

Вы можете заказать эту книгу по безналичному расчету.
Получатель: ООО «Медицинский бизнес».
ИНН 7722100656. КПП 772201001. Р/Сч. № 40702810500010000927.
Банк получателя: Банк «КредитМосква» (ОАО) г. Москва
БИК 044583501, Кор./Сч. № 30101810700000000501
Контактные телефоны: (495) 672-60-10, 790-36-99.
E-mail: medbus@mail.ru www.medbusiness.ru