

ПІДХОДИ ДО ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ ПОЛІМЕРНИХ МАТЕРІАЛІВ ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НА ЕТАПІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

БАУЛА О.П., БЕССАРАБОВ В.І., ТАРАСЕНКО Г.В.

Київський національний університет технологій та дизайну,
e-mail: kpf@knutd.com.ua

The article analyzes approaches to research of polymer materials in primary packaging stage pharmaceutical development of generic drugs. Studying the possibility of using primary packaging based on polyvinyl chloride (PVC) in the form of a blister for cancer drug based of the temozolomide in solid oral dosage form shows that both packaging materials and quality parameters of the finished product indicate the suitability of that package. Established that the packaging material based on PVC has not changed its general properties, identity and limits of vinyl chloride and tin in contact with the drug on the basis of the temozolomide. It is shown that the drug corresponds to the permissible limits in all parameters of the study of stability obtained in controlling a drug based on the specification temozolomide shelf life. Recommended control developed quality indicators in primary packaging specifications at incoming inspection packaging and blister tightness testing and conformity marking – in the production process.

Генеричні лікарські засоби займають домінуючі позиції як на фармацевтичних ринках провідних країн світу, так і в Україні. Основною метою виведення на ринок генериків є розширення доступу пацієнтів до лікарських засобів за рахунок їх взаємозамінності з інноваційними препаратами при медичному застосуванні. Доведення взаємозамінності інноваційного препарату генеричним лікарським засобом здійснюється на етапі фармацевтичної розробки, яка базується на проведенні порівняльних досліджень шляхом відтворення їх якісних та кількісних характеристик за активним фармацевтичним інгредієнтом, допоміжними речовинами, лікарською формою. Усі компоненти генеричного й інноваційного лікарського засобу мають бути еквівалентними, або альтернативними, і не спричиняти відмінності у їх біодоступності. Якісні та кількісні показники, що характеризують ефективність та безпеку генеричного лікарського засобу, мають надійно забезпечуватись протягом усього терміну придатності. Значна роль у цьому процесі відводиться первинній упаковці, яка має безпосередній контакт з компонентами готового лікарського засобу і розглядається як невід'ємна його складова. Але при повній відповідності діючих та допоміжних речовин інноваційного препарату і генерика первинна упаковка не обов'язково має бути ідентичною як за формою, так і за складом. Вибір матеріалів первинної упаковки та його обґрунтування здійснюється на етапі фармацевтичної розробки лікарського засобу на підставі проведених експериментальних досліджень. Відповідно до рекомендацій Настанови

42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» [1] обґрунтування вибору матеріалів первинної упаковки здійснюється на підставі фізико-хімічних властивостей активного фармацевтичного інгредієнту, допоміжних речовин, лікарської форми, технологічного процесу виробництва препарату, умов зберігання, транспортування. При розробці препарату має бути враховано, що первинна упаковка забезпечує стабільність усіх якісних та кількісних характеристик активного фармацевтичного інгредієнта, фармако-технологічних параметрів лікарської форми, технологічність стадії фасування, надійність транспортування, зберігання, придатність до застосування, а також позитивно впливає на економічні показники генеричного лікарського засобу.

Зазначені підходи до вибору матеріалів первинної упаковки були задіяні при фармацевтичній розробці генеричного протипухлинного лікарського засобу на основі темозоломіду, розробка якого здійснювалась з метою взаємозамінності інноваційного препарату Темодал® у лікуванні пухлин головного мозку. Для первинної упаковки інноваційного лікарського засобу Темодал® у твердій лікарській формі у вигляді капсул для перорального застосування було використано флакони з темного скла. Враховуючі негативні фактори скляної упаковки, які пов'язані з крихкістю скла, його відносно великою тоннажністю і собівартістю, а також з необхідністю проведення додаткових технологічних операцій щодо підготовки флаконів до стадії фасування готового лікарського засобу, було запропоновано застосувати для первинної упаковки капсул темозоломіду полімерний матеріал на основі полівінілхлориду (ПВХ) та алюмінієвої фольги, покритої захисним лаком, у формі блістеру. Переваги застосування полімерної упаковки на основі ПВХ полягають у доступності цього матеріалу, його низькій собівартості, технологічності, легкості формування індивідуальних комірок під кожну одиницю дозованого лікарського засобу за контуром і розміром, надійності транспортування та легкості застосування.

Для доведення придатності використання ПВХ для упаковки капсул темозоломіду на етапі фармацевтичної розробки необхідно провести дослідження щодо сталості складу лікарського засобу, його якісних та кількісних характеристик, а також незмінності показників якості матеріалів первинної упаковки для підтвердження того, що компоненти препарату при контакті з полімером не адсорбуються його поверхнею і не мігрують у середину полімеру або крізь нього, а також відсутність будь-яких речовин, що виділяються з полімеру і впливають на якість та безпеку лікарського засобу.

Методологія дослідження

При встановленні придатності полімерних матеріалів для первинної упаковки лікарського засобу на основі темозоломіду на етапі фармацевтичної розробки була використана методологія досліджень, яка базувалась на основних положеннях рекомендацій Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.16:2014 [2] та керівних вказівок щодо пластикових матеріалів для первинної упаковки, прийнятих у Європейському Союзі [3].

На основі схеми рішень для проведення досліджень і представлення документації щодо пластикових пакувальних матеріалів для готових лікарських засобів, наведених у рекомендаціях [2] та [3] для твердих лікарських форм необхідно надати загальну інформацію по матеріалу упаковки та розробити специфікацію, яка містить перелік випробувань, критерії прийнятності для кожного випробування та посилання на аналітичні

випробування. Специфікація на первинну упаковку є обов'язковим документом у матеріалах реєстраційного досьє лікарського засобу при його державній реєстрації [4], а також при реалізації фармацевтичної системи якості на фармацевтичному підприємстві відповідно вимог належної фармацевтичної практики (GMP), затверджених Настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2014 [5]. При розробці специфікації на первинну упаковку для перорального препарату у твердій лікарській формі були задіяні вимоги загальних статей 3.1 «Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів» та 3.2 «Контейнери» Державної Фармакопеї України (ДФУ) [6].

Відповідно до рекомендацій [2] загальна інформація про матеріал первинної упаковки для твердих дозованих форм має містити данні щодо хімічної назви полімерного матеріалу та хімічної назви мономеру, що використовувався при виробництві. Полімер, який був обраний для первинної упаковки капсул темозоломіду, являв собою плівку ПВХ з непластифікованого матеріалу, виготовленого на основі суспензійного полівінілхлориду. При виробництві плівки ПВХ використовувався мономер вінілхлорид, залишковий вміст якого за вимогами ДФУ має бути менше 0,0001% [6]. Також до складу полімеру входить стабілізатор на основі 0,25% олова у вигляді ди(ізоктил)2,2-[[діоктилстаннілен]біс(тіо)]діацетату, та добавка титану діоксиду для забезпечення непрозорості полімерної плівки для захисту лікарського засобу від світла.

Придатність плівки ПВХ для первинної упаковки капсул темозоломіду визначалась за загальними характеристиками матеріалу, герметичності упаковки, показниками ідентичності, допустимими межами вінілхлориду та олова на етапі випробування стабільності препарату при температурі $(25\pm 2)^\circ\text{C}$ та відносній вологості $60\pm 5\%$ при зберіганні готового лікарського засобу протягом 12 місяців.

Загальні характеристики матеріалу упаковки встановлювали шляхом візуального контролю зовнішнього вигляду плівки ПВХ, який порівнювали із зовнішнім виглядом стандартного зразка.

Перевірку герметичності упаковки проводили на 10 блістерах шляхом поміщення їх до ексикатора, який був заповнений водою і підключений до вакууму. Систему витримували протягом 5 хвилин під тиском 400 мм рт.ст. Контроль проникнення води до готового лікарського засобу проводили візуально.

Ідентифікацію плівки ПВХ здійснювали методом абсорбційної спектроскопометрії в інфрачервоній області відповідно до вимог статті 2.2.24 ДФУ [7]. З первинної упаковки препарату видаляли чарунки блістеру, які містили плівку ПВХ, у кількості приблизно 3.0 г. Зразки плівки розчиняли у 5 мл тетрагідрофурану. Відбирали 2 мл одержаного розчину і поміщали на диск натрію хлориду, розчинник упарювали насухо у сушильній шафі при температурі від 100°C до 105°C . Реєстрували інфрачервоний спектр досліджуваного зразка, який порівнювали зі спектром стандартного зразка плівки ПВХ.

Встановлення допустимих меж вінілхлориду проводили методом парофазної газової хроматографії відповідно до вимог загальної статті 2.2.28. ДФУ [7] та за методикою, що зазначена у загальній статті 3.1.11. ДФУ [6].

Допустимі межі олова у досліджуваних зразках плівки ПВХ встановлювали шляхом порівняння з еталонним розчином олова відповідно до методики, що зазначена у загальній статті 3.1.11. ДФУ [6].

Придатність плівки ПВХ для забезпечення якісних та кількісних характеристик готового лікарського засобу на основі темозоломід у підтверджували результатами дослідження стабільності препарату за показниками якості, що визначені у специфікації для терміну придатності.

Специфікацію якості плівки ПВХ розробляли з урахуванням вимог ДФУ [6], державного стандарту [8] та отриманих результатів досліджень.

Результати та їх обговорення

Зовнішній вигляд плівки ПВХ, як складової первинної упаковки, в якій зберігалися капсули темозоломід протягом 12 місяців, за результатами візуальних контролю відповідав зовнішньому вигляду стандартних зразків плівки ПВХ і являв собою плівку з гладкою поверхнею, без тріщин та вм'ятин, білого кольору.

За результатами перевірки герметичності первинної упаковки капсул темозоломід було встановлено, що всі блістери, які піддавались випробуванню, не пропускали воду і препарат не контактував з водою. Розроблену методику тестування герметичності блістерів рекомендується застосовувати при контролі технологічного процесу на стадії фасування лікарського засобу з відповідними критеріями прийнятності, а саме, контроль вважається позитивним, якщо всі 10 блістерів, які контролювались, не пропустили воду і не відбулось контакту води з препаратом, допускається, якщо один з 10 блістерів не відповідає тесту, то тестування проводять на другій групі з 10 блістерів, в якій усі 10 блістерів мають витримувати тест на герметичність.

Вагомим підтвердженням незмінності якості полімерного матеріалу при тривалому контакт з лікарським засобом стало встановлення ідентичності досліджуваного зразка з стандартним зразком плівки ПВХ методом абсорбційної спектроскопії в інфрачервоній області. Отриманий інфрачервоний спектр досліджуваного зразка повністю відповідав спектру стандартного зразка плівки ПВХ і мав смуги поглинання при 2975 см^{-1} , 2910 см^{-1} , 2865 см^{-1} , 1430 см^{-1} , 1330 см^{-1} , 1255 см^{-1} , 690 см^{-1} , 615 см^{-1} . Встановлення ідентичності плівки ПВХ рекомендується проводити при входному контролі матеріалів за розробленою специфікацією якості, до якої буде включено тест «Ідентифікація».

За результатами проведеного дослідження щодо визначення мономера вінілхлориду, який при тестуванні був відсутній у випробовуваних зразках, рекомендовано включення до специфікації якості плівки ПВХ тесту «Визначення вінілхлориду». Допустимі межі вінілхлориду у зразках плівки мають бути менше 0,0001% відповідно до вимог ДФУ [6]. Аналітична методика на основі методу парофазної газової хроматографії для визначення вінілхлориду, що зазначена у загальній статті 3.1.11. ДФУ [6], рекомендується до включення у специфікацію.

Проведена перевірка допустимих меж олова у досліджуваних зразках плівки ПВХ за методикою, яка зазначена у загальній статті 3.1.11. ДФУ [6] встановила, що вміст олова не перевищував 0,25%. Отримані данні і проведений аналіз нормативної бази надає можливість перенесення

тестування вмісту олова у зразках плівки ПВХ на стадію виробництва полімеру і не включати його до специфікації первинної упаковки.

Результати дослідження стабільності, отримані при контролі якості лікарського засобу на основі темозоломіду за специфікацією на термін придатності, показали, що препарат відповідає встановленим допустимим межам за всіма показниками. Проведений аналіз підтвердив, що матеріали первинної упаковки негативно не впливають на такі показники якості лікарського засобу, як «Супровідні домішки», «Кількісне визначення темозоломіду», «Розчинення», «Мікробіологічна чистота» і плівка ПВХ може використовуватись у складі первинної упаковки капсул темозоломіду.

За результатами проведених досліджень і аналізу нормативних вимог [2], [4], [6], [8] були розроблені матеріали реєстраційного досьє у форматі Загального технічного документу до розділу 3.2.P.7. «Система контейнер/закупорювальний засіб», складовою яких стала специфікація якості плівки ПВХ, до якої увійшли такі показники, як зовнішній вигляд плівки, ідентифікації ПВХ, визначення вінілхлориду.

Висновки

Результати проведених досліджень як матеріалів упаковки, так і показників якості готового лікарського засобу свідчать, що первинна упаковка на основі ПВХ у формі блістера придатна для онкологічного лікарського засобу на основі темозоломіду у твердій лікарській формі перорального застосування.

Матеріал упаковки на основі ПВХ не змінив своїх загальних властивостей, ідентичності та допустимих меж вінілхлориду та олова при контакті з лікарським засобом на основі темозоломіду.

Розроблені показники якості у специфікації первинної упаковки мають контролюватись при вхідному контролі пакувальних матеріалів, а тестування на герметичність блістерів та відповідність маркування – у процесі виробництва.

Проведені дослідження матеріалів первинної упаковки є базовими для складання матеріалів реєстраційного досьє у форматі Загального технічного документу до розділу 3.2.P.2. «Фармацевтична розробка» щодо матеріалів первинної упаковки та розділу 3.2.P.7. «Система контейнер/закупорювальний засіб».

Література

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – Київ, МОЗ України, 2011. – 42 с.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.16:2014. – Лікарські засоби. Пластикові матеріали для первинної упаковки лікарських засобів / О. Нагорна, О. Баула, І.Кудрявцева, Л.Дорошук – Київ, МОЗ України, 2014. – 30 с.
3. CPMP/QWP/4359/03-EMEA/CVMP/205/04 Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials, London, 2005.- 22 p.
4. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. №426 зі змінами «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів

протягом дії реєстраційного посвідчення» / Електронний ресурс:
<https://www.moz.gov.ua/ua/portal/>

5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2014. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. – Київ, МОЗ України, 2014. – 319 с.
6. Державна Фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид .- Харків: PIPER, 2001.- Доповнення 1. - 2004. – 520 с.
7. Державна Фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид .- Харків: PIPER, 2001.- 556 с.
8. ГОСТ 25250-88 Пленка поливинилхлоридная для изготовления тары под пищевые продукты и лекарственные средства. Технические условия. (Плівка полівінілхлоридна для виготовлення тари під харчові продукти та лікарські засоби. Технічні умови.