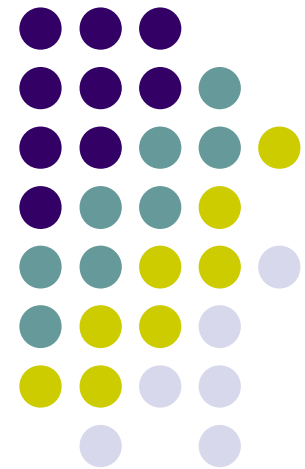


Berényi Vilmos:

Gyógyszer-csomagolóanyag interakciók

**A csomagolás szerepe a
gyógyszer-stabilitásban, a
csomagolóanyag minősége**



WIL-ZONE TANÁCSADÓ IRODA



Berényi Vilmos

vegyész, analitikai kémiai szakmérnök, akkreditált EOQ-minőségügyi
rendszermenedzser, regisztrált vezető felülvizsgáló

Minőségügyi rendszerek felkészítése, auditja
Vezetési-Szervezetfejlesztési tanácsadás
Dokumentációs rendszerek
Gyógyszeripari minőségbiztosítás tanácsadás
Projektfelügyelet
Validálás: tervek, jelentések, értékelések
Statisztikai megoldások, SPC, minőségtechnikák
ISO 9001, ISO 17025, GMP, GLP

Telefon és fax:

06-33-319-117

E-mail: info@wil-zone.hu

Mobil: 06-70-380-67-68

www.wil-zone.hu



Definíciók



Kompatibilitás

A gyártástechnológia, a vizsgálat vagy a mindennapi használat során az összetevők összeférhetőek, közöttük nem lép fel a minőséget rontó kölcsönhatás

Stabilitás

Meghatározott időn belül a minőségi és mennyiségi paraméterek az előírásokban meghatározott értékeknek megfelelnek

Káros következmények:

- **hatóanyag-tartalom csökken**
- **hatóanyag-hasznosulás megváltozik**
- **a bomlástermék nem ismert, toxikus**
- **külső jegyek romlanak**

A STABILITÁSVIZSGÁLATOK CÉLJA:



- Bizonyítékot szolgáltatni arra, hogy egy adott gyógyszer-alapanyag, vagy készítmény minősége hogyan változik az időben a környezeti feltételek (hőmérséklet, nedvesség, fény) változtatására
- Az újravizsgálati és lejáratil időik, illetve tárolási mód meghatározása
- (a gyorsított stabilitás révén) a bomlás felgyorsítása, a termék viselkedésének predikciója a teljes lejáratil időre nézve

Előzetes stabilitásvizsgálat



- **Legalább 3 gyártási tétel teljes vizsgálatát jelenti**
- **Legalább pilot (kisüzemi-félüzemi) méretű gyártás legyen, egy lehet kisebb is, ha készítmény-stabilitásról van szó (a gyártási méret egytizede, de minimum 100 000 -TABLETTÁKRA)**
- **Az előállítás módja (pl. szintézisút, formulálási technika) egyezzen meg a nagyüzemi gyártásával**
- **Minőségparamétereik jellemezzék a majdani termék jellemzőit**
- **Csomagolóanyagok az eredeti termék-csomagolással harmonizáljanak**
- **Ha lehet, a készítmény 3 tétele más-más hatóanyag-gyártásból (sarzsból) származzon**
- **Minden hatáserősségre és kiszerezési formára el kell végezni, ha nincsen könnyítő vizsgálati terv**
- **Minden, egyéb korábbi stabilitásvizsgálatot figyelembe kell venni, mint információt**

Előzetes stabilitásvizsgálati ütemezés



Ha a lejáratí/újravizsgálati idő 12 hónapnál nem rövidebb, akkor a normál tárolással

- *3 hónapos rendszerességgel az első évben,*
- *hat hónaponként a második évben és*
- *évente ezt követően*

Ha a lejáratí/újravizsgálati idő 12 hónapnál nem rövidebb, akkor a gyorsított tárolással

- *Legalább 3 időpontban (kezdő és végső pontban is)*
- *Legalább 6 hónapig*

Közbenső tárolásra van szükség, ha a gyorsított tárolású mintáknál „jelentős változás” áll be

- *Legalább 4 időpontban (kezdő és végső pontban is)*
- *Legalább 12 hónapig*

TÁROLÁSI KÖRÜLMÉNYEK



2.2.7.1. General case

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term*	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 months
Intermediate**	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 months
Accelerated	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 months

TÁROLÁSI KÖRÜLMÉNYEK



IQ-OQ

Megelőző karbantartás

Képzés

**Kalibrált, de legalábbis visszavezethető
mérőműszerek**

Folyamatos monitorozás

Regisztrátumok

Vészjelző

SOP-ok (nyitás, deviációk, felügyelet)

„Disaster Plan”

Matrixing és bracketing



- **Könnyített vizsgálati elrendezések, elsősorban a készítményekre vonatkozóan**
- **Hatáserősségre, csomagolási méretre, összetételre, töltetmögére, kiszerezési egységre, stb mint kísérlettervezési faktorokra nézve változtatott készítmények**
- **A döntés bizonytalansága nagyobb lesz!**
- **Bracketing: csak a szélsőket ellenőrzik minden időpontban, a középsőket nem**
- **Matrixing: minden erősséget nézzük, de nem mindegyiket minden egyes időpontban (minél több a faktor, annál nagyobb redukció lehetséges, de csak ha kicsi a variancia)**

Bracketing



Table 1: Example of a Bracketing Design

Strength		50 mg			75 mg			100 mg		
Batch		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Container size	15 ml	T	T	T				T	T	T
	100 ml									
	500 ml	T	T	T				T	T	T

Key: T = Sample tested

Matrixing



Table 2: Examples of Matrixing Designs on Time Points for a Product with Two Strengths

“One-Half Reduction”

Time point (months)		0	3	6	9	12	18	24	36	
S t r e n g t h	S1	Batch 1	T	T		T	T		T	T
		Batch 2	T	T		T	T	T		T
		Batch 3	T		T		T	T		T
	S2	Batch 1	T		T		T		T	T
		Batch 2	T	T		T	T	T		T
		Batch 3	T		T		T		T	T

Key: T = Sample tested

Csomagolóanyagok



Primer csomagolóanyag

Műanyag fiolák, kupakok

Fém palackok, szelepek

Fóliák

Alumínium fóliák

PVC alapú fóliák

Tasakok

Alumínium tubusok

Gyógyszeres-, folyadék-üvegek

Ampullák

Szivacsorongok, vatta

Szekunder csomagolóanyag

Faltkartonok

Betegtájékoztatók

Címkék

Gyűjtőcímkék

Gyűjtőkartonok

KAPSZULATOK: alapanyag...



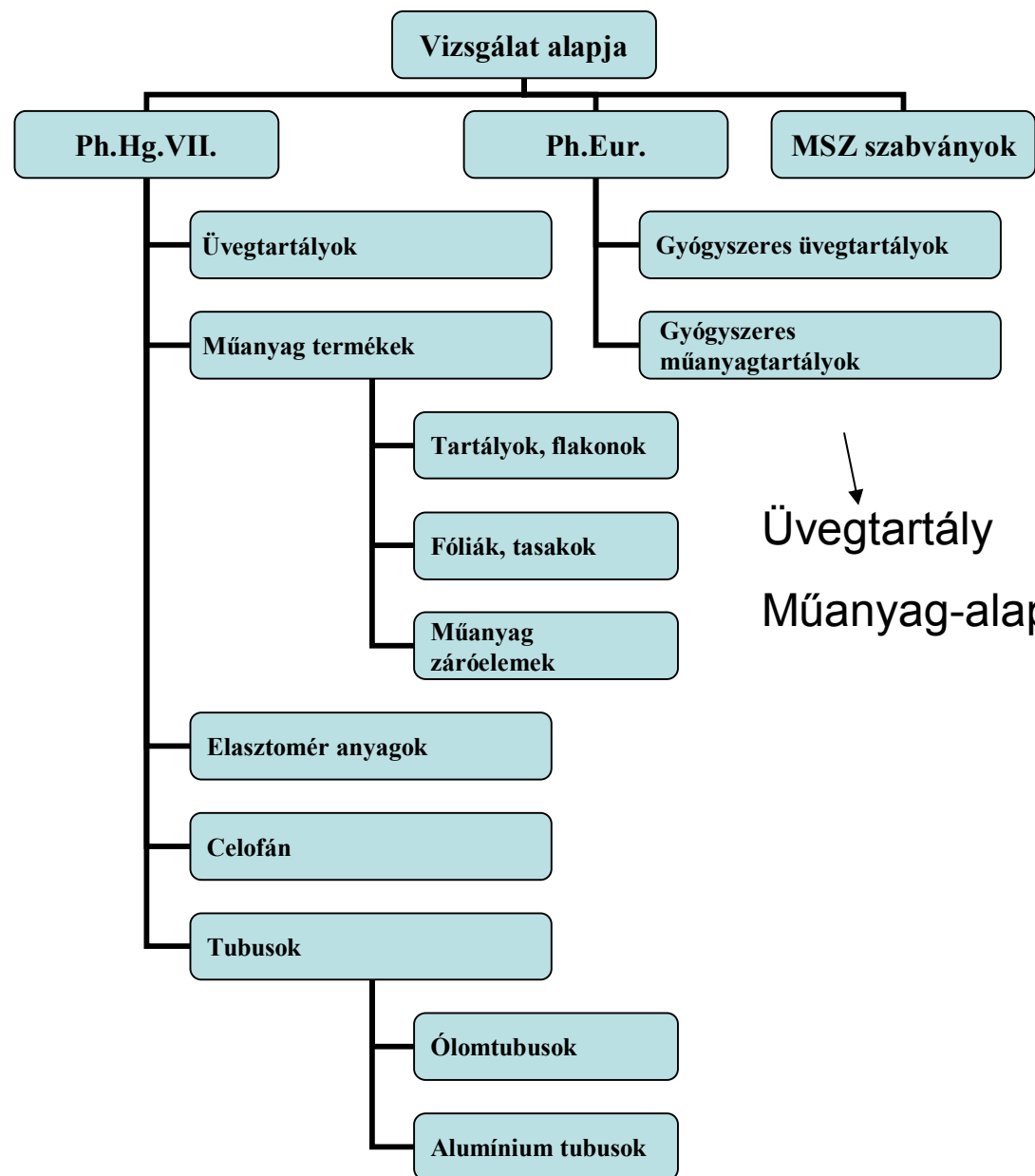
Egyszeres Tervtípus Normál vizsgálatra

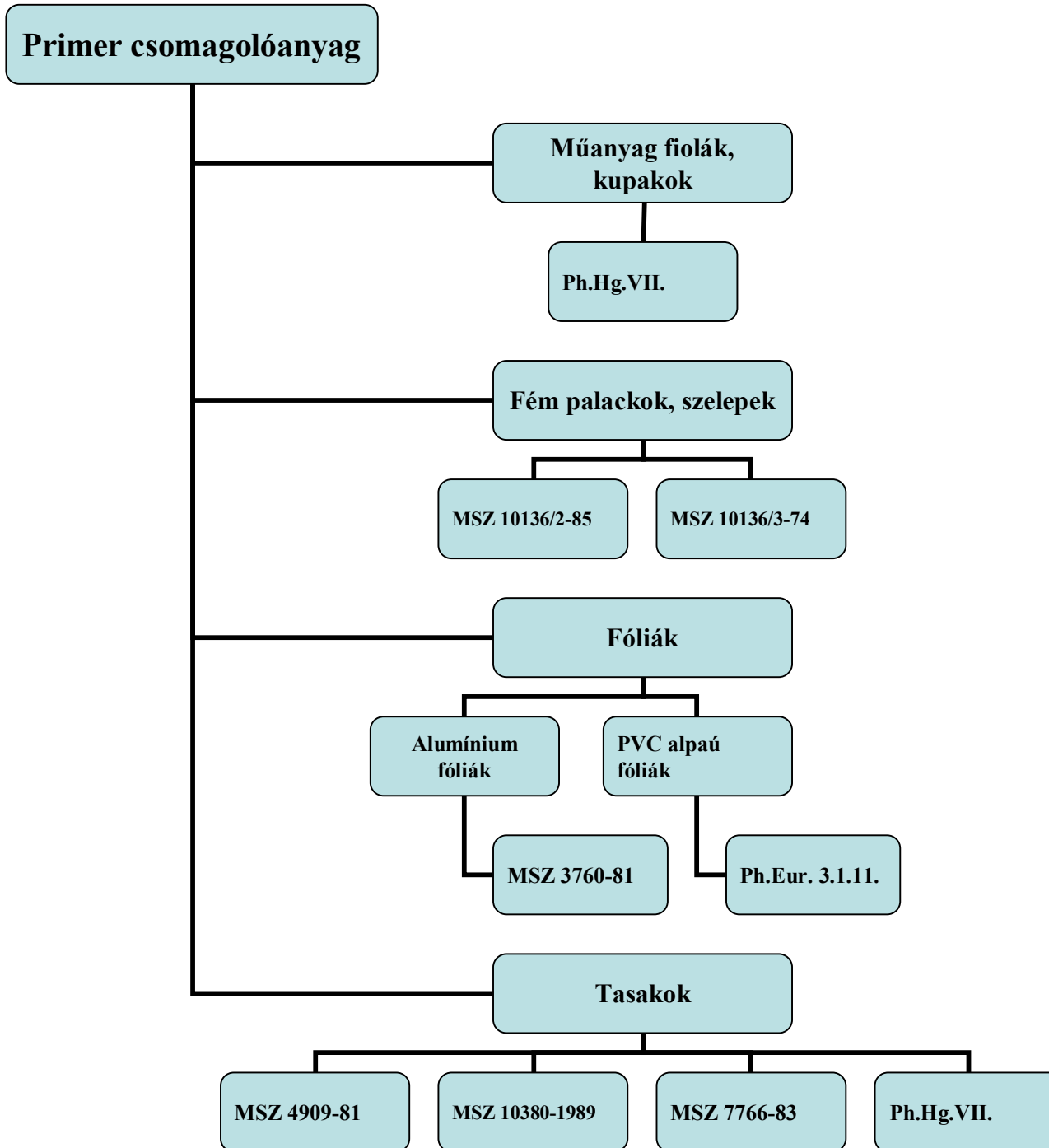
Tétel nagysága szerinti kód	Kiveendő minta szám (db)	AQL szint					
		1 (Kritikus hiba)		2,5 (Jelentős hiba)		6,5 (Kevésbé jelentős hiba)	
		Megengedett	Nem megengedett	Megengedett	Nem megengedett	Megengedett	Nem megengedett
A	2	0	1	0	1	0	1
B	3	0	1	0	1	0	1
C	5	0	1	0	1	1	2
D	8	0	1	0	1	1	2
E	13	0	1	1	2	2	3
F	20	0	1	1	2	3	4
G	32	1	2	2	3	5	6
H	50	1	2	3	4	7	8
J	80	2	3	5	6	10	11
K	125	3	4	7	8	14	15
L	200	5	6	10	11	21	22
M	315	7	8	14	15	21	22
N	500	10	11	21	22	21	22
P	800	14	15	21	22	21	22
Q	1250	21	22	21	22	21	22
R	2000	21	22	21	22	21	22

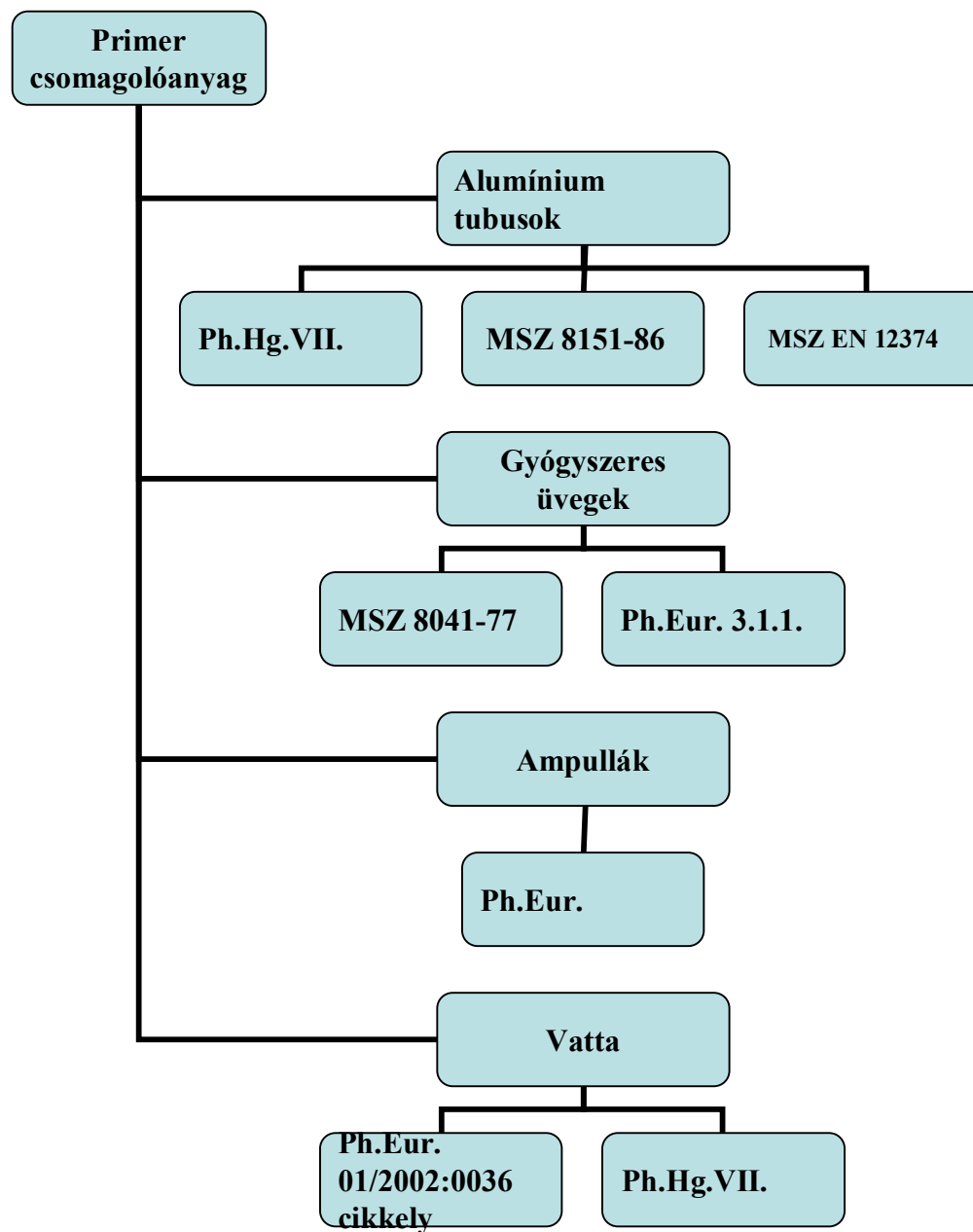


Kétszeres Tervtípus Normál vizsgálatra

Tétel nagysága szerinti kód	Minta-vételezés	Kiveendő minta szám (db)	Kiveendő összes minta (db)	AQL szint					
				1 (Kritikus hiba)		2,5 (Jelentős hiba)		6,5 (Kevésbé jelentős hiba)	
				Megengedett	Nem megengedett	Megengedett	Nem megengedett	Megengedett	Nem megengedett
A	Első			0	2	0	2	0	2
	Második			1	2	1	2	1	2
B	Első	2	2	0	2	0	2	0	2
	Második	2	6	1	2	1	2	1	2
C	Első	3	3	0	2	0	2	0	2
	Második	3	6	1	2	1	2	1	2
D	Első	5	5	0	2	0	2	0	2
	Második	5	10	1	2	1	2	1	2
E	Első	8	8	0	2	0	2	0	3
	Második	8	16	1	2	1	2	3	4
F	Első	13	13	0	2	0	2	1	4
	Második	13	26	1	2	1	2	4	5
G	Első	20	20	0	2	0	3	2	5
	Második	20	40	1	2	3	4	6	7
H	Első	32	32	0	2	1	4	3	7
	Második	32	64	1	2	4	5	8	9
J	Első	50	50	0	3	2	5	5	9
	Második	50	100	3	4	6	7	12	13
K	Első	80	80	1	4	3	7	7	11
	Második	80	160	4	5	8	9	18	19
L	Első	125	125	2	5	5	9	11	16
	Második	125	250	6	7	12	13	26	27
M	Első	200	200	3	7	7	11	11	16
	Második	200	400	8	9	18	19	26	27
N	Első	315	315	5	9	11	16	11	16
	Második	315	630	12	13	26	27	26	27
P	Első	500	500	7	11	11	16	11	16
	Második	500	1000	18	19	26	27	26	27
Q	Első	800	800	11	16	11	16	11	16
	Második	800	1600	26	27	26	27	26	27
R	Első	1250	1250	11	16	11	16	11	16
	Második	1250	2500	26	27	26	27	26	27









Szabványok címei:

MSZ 10136/2-85: Aeroszolcsomagolás. Fémpalackok műszaki követelményei és vizsgálata.

MSZ 10136/3-74: Aeroszolcsomagolás. Aeroszol szelepek és szórófejek.

MSZ 3760-81: Alumínium folia.

MSZ 4909-81: Kis sűrűségű PE zsák általános csomagolási célokra.

MSZ 10380-1989: Polietilén tasak általános csomagolási célra.

MSZ 7766-83: Műanyagfóliák általános vizsgálati módszerei.

MSZ 8151-86: Fémcsomagolóeszközök-fém-tubusok.

**MSZ EN 12374: Csomagolás. Tubusok.
Fogalommeghatározások.**

MSZ 8041-77: Peremes gyógyszeres üvegek és fiolák.

Műanyag fiolák, kupakok



- **Méretetek**
- **Szín – egységesség, jellegminta**
- **Küllem** (duzzadás, repedés, hasadás, szivacsosság)
- **Szag** (emlékeztethet a műanyagra, de eltérő nem lehet)
- **Fiola falának folytonossága (vízzel tölteni, vákuumba helyezni)**
- **Záróelemek zárása** (fejre állítva, 10 %)
- **Vízgőzáteresztő képesség** (0,2 %)
- **Szén-dioxid áteresztő képesség** (3 % NaOH, karbonát-tartalom meghat.)
- **Szilárdsági próba**
- **Öregedési vizsgálat** (45 ± 5 °C-on és -5 °C-on 7 napig homokkal -fizikai)

Műanyag fiolák, kupakok – kémia (kifőzött műanyag darabok „leve”)



- **Mikrobiológiai tisztaság**
- **Azonosság (IR)**
- **Habzás**
- **Savasság, lúgosság**
- **Kivonható anyagok (szárazra párolás)**
- **Nehézfémek**
- **Cink**
- **Klorid, szulfát, ammónia**
- **Redukáló és oxidáló anyagok**
- **Ultraibolya fény abszorpciója**
- **Szerves ónvegyületek**
- **Izzítási maradék**

Fém palackok (gyanta-bevonat), szelepek



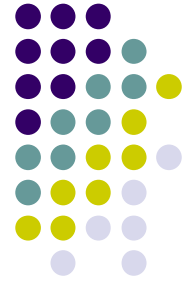
- Méretek
- Megmunkálási hiba
- Festékhiba
- A bevonatok stabilitása
- Belső bevonat pórusmentessége
 - Duffekt, HgCl_2 , CuSO_4
- Bevonatok acetón-állósága
- Melegvízállóság
- Lakkréteg habosodása
- Belső bevonat azonossága
- Nyomtatási hiba

Fém palackok, szelepek



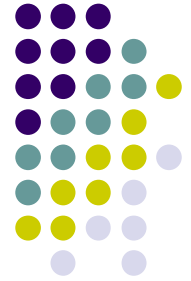
- **Ejtővizsgálat**
- **Nyomásállóság**
 - *Deformációs nyomás*
 - *Roncsolási nyomásellenállás*
 - *Tényleges roncsoló-nyomás*
- **Mikrobiológiai tisztaság**
- **Működőképesség**
- **Felület és megmunkálás**
- **Védő- és diszítőbevonatok rugalmassága**
- **Illesztés**

AI-fóliák



- **Méretetek**
- **Össznégyzetméter tömeg**
- **Hőre hegedő- és festékréteg négyzetméter tömege**
- **Küllem, szag, szín, szöveg**
- **Festékréteg ledörzsölhetősége**
- **Cellux próba**
- **Azonosság**
- **Mikrobiológia**

Tasakok



- Méretek
- Küllem, szag, szín, szöveg
- Azonosság
- Mikrobiológia
- Kiviteli minőség, idegen szennyeződés
- El nem távolítható szennyeződés
- Tasak falának folytonossága
- Vízgőzáteresztő képesség
- Habzás

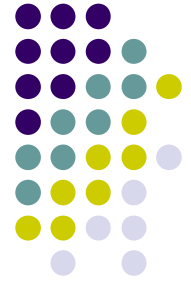
Tasakok



- **Savasság, lúgosság**
- **Kivonható anyagok**
- **Nehézfémek**
- **Cink, klorid, szulfát, ammónia**
- **Redukáló és oxidáló anyagok**
- **Ultraibolya fény abszorpciója**
- **Szerves ónvegyületek**
- **Izzítási maradék**

Tubusok

- Méretek
- Küllem, szag, szín, szöveg
- Azonosság
- Mikrobiológia
- Külső bevonat ledörzsölhetősége
- Stabilitás
- Belső bevonat pórusmentessége
- Idegen íz- és szagmentesség
- Belső bevonat acetónállósága

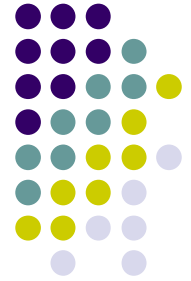


Tubusok

- Tapadás, rugalmasság
- Sterilizálhatóság
- Szín, fényesség
- Nyomtatás
- Fotocellajel pozíció, vonalkód olvashatósága
- Lyukmentesség
- Hajlékonyság
- Mechanikai szennyeződés
- Zárókupak szivárgásmentessége



Tubusok



- **Palást zárásvizsgálata**
- **Zárókupak működőképessége**
- **Gumírozás vizsgálat**

- **BELSŐ LAKKRÉTEG FOLYTONOSSÁGA**

Üvegek, ampullák

- Méretek (Üveg fenékferdesége)
- Küllem, szag, szín, szöveg
- Azonosság
- Mikrobiológia
- Törőpont törés
- Hőlkésállóság
- üvegfelület vízben kioldódó alkálitartalma
- Szilánkosság
- Menetszám
- Felszakadó buborékok



Üvegek, ampullák



- **felület hidrolitikai ellenálló-képesség**
- **Porított üveg hidrolitikai ellenálló-képessége**
- **Fényáteresztő képesség**
- **A HIDROLITIKAI OSZTÁLY BESOROLÁSÁNAK ALAPJA AZ ALKÁLI-LEADÁS**
 - **AMIT SAVFOGYASZTÁS ALAPJÁN SZÁMÍTANAK ...**



Üvegek tulajdonságai

- Üvegnek tekintünk tudományos értelemben minden amorf, fizikailag homogén testet, amely olvadt állapotból túlhűtés következtében a belső sűrlődés folytonos növekedése közben ment át a szilárd halmazállapotba.
- Gyakorlati szempontból azonban üvegnek azt a mesterséges terméket nevezzük, mely izzó állapotra hevítve savak, bázisok vagy sók egyesüléséből keletkezik, túlhűtéssel átlátszó vagy áttetsző szilárd, amorf testté merevedik, és amelynek kémiai vagy fizikai tulajdonságai a gyakorlat által megszabott határok között mozognak.

Üvegek tulajdonságai 2



- **Fémes és nemfémes oxidok**
- **Fluoridokat is tartalmazhat**
- **Vízben oldhatatlanok, de az alkáliák, az ólomoxid, a bórsav és a foszforsav is érzékeny külső hatásokra**



Üvegek tulajdonságai 3

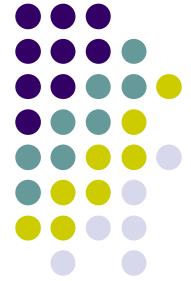
- A vegyi ellenállás, a tartósság alapján az üvegeket öt csoportba osztjuk, aszerint, hogy a víz az üveg felületéről négyzetdeciméterenként három órai forralás után hány milligramm nátront (*NaOH-t*) old ki. E csoportok, a hidrolitikai osztályok, a következők:
 - I. osztály Vízálló üvegek 0,050 mg-ig
 - II. osztály Ellenálló üvegek 0,150 mg-ig
 - III. osztály Félkemény üvegek 0,400 mg-ig
 - IV. osztály Lágýüvegek 1,600 mg-ig
 - V. osztály Hibás összetételű üvegek, több mint 1,600 mg

Üveg-csomagolóanyagok



- **I. H.O. DINÁTRIUM-OXIDBAN KIFEJEZETT ALKÁLI LEADÁSA (KB. < 30 MIKROGRAMM/ 1 GRAMM ÜVEGDARÁRA):**
 - **INJECTIOK**
- **II.-III. H.O. (30-200 MIKROGRAMM)**
 - **GYÓGYSZERES OLDATOK**
- **IV. (300-600 MIKROGRAMM)**
 - **GYÓGYSZERES PORÜVEGEK**

Szivacskorong



- **Méret, térfogattömeg**
- **Kivitel, szín, szag**
- **Eltávolítható mechanikai szennyeződés**
- **Mikrobiológiai tisztaság**

Vatta



- ❑ **Cellulózpróba**
- ❑ **Mikroszkopikus kép**
- ❑ **Oldódás, oldhatatlanság**
- ❑ **Fluoreszcencia**
- ❑ **Csomótartalom**
- ❑ **Süllyedési idő, víztartó képesség**
- ❑ **Éterben, vízben oldódó anyagok**
- ❑ **Kivonható színező anyagok**
- ❑ **Felületaktív anyagok**
- ❑ **Szárítási veszteség, szulfáthamu**
- ❑ **Ca, szulfát, klorid, redukáló anyagok**



Esettanulmányok

- **Fejre állított vizsgálatok (kupakos, dugós, szemcsepp, infúzió)**
- **PVC-PVDC (MIRALGIN TABL)**
PVC/PVDC-ALU ZÁRÓDÁSA –METILÉNKÉKES VIZSGÁLAT HÉZAGOSSÁGRA
- **Mikrobiológia**
- **Fénystabilitás**
- **Nedvesség ki-be effektusok**
- **Méretek?**
- **Jellegminta**

Esettanulmányok - CELOFÁN



- **KALMOPYRIN TABLETTA CSOMAGOLÁSA SZTRIP FORMÁBAN.**
 - **-ELŐNYE, HOGY A BOMLÁSKÉPPEN FELSZABADULÓ ECETSAV KISZELLŐZIK**
- **TÉGELYBE TÖLTÖTT KENŐCSÖK FEDÉSE CELLOFÁNNAL , HOGY NE ÉRINTKEZZÉK KÖZVETLENÜL A KUPAKKAL (RÉGEBBEN BAKELIT KUPAKOK)**



Esettanulmányok

- **A HIGANY SÓKAT (HIGANY AMIDO KLORID) TARTALMAZÓ KENŐCSÖKET NEM LEHET ALUMINIUM TUBUSBA TENNI, MERT MEGTÁMADJÁK AZT ÉS SZÉTPORLIK**
 - **TUBUS BELSŐ LAKKOZÁSA**
- **EGYES FESTÉKANYAGOK (EZ A LÁTVÁNYOSABB) DE GYÓGYSZERANYAGOK IS ADSZORBEÁLÓDNAK A MŰANYAG CSOMAGOLÓANYAG FELÜLETÉN**
 - **A MEGKÖTÖDÖTT MENNYISÉGGEL VÁLTOZIK A TERMÉK HATÓ-/VAGY SEGÉDANYAGTARTALMA**
- **SZTRIP (HAJLÉKONY) – COLD BLISZTER (MEREVEBB, SAJTOLÁSOS) – ABSZOLÚT PÁRABIZTOS, NEM ENGEDI ÁT, ÉS MÉG FÉNYVÉDELMEZT IS BIZTOSÍT (PL. ANTAGEL TABLETTA)**



Esettanulmányok - API

- POROK: PE ZSÁK (ZACSKÓ) DOBOZ
- FOLYADÉKOK. ÜVEGPALACK,
MŰANYAGPALACK -PP/PE
- KENŐCSÖK: ZOMÁNCOZOTT PORCELÁN
TÉGELYEK PATIKAI STANDEDÉNYEK. MŰANYAG
DOBBAN, FÉMDOBBAN IS
- VIZES/ALKOHOLOS OLDATOK:
ÜVEGPALACKOK/MŰANYAGPALACKOK



Mikrobiológiai stabilitás

- **SZEMIPERMEÁBILIS MŰANYAGOK
MIKROORGANIZMUSOKRA NÉZVE IS ÁTJÁRHATÓK**
- **MŰANYAG CSOMAGOLÓANYAGOKBA (PE/PP) A
MIKROORGANIZMUS "BEÉPÜLHET", EZÉRT A
MIKROBIOLÓGIAI TARTÓSÍTÓSZER ALKALMAZÁSA
PL. SZEMÉSZETI KÉSZÍTMÉNYEK BEN RÉSZBEN AZ
ASZEPTIKUS (DE NEM ABSZOLUT STERIL)
KÖRÜLMÉNYEK KÖZT KÉSZÜLŐ TERMÉK
ESETLEGES CSÍRA SZENNYEZETTSÉGÉT
HIVATOTT STABILIZÁLNI, DE UGYANEZ IGAZ LEHET A
CSOMAGOLÓANYAG ESETLEGES
CSIRASZENNYEZETTSÉGÉNEK KIVÉDÉSÉRE.**

Fény instabilitás



- ❑ **SÖTÉT (BARNA) ÜVEG: - MIXTURA PECTORALIS FONO, REDERGAM CSEPPEK**
- ❑ **ALU-CSOMAGOLÁS**
- ❑ **FILMBEVONAT - FÉNYVÉDELEM CÉLJÁBÓL- FÉNYÉRZÉKENY HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ TABLETTÁKRA (ATENOMEL)**
- **ISONICID FÉNYÉRZÉKENY, EZÉRT FEHÉR FEDETT SZÍNŰ PP/PE FIOLÁBA CSOMGAGOLJUK**



KÖSZÖNÖM MEGTISZTELŐ
FIGYELMÜKET!
VÁROM KÉRDÉSEIKET...

