

# ВЛИЯНИЕ ВЕЩЕСТВ, ВЫДЕЛЯЮЩИХСЯ ИЗ МАТЕРИАЛА УПАКОВКИ, НА СТАБИЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

■ 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)

**Из упаковок и изделий для введения лекарственных и биологических препаратов в препарат могут попадать высвобождающиеся из них низкомолекулярные соединения. С точки зрения токсикологии это вызывает озабоченность, так как эти соединения могут нарушить эффективность и биологическую безопасность лекарственного препарата. Упаковочные материалы, соприкасающиеся с лекарством (синтетические полимерные составы), могут включать антиоксиданты, красители, агенты, облегчающие скольжение, и пластификаторы.**

Вопросы, связанные с экстракцией и вымыванием соединений, попадающих в лекарственные препараты, являются предметом активного обсуждения в сообществе фармацевтических производителей. Между тем в последние годы регуляторные агентства опубликовали указания, освещающие эту проблему. Руководство FDA по упаковке определяет экстрагируемые и вымываемые вещества следующим образом:

- экстрагируемые (экстрактивные) вещества — это соединения, которые могут быть экстрагированы из эластомерных или полимерных компонентов упаковки под воздействием растворителя;

- вымываемые (высвобождаемые) вещества — это соединения, которые вымываются (высвобождаются) из эластомерных или полимерных компонентов упаковки и присутствуют в лекарственном препарате.

Таким образом, термин «экстрагируемые вещества» относится к перемещению соединения из системы упаковка/укупорочное средство в условиях экстракции под воздействием растворителей в условиях нестандартной или нетипичной обработки препарата с использованием различных растворителей и/или в стрессовых условиях, не используемых в процессе производства лекарственного препарата (сильные органические растворители или растворы кислот/щелочных и щелочноземельных металлов, а также повышенные температура и давление). Термин «вымываемые соединения» описывает перемещение соединения из системы упаковка/укупорочное средство в нестрессовых условиях, способствующих солиubilизации (взаимодействие лекарственного вещества с поверхностями, а также условия, связанные с опреде-

ленным специфическим технологическим процессом). Различие между двумя терминами связано с процессом и не относится к фундаментальным химическим свойствам соединения. Экстрагируемое или вымываемое соединение накапливается при распределении данного соединения между двумя фазами: твердой (система упаковка/укупорочное средство) и жидкой (лекарственный препарат для вымываемых соединений или растворитель для экстрагируемых соединений).

Необходимо провести анализ содержания экстрагируемых и/или вымываемых веществ из каждой упаковки или приспособления с последующей токсикологической оценкой потенциальной опасности. Оценка токсикологического риска включает исследование токсичности компонентов упаковки и конкретных экстрагируемых и вымываемых веществ. Токсикологические параметры включают токсичность единичной, повторной и хронической дозы, генотоксичность, канцерогенность, иммуносенсибилизацию, раздражающее действие и совместимость с кровью. Действия регуляторных органов (FDA), озабоченных наличием вымываемых соединений в лекарственных препаратах, связаны непосредственно с контролем конкретных форм дозирования и путей введения. Наибольшую озабоченность вызывают лекарственные препараты для ингаляций и назальные лекарственные препараты, включая дозированные препараты для ингаляций, находящиеся под давлением (MDI), порошки для ингаляций (DPI), растворы и спреи для ингаляции, а также назальные спреи. В FDA считают, что вымываемые вещества представляют угрозу для безопасного использования препаратов для ингаляций. Вымываемые вещества могут

представлять угрозу для растворов и суспензий для инъекций, стерильных порошков и порошков для инъекций, офтальмологических растворов и суспензий, а также трансдермальных мазей и пластырей. Меньшую озабоченность вызывают жидкие и твердые лекарственные формы для приема внутрь.

Существует множество проблем (в основном научного характера), связанных с попаданием в лекарственные препараты вымываемых и экстрагируемых соединений, решение которых требует создания программ и формирования групп для фармацевтических исследований. Вопросы, которые предстоит решить, могут быть сформулированы в следующем виде: на каком уровне содержания вымываемые соединения, попадающие в лекарственный препарат, угрожают безопасности потребителя; какие процедуры квалификации безопасности можно применить в отношении вымываемых соединений; как разработать стратегию контроля (включая спецификации и критерии приемлемости) вымываемых соединений; можно ли регулировать содержание вымываемых соединений в лекарственном препарате путем контроля потенциально вымываемых (или экстрагируемых) соединений. В отчете рабочей группы по исследованию вымываемых и экстрагируемых соединений Института исследования качества лекарственных препаратов (PQRI) предложен полный план фармацевтических разработок препаратов для ингаляций и назальных препаратов, учитывающий проблемы вымываемых и экстрагируемых соединений, основанный на собственных научных разработках и более ранних предложениях Международного консорциума фармацевтических аэрозолей по науке и регулированию.

В рекомендациях PQRI обсуждаются также критерии выбора системы упаковки/укупорочное средство для препаратов для ингаляций и назальных препаратов, конструкция которой исключает потенциальное попадание вымываемых соединений, представляющих угрозу для безопасности, и минимизирует число и содержание других потенциально вымываемых веществ. Полагают, что рекомендации выходят за рамки контроля качества, поэтому предлагается проанализировать всю систему понятий и встраивать качество в процесс разработки системы упаковка/укупорочное средство для препаратов для ингаляций и назальных препаратов (парадигма — качество через дизайн). Испытание на вымывание и экстракцию рекомендуется даже в тех ситуациях, когда упаковки или укупорочные средства отвечают фармацевтическим критериям приемлемости.

Кроме токсикологических рисков, которые несет наличие вымываемых и экстрагируемых соединений в лекарственном препарате, другой проблемой, связанной с вымываемыми веществами, является стабильность, поскольку вымываемые вещества могут быть химически активными и вступать во взаимодействие с лекарственным препаратом. Наиболее распространенными вымываемыми химически активными веществами являются переходные металлы, свободные радикалы — инициаторы или пропагаторы, органомпероксиды и химически активные нуклеофилы или электрофилы, такие как амины и альдегиды. Среди основных источников вымываемых металлов — стеклянные упаковки и оборудование, соприкасающиеся с препаратом в процессе производства, в особенности оборудование из неpassивированной нержавеющей стали. Вымываемые металлы зачастую вызывают разложение через окисление, где металл катализирует образование короткоживущего перокси-радикала, который впоследствии вступает в реакцию с лекарственным веществом. Как правило, в процессах участвуют переходные металлы, такие как  $Fe^{+}$  и  $Mn^{+}$ , и окисление протекает в соответствии с каталитическим циклом Фентона. В экспериментальных внутривенных дозированных формах наблюдали разложение там, где ионы металлов, вымываемые из стеклянных флаконов и упаковок из нержавеющей стали, катализировали процесс окисления с переходом одного электрона. Интересно, что антиоксиданты, включенные в состав (тиоглицерол, аскорбиновая кислота или бисульфит натрия), участвовали в реакциях Фентона, приводящих к окислению. Для фоточувствительного лекарственного препарата применение флаконов из темного стекла привело к появлению других проблем, связанных со стабильностью: повышенный уровень содержания вымываемых веществ интенсифицировал процесс окисления лекарств, катализируемый металлами. Вымываемые металлы в жидких составах могут вы-

зывать образование нерастворимых комплексов с фармацевтически активным веществом или другими ингредиентами состава. Сообщают о том, что ускоренное испытание стабильности при повышенных температурах может не выявить этих проблем, поскольку осадки образуются и растут при пониженных температурах нелинейным образом. Ионы алюминия, вымываемые из стекла USP типа I и некоторых пластиковых упаковок, таких как LDPE и резиновые укупорочные средства, являются основным источником образования твердых частиц. Вымываемые ионы  $Al^{3+}$  накапливаются в растворах на уровнях от 45 до 6 ppm в зависимости от таких факторов, как наличие буферов, pH раствора и автоклавная обработка.

Органопероксидные радикалы могут присутствовать в пластиковых упаковочных материалах из-за наличия остаточных свободных радикалов от диссоциации пероксидов, образовавшихся во время полимеризации или процесса плавления пластика, или из долгоживущих радикалов, образующихся в полимере в результате радиолиза полимерной цепи, индуцированного гамма-излучением. Изучение миграции продуктов радиолиза из пластиков, стерилизованных гамма-излучением или пучком электронов, показало, что фрагменты молекул низкого молекулярного веса образуются при радиолизе вносимых в пластик добавок и остаточных олигомеров. Сообщают, что высоко реакционноспособные вещества, такие как альдегиды, реагируют непосредственно с лекарственными препаратами у нуклеофильных центров, таких как первичные или вторичные амины. Формальдегид может образовываться в незначительном количестве в качестве побочного продукта окисления длинноцепочечных спиртов и из других источников, таких как акрилаты. В стерильном составе, содержащем экспериментальный противоиольный препарат, упакованный в стеклянные флаконы с резиновыми пробками, был обнаружен продукт разложения аддукта формальдегида на уровне 2% через 13 недель хранения при 30 °C. Был найден источник формальдегида, находившийся в резиновой пробке (формальдегид образовался из упрочняющего агента, входившего в состав пробки). Стратегия минимизации риска, вызванного вымываемыми веществами, для стабильности лекарства предусматривает тщательный анализ способа стерилизации и выбора упаковки. Применение стеклянных флаконов с силиконовым покрытием, заполнение азотом верхнего объема упаковки, применение пластиков и введение хелатных агентов уменьшает побочные эффекты влияния вымываемых веществ на стабильность.

Недавно внимание FDA привлекла агрегация белка из-за ряда инцидентов, в которых проблемы со стабильностью были вызваны веществами,

вымываемыми/экстрагируемыми из материала упаковки, или заменой наполнителей, как предположили в случае с препаратом Эпрекс (эпоэтин-альфа, Johnson & Johnson, New Brunswicks NY). Поскольку агрегация белка может индуцировать иммуногенные реакции с потенциально серьезными последствиями, FDA требует, чтобы производители уделяли больше внимания этой проблеме. Анализ упаковочных материалов на наличие потенциально вымываемых или экстрагируемых веществ чрезвычайно важен для гарантии целостности лекарственного препарата и обеспечения соответствия Своду федеральных нормативных актов (CFR), том 21, параграф 211.65. Согласно CFR, оборудование должно быть сконструировано таким образом, чтобы поверхность, с которыми контактируют компоненты, материалы в процессе переработки или лекарственные препараты, не обладали химической активностью, аддитивными или поглощающими свойствами. Это позволяет гарантировать, что изменения параметров безопасности, качества или чистоты лекарственных препаратов не будут выходить за рамки, установленные официальными или другими требованиями. Закон «О пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах» США устанавливает также, что лекарственный препарат следует считать фальсифицированным, если его упаковка в целом или частично состоит из токсичных или опасных веществ, выделяющих компоненты, способные нанести вред здоровью. Представлен обзор научных и правовых точек зрения на проблему испытаний на наличие экстрагируемых и вымываемых веществ. Для облегчения анализа экстрагируемых соединений (обнаружения, идентификации и количественного определения органических экстрагируемых веществ) с недавних пор применяется масс-спектрометрия. С помощью хроматографической системы Agilent G 1888 Network Headspace, оборудованной 680N GC или масс-селективным детектором серии 5975 inert, было проведено исследование нескольких наиболее распространенных упаковочных материалов. Представлены данные по двум типам материалов (бутылки из HDPE и мягкие эластомерные прокладки внутри завинчивающейся крышки). С помощью метода многоступенчатой парофазной экстракции были определены максимально достижимые концентрации экстрагируемых веществ в лекарственном препарате. Обнаружено, что система для газовой хроматографии с парофазным устройством ввода пробы и масс-спектрометрическим детектором серии 5975 inert (ГХ/МС) обладает высокой чувствительностью и позволяет получать достоверные аналитические результаты.

Проведена оценка результатов обработки стеклянных флаконов из церийоксидного стекла сульфатом аммония после воздействия ионизирующего излучения. Общая химическая композиция облученного церий-оксидного стекла осталась неизменной, несмотря на временный эффект появления коричневого оттенка. Стабильность при воздействии щелочных вымываемых веществ из внутренней кремниевой матрицы была усилена обработкой сульфатом аммония. За исключением глинозема ( $Al_2O_3$  и  $Na_2O$ ), стерилизация облучением производила ограниченное нарушение химии поверхности церий-оксидного стекла, обработанного сульфатом аммония.

### БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Несмотря на попытки доставки биотехнологических препаратов (пептидов и белков) с помощью новых систем, основным способом доставки остается инъекция. Единичей лекарственной формы для многих инъекционных биотехнологических препаратов являются флаконы с одной дозой лекарственного препарата и преднаполненные шприцы. Препарат часто выпускают в виде раствора или лиофилизата, который необходимо восстановить и ввести инъекционно с помощью шприца. Упаковка представляет собой первый защитный барьер для всех видов лекарственных препаратов, защищающий препарат от внешней среды и наоборот. В то же время упаковка должна быть полностью совместима с лекарственным препаратом. Таким образом, требования к чистоте, активности и сроку хранения требуют соблюдения высоких стандартов качества упаковки лекарственных препаратов.

Условия проведения упаковочных операций влияют на стабильность белковых препаратов. Лекарства, содержащие белки и пептиды, представляют собой высокомолекулярные соединения с уникальными физико-химическими свойствами. Они чрезвычайно чувствительны к условиям окружающей их среды: нагреванию, освещению, pH, химическим примесям и т. д. Следовые количества металлов, пластификаторов и других веществ, содержащихся в упаковке, способны деактивировать или денатурировать терапевтические пептиды и белки. Кроме того, существует тенденция к поглощению пептидов и белков поверхностью систем упаковка/укупорочное средство, что приводит к удалению практически всего активного вещества из лекарственного состава. Даже когда происходит десорбция лекарства обратно в раствор, взаимодействие может привести к потере активности лекарства. Лиофилизованные биофармацевтические препараты могут быть повреждены влагой, если укупорочное средство недостаточно эффективно предотвращает

попадание влаги в упаковку. Таким образом, упаковка оказывается критически важным элементом готового лиофилизированного препарата. Флаконы, специально не предназначенные для лиофилизации (с выпуклыми, а не плоскими донышками), могут сделать процесс лиофилизации менее эффективным. Резиновые укупорочные средства также затрудняют сушку с замораживанием, если не обеспечивается достаточная вентиляция в процессе сублимации. Резиновые пробки поглощают и десорбируют влагу с различными скоростями; в условиях хранения из пробок, не прошедших надлежащей дегидратации, в лиофилизированный препарат может высвободиться вода.

Другим источником нестабильности биофармацевтических препаратов, связанным с упаковкой, является силиконовое масло, традиционно применяемое для смазывания эластомерных пробок в процессе итоговой операции заполнения/укупорки для облегчения вхождения пробки во флакон. Известно, что силиконовое масло инактивирует белок путем образования конгломератов белка вокруг капель масла. Проблему удается решить нанесением на пробки фторэластомерного покрытия, обеспечивающего необходимую смазку в дополнение к химической инертности, защитному барьеру и безопасности. Фторэластомерные пленки уменьшают поглощение лекарства пробкой, обеспечивают смазывание укупорочного приспособления флакона и, сверх того, снижают возможность миграции экстрагируемых веществ из резиновой пробки в препарат. На рынке товаров для инъекций большую популярность приобретают шприцы с предварительным заполнением. Отдельные проблемы, которые предстоит решить, связаны с совместимостью и стабильностью биотехнологических препаратов. Биотехнологические препараты могут вступать в реакции с силиконом в форме масла, применяемого для смазывания скользящих компонентов шприца. Полагают, что склонность силикона к взаимодействию с составом зависит от концентрации силикона в шприце и его химической активности, определяющейся числом концевых гидроксильных групп, которое тем больше, чем короче цепь силиконового полимера. Сообщают, что термообработка силикона (включающая нагревание шприца с силиконовым покрытием до соответствующей температуры в течение определенного времени) приводит к образованию более длинных цепей, плотнее прилегающих к поверхности, на которую они нанесены. Таким образом, снижается концентрация силикона в шприце и его химическая реакционная способность, что приводит к увеличению стабильности препарата. Другой выгодой от термообработки силикона является снижение частоты возник-

новения эффекта отрыва, наблюдаемого, когда резиновое укупорочное средство внутри шприца расширяется так, что в конце концов смещает силиконовое покрытие, снижающее трение, и входит в прямой контакт с внутренней стеклянной поверхностью. Другая проблема заключается в предотвращении нежелательного изменения pH, которое иногда происходит в жидкостях в предварительно заполненных шприцах. Изменение pH происходит, поскольку стекло USP типа I, применяемое при производстве предварительно заполняемых шприцев, является боросиликатным стеклом, которое подвергается различным температурным воздействиям в процессе изготовления стеклянных трубок. Во время хранения ионы натрия высвобождаются в препарат и повышают концентрацию гидроксид-иона. Проблему решают распылением сульфата аммония в стеклянную заготовку шприца перед началом процесса термообработки при изготовлении шприцев.

Фактор VIII (FVIII) представляет собой показатель свертывания крови, который служит кофактором в комплексном каскадном процессе свертывания крови. Дефицит FVIII является причиной гемофилии (типа A), наследственного нарушения свертывания крови, опасного для жизни. Показано, что эффект влияния упаковки на стабильность FVIII зависит от температуры. При 4-8 °C для 2 из 15 приготовленных концентратов FVIII лучшая стабильность наблюдалась в пластиковых упаковках, а 2 концентрата показали лучшую стабильность в стеклянных упаковках. При 20-23 °C большинство концентратов проявили лучшую стабильность в пластиковых упаковках; при 37 °C все концентраты показали равную или лучшую стабильность в пластиковых упаковках. Был сделан вывод: в целях сравнения различных типов упаковок испытания стабильности следует проводить при температуре хранения препарата. Из-за ограниченной диффузии молекул в твердом состоянии нет оснований предполагать, что упаковки будут играть критически важную роль при хранении лиофилизированных FVIII-препаратов, если воздухопроницаемость упаковок и/или проникновение воздуха через укупорочные средства не различаются существенно. Показано, что воздух ускоряет инактивацию рекомбинантного FVIII SQ не только в растворах, но и в лиофилизированном состоянии.

Известно, что взаимодействие белков с поверхностями упаковки является потенциально серьезной проблемой биотехнологии. Амфипатическая природа белковых молекул приводит к их поглощению поверхностями различных типов и может вызвать их потерю или дестабилизацию. Отчеты показывают, что при поглощении лекарства,

включающего белок/пептид, поверхностью упаковки молекула лекарства переходит от взаимодействия с раствором к взаимодействию с поверхностью там, где свободная энергия перехода отрицательна. Аналогично, исследования показали, что некоторые сурфактанты способны уменьшать/устранять поглощение лекарства, включающего белок/пептид, стеклом и ПП. В присутствии сурфактантов там, где энергия взаимодействия сурфактант — поверхность больше, чем энергия взаимодействия поверхность — белок/пептид, уровень поглощения лекарства уменьшается или сводится к нулю. При поглощении белка/пептида стеклом, где преобладает электростатическое взаимодействие (взаимодействие между положительно заряженным пептидом/белком и отрицательно заряженной поверхностью стекла), только наиболее гидрофобные сурфактанты (полисорбат 20 и хлорид бензалкония) достаточно эффективно уменьшали адсорбцию на поверхностях, что показано на примере кальцитонина лососевых рыб и бычьего сывороточного альбумина (БСА). Доказано, что неионный сурфактант полисорбат 20 наиболее эффективно уменьшает адсорбцию как на пластиковых, так и на стеклянных поверхностях. Обнаружено, что преобладающим механизмом адсорбции белка/пептида ПП (пластиковой поверхностью) является гидрофобная дегидратация. Была проведена оценка влияния Полоксамера 407 (Pluronic F-127), неионного сурфактанта, на адсорбцию гранулоцитарного колониеобразующего фактора (Г-КСФ) поверхностью ПВХ. Обнаружено, что Полоксамер 407 в концентрации 0,05 % масс. может стать перспективной добавкой, позволяющей минимизировать адсорбцию ПВХ поверхностью.

Проведена количественная оценка поглощения ряда белков с молекулярными массами в диапазоне от 6,5 до 670 кДа и изоэлектрическими точками (pI) от 4,3 до 10,5 поверхностями упаковок, изготовленных из традиционных материалов (стеклянные флаконы: необработанные, с силиконовым покрытием, обработанные серой или полимерной пленкой Пуркоат; пластиковые флаконы: полиэстер + 0,3%, полиэстер 5x0, ПП и нейлон). В каждый флакон поместили раствор белка объемом 5 мл, соотношение поверхность/объем составило 2,4 см<sup>2</sup>/мл. Корреляции между поглощенным количеством белка, его молекулярной массой и изоэлектрической точкой обнаружено не было, однако оказалось, что стеклянные поверхности связывали большее количество белка в условиях испытания.

Пациентам, получающим полные питательные растворы парентеральным путем, зачастую необходим экзогенный инсулин для полного усвоения введенной

глюкозы. Проведено исследование с целью определения процентной доли инсулина, поглощенного стеклом и ПВХ при добавлении в инфузионную систему с питательным раствором. Исследованы следующие параметры, влияющие на доступность инсулина из парентеральных питательных растворов: длительность инфузии, концентрация инсулина, аминокислота или источник полипептидов, электролиты и витамины, встроенные фильтры, стеклянные

и ПВХ упаковки для инфузии, а также альбумин человека. Результаты исследования показали, что из базовых растворов аминокислот и гидролизатов белка в декстрозе с 30 ЕД инсулина, не удалось доставить около 44—47% добавленного инсулина. Варьирование концентрации инсулина имело небольшое, но статистически значимое влияние на степень потери инсулина. Добавление альбумина или электролитов и витаминов уменьшало потери инсулина.

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 методов, 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