**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Обеспечение целостности ОФС**

**упаковки для стерильных**

**лекарственных средств Вводится впервые**

В настоящей общей фармакопейной статье изложены основные требования по обеспечению целостности упаковки из непористых упаковочных материалов для стерильных лекарственных средств.

Общие требования к упаковке для лекарственных средств установлены ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Упаковка для лекарственных средств представляет собой комплексную систему необходимых элементов, способную обеспечить надлежащее выполнение таких основных ее функций, как сохранность и защита cодержимого от воздействия неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды. Упаковка стерильных лекарственных средств, кроме того, должна гарантировать сохранение стерильности содержащегося в ней лекарственного средства в течение установленного срока годности.

Целостность системы упаковки определяют как её неповрежденное физическое состояние. Под целостностью упаковки для стерильных лекарственных средств понимают способность такой системы упаковки/укупорки удерживать содержимое внутри упаковки, сохраняя стерильность лекарственного средства и защищая от вредного воздействия окружающей среды.

Обеспечение целостности упаковки для стерильных лекарственных средств осуществляют на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства, начиная с разработки макета упаковки для стерильного лекарственного средства до полного его использования пациентом.

Проверка целостности упаковки, в ходе которой могут быть выявлены большие и малые её нарушения, является обязательной частью обеспечения целостности упаковки. Выделяют три категории наиболее опасных нарушений целостности упаковки стерильных лекарственных средств, которые могут привести к:

- проникновению в содержимое упаковки микроорганизмов и утрате лекарственным средством стерильности;

- выходу содержимого из упаковки в окружающую среду или попаданию жидких или твердых веществ в содержимое упаковки извне и последующему за этим нарушению физико-химических характеристик лекарственного средства;

- изменению содержимого газовой среды, присутствующей в упаковке стерильного лекарственного средства: потеря имеющегося в свободном газовом пространстве упаковки инертного газа, вакуума или проникновение извне воздуха, кислорода, водяных паров и др. и последующему за этим нарушению, утрате лекарственным средством необходимых физико-химических, фармакологических свойств.

Определение целостности упаковки для стерильных лекарственных средств проводят различными методами, из которых наиболее используемыми являются методы определения герметичности упаковки, некоторые из них указаны в ОФС «Определение герметичности упаковки».

Вследствие разнообразия видов, типов упаковки, упаковочных материалов, дополнительных элементов для упаковки, предназначенной для стерильных лекарственных средств, используемые методы проверки целостности различаются по их применению, пределу обнаружения и многим другим параметрам. Но ни один из методов определения целостности не является универсальным для любых упаковок или для всех способов проверки целостности. Выбор метода определения целостности конкретной системы упаковки/укупорки для конкретного стерильного лекарственного средства осуществляют на основе изучения критериев выбора методов проверки целостности упаковки для стерильных лекарственных средств, оценивая возможности выбранного метода, его валидационные характеристики (специфичность, предел обнаружения, предел количественного определения, линейность, устойчивость и др.) в соответствии с ОФС «Валидация аналитических методик»), а также пригодность используемой системы, наличие оборудования, необходимых стандартных образцов и т.д.

**Основные нарушения целостности упаковки**

***Утечка.*** Утечка*–* это непреднамеренный вход или выход вещества (твердого, жидкого или газообразного) через отверстие в стенке упаковки или через зазор между элементами (компонентами) упаковки.

*Примечание*. Утечка может также относиться к веществу, которое входит или выходит из скомпрометированной (нарушенной) упаковки.

Пути утечки обычно рассматривают как отверстия определенного диаметра или каналы определенного диаметра и длины, хотя пути утечки, возникающие естественным образом, как правило, представляют собой сложные, многолучевые извилистые пути и редко бывают однородными по размеру или форме. Различают утечку малого и большого размера, утечка большого размера - это утечка, превышающая установленный допустимый предел.

Метод определения утечки *–* это метод, который обнаруживает наличие нарушения, зазора в упаковке, а в установленных случаях *–* величину (размер) и местоположение этого нарушения целостности. Для определения размера утечки необходимо установить подход к её измерению. В некоторых случаях утечку можно измерить по её размерам с применением, например, стандартных образцов дефектов отверстий. Довольно часто широкий диапазон типов и размеров утечек определяют на основе скорости утечки газа.

*Скорость утечки газа* *–* это мера скорости потока газа (в единицах массы или объема), который проходит через путь утечки при определенных условиях температуры и концентрации или перепада давления поперек барьерной стенки *–* стенки упаковки. В области утечки упаковки существует разность парциальных давлений и газ перемещается из области более высокого давления в область более низкого, при этом поток газа может поступать в упаковку или выходить из упаковки. Считается, что для большинства упаковочных материалов скорость проникновения (проницаемости) исследуемого газа через стенку (материал) упаковки незначительна по сравнению со скоростью утечки газа поперек барьерной стенки через имеющиеся нарушения, зазоры. Единицы измерения скорости утечки газа (Па·м3·с-1).

*Скорость утечки жидкости**–* это мера объема жидкости, которая движется по пути утечки в зависимости от времени при заданных условиях температуры и абсолютного перепада давления поперек барьерной стенки упаковки. Движение жидкости по пути утечки происходит только тогда, когда размер/форма утечки, упаковочные материалы системы упаковки, отсутствие препятствий утечки, состав движущейся жидкости и параметры испытания, действуют совместно. Для стерильных упаковок со стерильными лекарственными средствами в виде жидких лекарственных форм, необходимо обеспечить предотвращение утечки жидкости и блокирование проникновения микроорганизмов, поэтому именно отсутствие потока утечки жидкости или отсутствие жидкости в пути утечки, а не скорость, с которой происходит утечка жидкости, обычно проверяют в используемых методах определения утечки. Измерения скорости утечки жидкости полезны, в основном, при определении утечек большего размера.

***Проницаемость.*** Утечку упаковки необходимо отличать от проницаемости (проникновения) упаковки. Проницаемость упаковки *–* это прохождение газа, жидкости через непористую стенку упаковки в упаковку или из упаковки. Проницаемость, а не утечка, происходит тогда, когда только небольшая часть молекул способна пройти через барьер, используя любое, даже единственное отверстие. Непористая упаковка способна обеспечить проникновение, но не объемный поток воздуха. В зависимости от степени проницаемости газов, жидкостей через стенку стерильной упаковки, непористая упаковка может быть проницаемой, полупроницаемой и непроницаемой.

***Качество закрытия (уплотнения) упаковки*** *–* это характеристика согласованности параметров всех элементов системы упаковки/укупорки, упаковочных материалов, производства упаковки, обеспечивающих надлежащее, в пределах установленных требований, закрытие (уплотнение) упаковки. Для определения качества закрытия (уплотнения) упаковки применяют следующие испытания:

- испытание средств укупорки с непрерывной винтовой резьбой на крутящийся момент;

- испытание упаковки на разрыв под давлением (текучесть склеивания);

- испытание упаковки на прочность при растяжении (отслаивание, усилие отрыва);

- испытание эластомерных пробок, обжатых колпачками, на остаточное усилие уплотнения;

- измерение толщины упаковки ультразвуковым методом.

Методы, которые используют для определения качества закрытия (уплотнения) упаковки, не являются методами определения целостности упаковки, но полученные результаты испытаний предоставляют дополнительные данные о закрытии (уплотнении) упаковки, которые могут влиять на целостность упаковки и утечку.

**Методы определения целостности упаковки**

Методы определения целостности упаковки подразделяют на две основные категории: детерминированные и вероятностные.

***Детерминированные методы*** *–* это методы определения, в которых нарушение целостности упаковки, например, появление утечки, основано на явлениях, которые строго следуют за предсказуемой цепочкой событий. Утечку измеряют, используя физико-химические методы анализа, которые дают объективные количественные данные. Детерминированные методы характеризуются тем, что они способны воспроизводимо обнаруживать утечки в четко определенных и предсказуемых пределах обнаружения. Поскольку большинство детерминированных методов испытаний на утечку, как правило, не требуют специальной подготовки образцов для испытаний, погрешность при подготовке образцов к испытанию минимальная. Большинство детерминированных методов испытаний на утечку основаны на предсказуемом движении газа, которое неизбежно происходит через открытый путь утечки, учитывая конкретные условия испытаний на перепад давления и/или парциальное давление.

*Лазерный анализ газового пространства* *–* определение количественного содержания отслеживаемого газа (кислорода, водяного пара, в некоторых случаях -углерода диоксида) или давления в газовой среде свободного пространства упаковки с помощью лазерных методов. Используют специальное оборудование и стандартные образцы отслеживаемого газа. Анализ свободного газового пространства упаковки, как функция времени, обеспечивает количественное измерение полной скорости утечки испытуемого образца. Скорости утечки оценивают как приемлемые или неприемлемые на основе заранее установленных пределов, рассчитанных для обеспечения и поддержания необходимого содержания отслеживаемого газа в свободном газовом пространстве упаковки в течение срока годности лекарственного средства. Метод используют, если необходимо обеспечить в свободном газовом пространстве упаковки низкое содержание отслеживаемого газа или низкое давление (например, в лиофилизатах, порошках и др.). Испытание относят к неразрушающим методам, можно применять на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства.

*Индикаторный газ* *в режиме вакуума* *–* метод может быть использован для обнаружения и количественной оценки утечки из всего испытательного образца упаковки, или же он может быть использован для проверки на наличие утечки вдоль поверхности испытательного образца или закрытия (уплотнения). Для испытания необходимо наличие индикаторного газа внутри испытуемого образца упаковки. Наиболее часто в качестве индикаторного газа используют гелий, реже *–* водород. Подготовленные образцы упаковки, полностью или частично заполненные индикаторным газом, помещают в испытательную вакуумную камеру, соединенную с прибором для анализа индикаторного газа. В качестве альтернативы испытуемый образец может быть расположен таким образом, чтобы только поверхность или закрытие (уплотнение), представляющее интерес, подвергались воздействию прибора, что позволяет целенаправленно обнаружить утечку на одном конкретном уплотнении или поверхности. Вакуумный насос прибора откачивает испытательную камеру, вытягивая утечку индикаторного газа через прибор-анализатор, который измеряет количественно утечку индикаторного газа из образца упаковки, как правило, спектроскопическим методом. Скорость утечки из всего образца рассчитывают путем нормализации скорости утечки индикаторного газа по его концентрации внутри образца. Метод является неразрушающим, если только введение индикаторного газа в испытуемый образец не требует нарушения стенки упаковки, например, прокалывания, или, если присутствие индикаторного газа изменяет физико-химические свойства содержимого упаковки.

*Снижение давления –* количественный метод измерения утечек в области свободного пространства газовой среды упаковки. К испытуемому образцу присоединяют источник давления воздуха или инертного газа, оснащенный внутренним устройством контроля давления. Нагнетают давление в образце до заданного, затем источник давления изолируют от испытуемого образца и контролируют спад давления в течение заданного времени. Если снижение давления превысило заданный предел, то это указывает на меру утечки газа. Скорость утечки из всего образца определяют по сравнению с результатами стандартных образцов скорости утечки и образцов для контрольного опыта. Испытание является разрушительным, если введение газа создает разрыв в стенке упаковки или в месте закрытия (уплотнения). Испытание является неразрушающим, если введение газа в испытуемый образец не ставит под угрозу барьер упаковки.

*Снижение вакуума –* метод обнаружения и количественного измерения утечек в газовой среде свободного пространства упаковки и/или ниже уровня заполнения содержимым в случае, если содержимое упаковки не блокирует места утечки. Испытуемый образец помещают в вакуумную испытательную камеру, соединенную с оборудованием для испытания на герметичность, снабженную внешним источником вакуума. Испытательную камеру и мертвое пространство испытательного оборудования (то есть пространство, в котором нет значительного газообмена) вакуумируют в течение заданного периода времени. Необходимый уровень вакуума, выбранный для испытания, заранее определяют на основе типа испытуемого образца, его размера и содержания. Затем источник вакуума отключают. По истечении короткого времени, необходимого для обеспечения равновесия системы, повышение давления в мертвом пространстве, то есть снижение вакуума, контролируют в течение заданного периода времени с помощью датчиков абсолютного и/или дифференциального давления. Показания увеличения давления (вакуума), превышающее заданный предел пропускания или отказа, установленный с помощью отрицательных регуляторов, указывает на размер утечки из образца упаковки. Скорость утечки определяют по сравнению с результатами стандартных образцов скорости утечки или образцов для контрольного опыта. Испытание является неразрушающим, его можно использовать на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства. Время выполнения испытания от нескольких секунд до нескольких минут, более длительное время необходимо для испытания упаковок большего объема или для обнаружения мельчайших утечек.

*Массовая экстракция (массовое извлечение )* *–* утечку определяют по выходу газа (пара) или жидкости из упаковки, помещенной в испытательную камеру специальным образом сконструированного оборудования для метода массовой экстракции. Камеру вакуумируют в течение установленного времени до достижения заданного уровня вакуума, затем вакуумирование прекращают и регистрируют давление, скорость затухания давления и/или массового расхода газа. Показания, превышающие установленные допустимые пределы, указывают на утечку, что приводит к прерыванию цикла испытаний. Выполняют несколько циклов экстракции (извлечения). Количественные показания давления на раннем этапе испытания указывают на крупную утечку. Скорость утечки из всего образца определяют путем сравнения с результатами для стандартных образцов скорости утечки. Метод применим для упаковок, содержащих лекарственное средство в любом агрегатном состоянии, но при этом важно, чтобы содержимое упаковки не блокировало, не препятствовало выходу газа или жидкости в месте утечки. Время выполнения испытания от нескольких секунд до нескольких минут, более длительное время необходимо при испытании упаковок большого объема, удлинение циклов испытаний также позволяет обнаруживать меньшие утечки. Испытания на утечку методом массовой экстракции полезны на любом этапе жизненного цикла лекарственного средства.

К детерминированным методам, основанным на более предсказуемом присутствии жидкости вблизи пути утечки, а не на менее предсказуемом движении жидкости через утечку, относят метод электропроводности и электрической емкости.

*Электропроводность и электрическая емкость (обнаружение утечек под высоким напряжением) –* метод обнаружения наличия утечек и их расположения в стенке упаковки, содержащей не воспламеняющуюся жидкость. Определение основано на количественном измерении электрического тока, проходящего через испытуемый образец, с использованием необходимого оборудования. В местах утечки удельное сопротивление образца падает, значение показателя напряжения регистрируется выше предела, заранее определенного для прохождения или не прохождения испытания. Относится к неразрушающим методам, но рекомендуется заранее оценить влияние воздействия высокого напряжения на физико-химические свойства содержимого упаковки. Определение проводят быстро, в течение нескольких секунд, подходит для использования на любом этапе жизненного цикла лекарственного средства.

***Вероятностные методы*** определения целостности упаковки *–*методы, которые являются случайными по своей природе, поскольку опираются на ряд последовательных и/или одновременных событий, каждое из которых связано с неопределенностями, приводя к случайным результатам, описываемым распределениями вероятностей. Полученные результаты методов связаны с неопределенностями, которые требуют больших размеров выборки образцов и строгого контроля условий испытаний для получения значимых результатов. Как правило, размер образца и строгость условий испытаний в таком методе обратно пропорционально связаны с размером утечки. Вероятностные методы представлены микробиологическими и отдельными физико-химическими методами анализа.

*Пузырьковая эмиссия –* методобнаружения утечки, находящейся в газовом содержимом свободного пространства упаковки, основанный на визуальном качественном контроле выхода пузырьков, появляющихся в условиях разного давления, из образца, погруженного в жидкость. Испытание проводят одним из двух способов. При первом способе в испытуемый образец вводят источник давления воздуха с датчиком давления. Затем испытуемый образец погружают в воду, а давление воздуха повышают до заданного уровня в течение установленного периода времени. Во втором случае неповрежденный испытуемый образец погружают в воду или другую подходящую жидкость, содержащуюся в вакуумной камере, затем устанавливают вакуум до заданного уровня, на заданный период времени. В обоих случаях утечка может наблюдаться в виде непрерывного потока пузырьков, указывающих на наличие, место и примерный размер утечки. Диаметр пузырька и скорость его выбрасывания могут дать некоторое представление об относительном размере утечки.

Альтернативой погружению испытуемого образца в воду является покрытие испытуемого образца поверхностно-активным веществом, в этом случае любая утечка рассматривается как вспенивание или появление пузырьков в месте утечки. Поверхностное натяжение погружной жидкости или поверхностно-активного вещества обеспечивает меньшее образование пузырьков, что потенциально повышает чувствительность испытания. Использование погружной жидкости с низкой растворимостью газа также может улучшить чувствительность испытания. Испытание относят к разрушительному методу обнаружения утечек упаковки.

*Индикаторная жидкость –* метод обнаружения наличия утечки и, в некоторых случаях, измерения относительного размера утечки, с использованием индикаторной жидкости. В качестве веществ для получения индикаторной жидкости применяют красители (например, метиленовый синий), радионуклиды или ионы металлов. Измерение меры проникновения индикаторной жидкости определяют химическим анализом (количественное определение утечки) или визуальным контролем (качественное определение утечки). Испытание проводят одним из двух основных способов. В первом случае испытуемые образцы погружают в подготовленный раствор соответствующего индикатора, то есть, в индикаторную жидкость, которая находится в вакуумной камере. Во втором случае индикаторная жидкость вводится в упаковку, которую затем погружают в жидкость (как правило, в , воду), не содержащую индикаторных веществ, находящуюся в вакуумной камере. В обоих случаях погруженные в жидкость испытательные образцы подвергают вакуумированию при заданном уровне давления в течение установленного времени. После отключения вакуума испытуемые образцы остаются погруженными в жидкость в течение заданного времени. Дополнительные варианты испытаний могут включать использование воздействия положительного давления или многократных циклов условий перепада давления для стимулирования проникновения (утечки) индикаторной жидкости. После завершения испытания, в первом случае проверяют содержимое упаковки на наличие присутствия внутри упаковки индикаторной жидкости, во втором *–* на наличие индикаторного вещества проверяют жидкость (как правило, воду), в которую был погружен испытуемый образец, содержащий индикаторную жидкость. Присутствие индикатора в исследуемых объектах свидетельствует о наличии утечки, а рассчитанное количественное содержание индикатора *–* о размере утечки. Испытание относят к разрушающим методам.

*Индикаторный газ в режиме течеискания –* метод обнаружения утечек в упаковках, наполненных индикаторным газом, как правило, гелием, с помощью специального прибора *–* течеискателя, выявляющего и собирающего с внешней стороны упаковки выходящий индикаторный газ через утечки. Метод является вероятностным, так как присутствие индикаторного газа вблизи поверхности исследуемого образца не является четко определенным или предсказуемым событием, а процедура поиска и сбора с помощью течеискателя подвержена вариабельности; метод обычно выбирают для определения места утечки. Испытуемые образцы заполняют индикаторным газом одним из способов: введением газа перед закрытием (укупоркой) упаковки, введение газа прокалыванием закрытого испытательного образца с последующим нанесением герметика на место прокола, или другим способом. Затем образцы исследуют на наличие утечек путем сканирования наружных поверхностей упаковки с помощью течеискателя, соединенного с газоаналитическим оборудованием, например, масс-спектрометром для обнаружения и количественного определения индикаторного газа гелия. Если его количество выше установленного предела для прохождения испытания с помощью стандартных образцов, то это фиксируют, как «наличие утечки». Испытание относят к неразрушающим методам в случае, если введение индикаторного газа в испытуемый образец не требует нарушения стенки упаковки, например, прокалывания, или, если присутствие индикаторного газа не влияет на свойства содержимого упаковки.

*Микробиологический метод* *–* качественный, визуальный метод определения утечки с помощью намеренного, провокационного воздействия микроорганизмами на содержимое упаковки при погружении в жидкость. Перед проведением испытания на утечку вначале подтверждают стерильность испытуемых образцов установленными методами. Затем стерильные образцы погружают в концентрированную суспензию, содержащую микробиологические образцы *Сhallenge* для экспозиции в течение заданного времени. Во время погружения образцы могут быть вакуумированы в течение установленного времени, после отключенияя вакуума образцы остаются погруженными. Альтернативные подходы могут включать воздействие на погруженные испытательные образцы давления или несколько циклов вакуума и/или давления. По истечении установленного времени образцы инкубируют в условиях, способствующих росту микроорганизмов в испытуемых образцах и исследуют содержимое упаковки на наличие признаков роста микроорганизмов с помощью визуального контроля или других аналитических методов. Утечку испытуемого образца подтверждают видимым ростом провокационного микроорганизма (микроорганизмов) внутри упаковки. Микробиологические тесты С*hallenge* основаны на присутствии жидкого носителя в пути утечки, который направляет микроорганизмы в упаковку или обеспечивает условия, при которых микроорганизмы могут активно мигрировать и/или расти в испытуемом образце.

Испытание относят к вероятностным методам из-за множества событий, которые должны происходить последовательно и/или одновременно для обнаружения утечки. Такие события трудно предсказать или контролировать, особенно для обнаружения небольших утечек. Например, микроорганизмы должны физически присутствовать на месте утечки. На необходимое присутствие жидкости в пути утечки и/или протекание через путь утечки влияют упаковочные материалы системы упаковки, извилистость и рельеф пути утечки, поверхностное натяжение среды и закупорка пути утечки содержимым, воздушными пузырями и др. Внутрь образца упаковки при испытании через утечку должно перейти из погружной жидкости достаточное количество микроорганизмов для обеспечения обнаруживаемого визуально роста микроорганизмов после инкубации испытуемого образца. Испытание относят к разрушающим методам контроля.

Детерминированный метод испытания целостности, обладающий способностью обнаруживать утечки при максимально допустимом пределе утечки продукта, является предпочтительным при установлении внутренней целостности системы упаковки/укупорки. Такие методы могут быть также выбраны, если количество испытуемых образцов ограничено, когда проверка на наличие редко встречающихся утечек вызывает озабоченность и/или когда потенциальный риск неспособности обнаружить утечки заданного размера или типа слишком велик.

Детерминированные методы испытаний целостности упаковки предпочтительнее вероятностных методов, если другие ключевые критерии позволяют выбрать эти методы определения. Вероятностные методы испытаний используют в тех случаях, когда стерильная система упаковки со стерильным лекарственным средством оказывается несовместимой с детерминированными методами или когда результаты метода требуют конкретного вероятностного подхода к испытаниям.

***Пределы и диапазоны обнаружения утечки.*** Методы, используемые для определения целостности, герметичности упаковки, должны иметь определенные характеристики, свойства, устанавливаемые при валидационных испытаниях. Наиболее специфичными характеристиками используемых методов являются такие, как пределы обнаружения утечки и диапазоны обнаружения утечки. Для получения надежных результатов при использовании того или иного метода испытания, необходимо учитывать предел обнаружения утечки и предпочтительно проводить испытания в оптимальном диапазоне обнаружения утечки для применяемого метода.

*Предел обнаружения утечки* *–* это наименьшая скорость утечки или наименьший размер утечки, которые используемый метод определения может достоверно определить при испытании системы упаковки/укупорки стерильного лекарственного средства. Для указания скорости утечки и размеров утечки при определении пределов обнаружения (и диапазонов обнаружения) методов испытания на герметичность используют различные единицы измерения. В таблице 1 представлена зависимость между размером отверстия (при условии идеального отверстия незначительной длины) и скоростью, с которой сухой воздух будет проходить через такое отверстие при воздействии перепада давления в 1 атмосферу при определенной температуре. Указанные в таблице скорости утечки и размеры утечек являются теоретически приблизительными величинами, не являются окончательными. Вместе с тем, данные таблицы дают представление о общей шкале измерений, которая может быть использована в практической работе.

Таблица 1. Скорость утечки газа в зависимости от размера отверстия утечки в упаковке1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Строка | Скорость утечки воздуха2( см3/с в атмосфере)  | Размер отверстия утечки 3 (мкм) |
| 1 | <1.4 × 10−6 | <0.1 |
| 2 | от 1.4 × 10−6 до 1.4 × 10−4 | от 0.1 до 1.0 |
| 3 | >1.4 × 10−4 до 3.6 × 10−3 | >1.0 до 5.0 |
| 4 | >3.6 × 10−3 до 1.4 × 10−2 | >5.0 дo 10.0 |
| 5 | >1.4 × 10−2 до 0.36  | >10.0 до 50.0 |
| 6 | >0.36 | >50.0 |

***Примечание***: 1.Таблица не предназначена для ранжирования методов испытаний, но предлагается в качестве вспомогательного средства для описания возможностей обнаружения утечек методами испытаний, указанными в настоящей общей фармакопейной статье.

2. Скорость утечки сухого воздуха, измеренная при перепаде давления 1 атм через отверстие утечки (например, на входе давление утечки 1 атмосфера, на выходе *–* приблизительно 1 торр) при 25°С. Диапазоны значений скорости утечки округлены.

3. Номинальный диаметр отверстий предполагает, что путь утечки незначительной длины. Диапазоны размеров отверстий, определяемые толщиной стенки упаковки, можно пренебречь.

*Диапазон обнаружения утечки* *–* это интервал между наименьшим и наибольшим размером утечки (или скоростью утечки), который может быть обнаружен данным методом испытания на утечку с соответствующим уровнем точности и прецизионности. Так как оптимальный диапазон обнаружения утечки методов испытания может быть различен, то вполне возможно, что потребуются дополнительные испытания для выявления тех вызывающих озабоченность утечек, которые выходят за пределы диапазона обнаружения выбранного метода испытания на утечку.

***Результаты определения.*** Используя различные методы определения целостности упаковки получают данные о качественной или количественной характеристике определяемых показателей, например, наличие утечки или скорость утечки.

Для определения количественных характеристик целостности упаковки могут быть применены детерминированные методы испытания, например, электропроводность и электрическая емкость, лазерный анализ газового пространства, массовая экстракция и т.д., а также испытания индикаторной жидкости с использованием для количественного определения, например, спектрофотометрический метод анализа.

Идентификация или определение качественных характеристик целостности упаковки основана на субъективном наблюдении за конкретным качеством, атрибутом или характеристикой исследуемого образца. К таким испытаниям относят вероятностные методы, например, пузырьковую эмиссию, в которой об утечке сообщают видимые признаки непрерывного барботажа, а также испытания индикаторной жидкости, основанные на видимых признаках миграции красящего вещества.

Все методы испытания упаковки на утечку предназначены для определения наличия *пути утечки*. Кроме того, методы испытания на утечку способны предоставить дополнительную информацию о результатах определения. Так, методы, которые также обеспечивают доказательство *местоположения пути утечки***,** включают в себя испытания электропроводности и электрической емкости, пузырьковой эмиссии, индикаторного газа с течеискателем и некоторые испытания с инжикаторной жидкостью. Методы, которые обеспечивают измерение *скорости утечки* всей упаковки, включают лазерный анализ газового пространства, массовую экстракцию, снижение давления, снижение вакуума, индикаторный газ в вакуумном режиме.

Микробиологические методы испытания дают информацию о степени защиты лекарственного средства, обеспечиваемой стерильной упаковкой стерильного лекарственного средства, *от проникновения микроорганизмов*, которое может происходить в результате активного роста или подвижности через пути утечки и/или пассивного переноса жидкого носителя через пути утечки. Микробиологические провокационные, нагрузочные испытания *Сhallenge* помогают прояснить риски для стерильности лекарственного средства, связанные с конкретными упаковочными материалами, конструкцией системы упаковки/укупорки или потенциальными нарушениями барьера упаковки. Риски для стерильности лекарственного средства**,** связанные с конкретным воздействием окружающей среды или условиями использования лекарственного средства, также могут установлены с помощью микробиологического метода анализа.

Таким образом, используемые методы испытания на утечку, как минимум, обнаруживают утечку; некоторые методы могут дать больше информации, но ни один отдельный метод не может определить все четыре указанных выше результата определения.

**Критерии выбора метода испытаний**

**для определения целостности упаковки**

Для каждой системы упаковки/укупорки с конкретным стерильным лекарственным средством метод определения целостности упаковки выбирают индивидуально, учитывая нижеприведенные критерии.

***Содержимое упаковки (действующее вещество, вспомогательное вещество, лекарственная форма).*** При выборе метода испытания для определения целостности или герметичности упаковки первым определяющим фактором является характер содержимого упаковки. Содержимое упаковки может представлять собой стерильные фармацевтические субстанции или стерильные лекарственные препараты, действующие и вспомогательные вещества которых имеют самое различное происхождение (синтетическое, минеральное, биологическое, растительное, животное и др.). Лекарственные формы стерильных лекарственных препаратов тоже очень разнообразны (растворы, эмульсии, суспензии, концентраты, капли, лиофилизаты, порошки, гранулы и др.), они имеют различное агрегатное состояние и тип дисперсной системы, различный способ применения и путь введения, а также особенности технологии производства (например, содержание инертного газа или вакуума в ампулах, флаконах). Стерильными должны быть все лекарственные препараты для парентерального, офтальмологического применения, для новорожденных, для орошения и др., в установленных случая *–* для других способов применения.

Используемый метод определения не должен оказывать влияние на изменение целостности, герметичности упаковки, которое может происходить за счет содержимого упаковки, например, затвердевание жидкого состава содержимого и герметизация зазоров, утечек и др.

***Классификационные признаки системы упаковки/укупорки.*** Используемые для стерильных лекарственных средств системы первичной упаковки/укупорки, рассматриваемые в настоящей общей фармакопейной статье, могут представлять собой:

- флаконы или бутылки из стекла, укупоренные эластомерными пробками, обкатанные колпачками или колпачками с прокладкой;

- флаконы или бутылки из полимерного материала, запаянные;

- ампулы из стекла или полимерного материала, запаянные;

- флаконы из дрота или стекломассы, укупоренные эластомерными пробками, обжатые колпачками;

- пакеты (мешки) из полимерного материала, запаянные;

- шприц-тюбики;

- предварительно наполненные шприцы;

- картриджи;

-автоинжекторы.

При выборе метода испытания на определение целостности необходимо обращать внимание не только на вид, тип, конфигурацию упаковки для стерильных лекарственных средств, но и упаковочный материал, на основе которого получены элементы системы первичной упаковки/укупорки.

Некоторые полимерные и эластомерные материалы при испытании под воздействием вакуума могут выделять летучие газы, которые могут увеличить результаты испытаний на герметичность при использовании, например, метода снижения вакуума, а также результаты метода массовой экстракции могут показать ложно предполагаемую утечку упаковки.

Упаковки из полимерных материалов, обладающие высокой проницаемостью для атмосферных газов, могут быть несовместимы с обнаружением утечек индикаторным гелиевым газом, поскольку гелий, проникающий через упаковку, может быть ошибочно принят за утечку упаковки или может маскировать небольшие утечки.

Первичные упаковки, изготовленные из комбинированных материалов, содержащих фольгу, то есть металл, могут оказаться несовместимыми с обнаружением утечек методом электропроводности и электрической емкости, который лучше всего работает с относительно непроводящими упаковочными материалами. Вместе с тем, алюминиевые колпачки, используемые в качестве элемента вторичной упаковки для обжатия эластомерных пробок флаконов/бутылок, не представляют никакой помехи для испытаний указанным методом, даже для обнаружения утечек, расположенных между пробкой и горлом флакона/бутылки.

Наличие подвижных элементов упаковки, например, таких, как пробки шприцев (плунжеры или поршни), могут нуждаться в ограничении для предотвращения их смещения в условиях испытания.

Упаковки, полученные из прозрачных или полупрозрачных материалов, обеспечивают визуальный контроль и прохождение электромагнитных волн, что позволяет использовать для их испытания методом лазерного анализа газового пространства, а также микробиологическим методом или методом индикаторной жидкости. Непрозрачные упаковки несовместимы с подходами методов испытания, требующих визуального контроля содержимого упаковки.

***Средства укупорки, тип закрытия упаковки.*** Конструкция средств укупорки/закрытия системы упаковки, выполняемая ими функция исключения или ограничения утечки, а также предполагаемые типы дефектов средств укупорки, влияют на выбор метода проверки целостности упаковки.

Для принятия решения рассматривают три основных вида средств укупорки/закрытия системы упаковки стерильных лекарственных средств.

*Физически сопряженные средства укупорки(закрытия*). Укупорка/закрытие происходит за счет тесного физического сопряжения двух поверхностей, которые часто отличаются друг от друга по составу материала, например, финишная укупорка с приложением усилия стеклянного флакона эластомерной пробкой, обкатанной (обжатой) металлическим колпачком. Физически сопряженные поверхности не связаны между собой, поэтому даже между хорошо замкнутыми элементами упаковки существует крошечный зазор. Тем не менее, при надлежащем производстве стерильных лекарственных средств такая система укупорки предотвращает утечку жидкости, проникновение микроорганизмов и предотвращает или ограничивает миграцию газов.

При использовании средств укупорки с завинчивающимися поверхностями, например, флаконов с средством дозирования в виде капельниц, применяемых для упаковки стерильных капель, то барьер для утечки может быть обеспечен за счет внутренних поверхностей колпачков, прижимаемых к горловине флакона, в некоторых случаях с помощью вторичной прокладки или пробки. Вместе с тем, путь намотки, обеспечиваемый резьбой винтового колпачка, не создает необходимый барьер для предотвращения утечки газа или жидкости, а также для проникновения микроорганизмов, особенно в случае присутствия жидкости в резьбе колпачка.

*Средства укупорки (закрытия), связанные физико-химическим способом.* Укупорка/закрытиеупаковки происходит при физико-химическом соединении двух одинаковых или неодинаковых поверхностей, на месте соединения (закрытия) образуются уплотнения. Примером соединения одинаковых поверхностей является формование и герметизация емкостей из одного материала, например, запайка стеклянных или пластиковых ампул.

В других системах формования, заполнения и уплотнения упаковки листы упаковочного материала соединяют с помощью процесса тепловой или ультразвуковой сварки, при этом разнородные материалы могут быть соединены с помощью промежуточного связующего материала.

Полностью расплавленные упаковочные материалы образуют закрытия (уплотнения), которые практически блокируют утечку жидкости и проникновение микроорганизмов, но при некачественной запайке и других причинах все же возможна и утечка, и проникновение газообразных веществ.

*Средства укупорки (закрытия) многодозовых упаковок.* Средства укупорки/закрытия многодозовой упаковки для стерильных лекарственных препаратов предназначены для обеспечения доступа к лекарственному препарату при одновременном ограничении проникновения микроорганизмов и утечки продукта между извлечениями доз лекарственного препарата из упаковки.

Например, эластомерные пробки, которые в многодозовой упаковке для лекарственных препаратов для парентерального применения, должны быть проколоты специальной иглой для извлечения нужной дозы препарата, предназначены для обеспечения герметичной защиты от проникновения микроорганизмов во время и после прокалывания иглой, а также утечки содержимого упаковки.

Некоторые средства укупорки многодозовых упаковок лекарственных препаратов для офтальмологического применения разработаны с использованием фильтров, заглушек или других уплотняющих и дозирующих элементов, которые позволяют автоматически дозировать содержимое, ограничивая при этом попадание микроорганизмов и утечку содержимого упаковки.

***Максимально допустимый предел утечки.*** Большинство типов упаковок показывают очень низкий, но все же имеющийся поток утечки газа через зазор, который существует даже между хорошо подогнанными элементами системы упаковки/укупорки. Поэтому введен показатель *максимально допустимый предел утечки –* это наибольшая скорость утечки (или размер утечки), допустимая для данной упаковки с содержимом, которая не представляет никакого риска для безопасности содержимого и не оказывает никакого или несущественного влияния на качество содержимого.

Максимально допустимый предел утечки для стерильной упаковки стерильного лекарственного средства должен обеспечить стерильность содержимого, сохранить содержимое упаковки и предотвратить попадание вредных газов или других веществ, тем самым гарантируя, что стерильное лекарственное средство соответствует требованиям соответствующей фармакопейной статьи и/или нормативной документации в течение установленного срок годности. Для многодозовых упаковок со стерильным лекарственным средством максимально допустимый предел утечки в процессе использования определяют как степень защиты, требуемая от элемента закрытия (укупорки) для ограничения проникновения микроорганизмов и утечки содержимого между и во время изъятия доз из упаковки.

Определение максимально допустимого предела утечки для упаковки стерильных лекарственных средств *–* это научно обоснованное решение, основанное на рисках. Чем меньше путь утечки, тем меньше вероятность того, что содержимое упаковки может выйти наружу и тем меньше вероятность проникновения микроорганизмов или других загрязняющих веществ внутрь упаковки. Применяют следующие подходы к установлению максимально допустимого предела утечки для систем упаковок/укупорок стерильных лекарственных средств, которые также необходимо учитывать при выборе метода определения целостности упаковки.

*Если необходимо сохранить стерильность и количественное содержание; сохранение содержания и давления газовой среды в свободном пространстве внутри упаковки не требуется*. Для таких упаковок со стерильными лекарственными средствами максимально допустимый предел утечки соотносится с предотвращением изменения состава лекарственного средства или загрязнения его внешней жидкостью, твердым веществом или микроорганизмами, в то время как сохранение состава и давления газовой среды в свободном пространстве внутри упаковки (например, воздух при нормальном давлении над содержимым), не принципиально. Самые малые пути утечки, допускающие лишь ограниченный газообмен, не имеют значения, поскольку они не представляют реального риска для качества лекарственного средства.

Выявлено, что утечки через отверстия номинального диаметра примерно 0,1 мкм, помещенные в жесткие упаковки, демонстрируют небольшой риск прохождения водной жидкости, в то время как утечки через отверстия диаметром около 0,3 мкм демонстрируют некоторый риск проникновения микроорганизмов из жидкости с провокационными микроорганизмами, в которую погружена упаковка.

Учитывая эти данные, для лекарственных средств этой категории, упакованных в жесткие системы упаковки/укупорки, за максимально допустимый предел утечки можно принять значение менее 6×10-6 мбар л/с, при определении индикаторным газом гелием в вакуумном режиме, измеренный масс-спектрометрически. Эта скорость утечки или максимально допустимый предел утечки соответствует номинальному диаметру утечки от 0,1 до 0,3 мкм. При такой скорости утечки вероятность попадания микроорганизмов была определена как менее 0,10. Выбор этого предельно допустимого предела утечки для упаковки этой категории обеспечит низкий риск проникновения микроорганизмов и утечки жидкости и может устранить необходимость проведения дополнительных испытаний на проникновение микроорганизмов или протекания жидкости для определения размера места утечки.

Для других систем упаковок с конкретным лекарственным средством рекомендовано установление значимого максимально допустимого предела утечки с помощью валидированных методов испытания на утечку и последующего применения таких же требований к аналогичным системам упаковки/укупорки для стерильных лекарственных средств.

При решении вопроса об отнесении упаковки со стерильным лекарственным средством к этой категории максимально допустимого предела утечки, можно рассмотреть также как сохраняется целостность упаковки в течение жизненного цикла лекарственного средства. Например, было выявлено, что эластомерные пробки при хранении при температуре (≤*–*80°) сжимаются и теряют свойства вязкости и упругости до такой степени, что могут допустить проникновение газов в укупоренные такими пробками упаковки. При повышении температуры происходит восстановление свойств укупорочных средств упаковки, что приводит к задержке газов и значительному повышению давления внутри упаковки. В таком случае требование сохранения содержимого и давления газовой среды в свободном пространстве упаковки может стать необходимым, даже если нет особых требований для оптимальной стабильности такого лекарственного средства к содержанию и давлению газовой среды упаковки.

Для определения целостности этой категории системы упаковки/укупорки лекарственных средств применяют методы, которые способны проверить, что максимально допустимый предел утечки, предотвращающий попадание жидкости и микроорганизмов, не превышен, например, метод индикаторного газа в вакуумном режиме, лазерный анализ газового пространства. Было показано, что эти методы достаточно чувствительны для количественного анализа утечки через самые маленькие пути утечки, которые, как оказалось, представляют собой наименьшую вероятность утечки жидкости или попадания микроорганизмов в жесткую упаковку. Такие испытания также оказались полезными для определения взаимосвязей между конструкцией упаковки, подгонкой элементов, параметрами сборки упаковки и скоростью утечки, даже при отсутствии дефектов упаковки.

Проверка целостности системы упаковки/укупорки на более поздних этапах жизненного цикла стерильного лекарственного средства может быть направлена на обнаружение дефектов размером в несколько микрометров и более с использованием таких методов, как снижение вакуума или снижение давления, массовой экстракции, электропроводность и электрическая емкость.

*Если необходимо сохранить стерильность и количественное содержание, а также сохранить содержание и давление газовой среды в свободном пространстве внутри упаковки*. Для таких лекарственных средств максимально допустимый предел утечки соотносится с предотвращением изменения состава лекарственного средства или загрязнения его внешней жидкостью,твердым веществом или микроорганизмами, кроме того, упаковка должна сохранять состав и давление газа в свободном пространстве внутри упаковки. Сохранение содержания воздушного(газового) пространства и/или давления внутри упаковки необходимо, как правило, для поддержания стабильности лекарственного средства в допустимых пределах физико-химических показателей качества и/или для облегчения доступа конечного пользователя к лекарственному средству. Поэтому максимально допустимый предел утечки для таких категорий системы упаковки/укупорки стерильных лекарственных средств будет являться более строгим, чем для указанных в первом случае. Для этой категории систем упаковки/укупорки также необходимо рассматривать возможность проницаемости упаковки и проникновение газа через саму упаковку, учитывая эти данные при установлении максимально допустимого предела утечки, так как проницаемость упаковки совместно с утечкой могут повлиять на содержание и давление воздушного (газового) пространства упаковки.

Максимально допустимый предел утечки для системы упаковки/укупорки стерильных лекарственных средств этой категории может быть выражен в терминах максимально допустимого содержания давления внутри упаковки или изменения давления внутри упаковки в зависимости от времени и установлен в процессе валидационных испытаний, а затем может быть применен к другим аналогичным системам упаковки/укупорки стерильных лекарственных средств с соответствующим обоснованием.

При выборе метода определения целостности упаковки останавливаются на тех методах, которые непосредственно проверяют давление воздушной среды упаковки, например, лазерный анализ газового пространства. Предел обнаружения для таких методов является функцией способности метода точно измерять содержание воздушного пространства упаковки (в основном верхнего пространства упаковки) или абсолютное давление на пределе соответствия качества содержимого, учитывая объем верхнего пространства упаковки и промежуток времени после даты производства лекарственного средства в этой упаковке. Такие методы имеют широкое применение на протяжении всего жизненного цикла системы упаковки/укупорки стерильного лекарственного средства.

*Если необходимо сохранить стерильность и нужен доступ к содержимому упаковки*. До начала использования содержимого многодозовой упаковки со стерильным лекарственным препаратом требования к качеству системы упаковки/укупорки соответствует одной из двух вышеперечисленных категорий. После того, как был обеспечен первоначальный доступ к содержимому многодозовой упаковки и извлечение первой дозы, максимально допустимый предел утечки на этой фазе жизненного цикла, называемый максимально допустимым пределом утечки в процессе использования, определяют с точки зрения предотвращения попадания микроорганизмов и потери содержимого между и во время доступа к дозировке.

Для установления максимально допустимого предела утечки в процессе использования для систем упаковки/укупорки многодозовых упаковок, проводят изучение взаимосвязи между попытками доступа к содержимому упаковки, риском потери содержимого и/или риском попадания микроорганизмов по сравнению с измерением утечки с помощью альтернативного адекватно чувствительного метода испытания на утечку по выбору. Дополнительно могут потребоваться физико-химические, микробиологические методы испытаний, предназначенные для характеристики и проверки барьерных свойств, характерных для данной системы упаковки/укупорки стерильных лекарственных средств. Например, для резиновых пробок, предназначенных для укупорки стерильных лекарственных средств в многодозовой упаковке, проводят испытание функциональных свойств по показателю «Самогерметизация» (ОФС«Эластомерные укупорочные средства для лекарственных форм для парентерального применения»).

Установленный для данной системы упаковки/укупорки стерильного лекарственного препарата предельно допустимый предел утечки в процессе использования, может быть применен к другим аналогичным системам упаковки/укупорки с соответствующим обоснованием.

***Выбор метода определения.*** При выборе метода определения целостности для испытания упаковки для стерильного лекарственного средства в первую очередь необходимо использовать данные раздела «Характеристика методов определения целостности упаковки» настоящей общей фармакопейной статьи.

Для определения целостности упаковки стерильного лекарственного средства можно использовать неразрушающие и разрушающие методы испытания. Необходимость сохранения испытуемой упаковки при проверке её целостности может повлиять на решение о выборе соответствующего метода. Примеры методов неразрушающего контроля утечек включают массовую экстракцию, снижение вакуума, неинвазивные испытания на анализ газовой среды свободного пространства упаковки. Метод электропроводности и электрической емкости считается неразрушающим, если воздействие электрического тока не причиняет никакого вреда содержимому упаковки, но в редких случаях такое воздействие может вызвать образование озона в свободном пространстве упаковки и привести к окислению содержимого.

Неразрушающие методы определения целостности, герметичности, а также проверку качества закрытия (уплотнения) системы упаковки/укупорки используют, как правило, при технологическом процессе производства стерильного лекарственного средства.

При проведении испытаний по определению целостности упаковки на отдельной производственной линии или в случае других автономных испытаний, могут быть применены как методы неразрушающего, так и разрушающего контроля. В случае использования разрушающих методов испытуемый образец повреждают и/или подвергают воздействию потенциальных загрязняющих веществ. Примеры разрушительных методов испытания на утечку включают пузырьковую эмиссию, микробиологические провокационные испытания и другие испытания.

Для определения целостности упаковки выбранным метода необходимо использовать соответствующее квалифицированное испытательное оборудование. Параметры метода испытаний оптимизируют при разработке метода и подтверждают при валидации. Таким образом, окончательный метод определения целостности, герметичности является специфичным для конкретной системы упаковки/укупорки конкретного стерильного лекарственного средства.

**Обеспечение целостности упаковки в течение жизненного цикла стерильных лекарственных средств**

Обеспечение и подтверждение целостности упаковки для стерильных лекарственных средств происходит на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства, к основным этапам которого относят:

- разработку, сборку (производство) упаковки;

- производство стерильных лекарственных средств;

- оценку стабильности стерильного лекарственного средства.

***Разработка, сборка (производство) упаковки***. Разработка упаковки начинается с подготовки *профиля системы упаковки со стерильным лекарственным средством*, который учитывают применение лекарственного средства, требования к стабильности, способ производства, а также предполагаемые условия обращения (хранения, транспортирования, отгрузки, поставки) готового лекарственного средства. Этот профиль также определяет требования к качеству упаковки для стерильного лекарственного средства и максимально допустимый предел утечки. Используя подготовленную информацию для каждого элемента упаковки подбирают материалы, источники их получения, устанавливают критические физические параметры и допустимые отклонения размеров элементов упаковки. Каждый выбранный упаковочный материалов для производства упаковки и её элементов, а также критические допуски размеров упаковки и её элементов, непосредственно влияют на целостность готового упакованного лекарственного средства. Таким образом, обеспечение целостности упаковки начинается с использования соответствующих упаковочных материалов, точных и оптимальных параметров средств укупорки, соответствия подгонки размеров всех элементов упаковки, а также последовательного контроля процессов сборки системы упаковки/укупорки.

Способ обработки, формирования или сборки упаковки является важным фактором обеспечения целостности упаковки. Рекомендована предварительная оценка целостности упаковки в конце этапа разработки в условиях, репрезентативных для системы производства стерильного лекарственного средства.Эти условия включают в себя такие процессы, как герметизация (укупоривание, закрытие) и стерилизации упаковки и её элементов. Проведенные испытания могут гарантировать, например, что самые экстремальные условия обработки упаковки, которые ожидаются (например, многократные циклы стерилизации), не приведут к физическому повреждению материалов упаковки, отрицательно влияющими на целостность упаковки. На этапе разработки можно проверить устойчивость системы упаковки/укупорки со стерильным лекарственным средством как в оптимальных условиях, поместив подготовленный испытуемый образец в рекомендуемые условия обращения лекарственного средства (хранения, транспортирования, применения и др.), так и в экстремальных условиях. Использование хорошо изученных, стандартных систем упаковки/укупорки для стерильных лекарственных средств, может в целом сократить количество проверок целостности на этапе разработки упаковки.

Может быть использован комплекс методов определения целостности и качества закрытия (уплотнений) на этапе разработки упаковки, начиная с методов, которые позволяют определить целостность, присущую упаковке изначально. Изначальная, неотъемлемая целостность упаковки жизнеспособной системы упаковки лекарственного средства должна соответствовать максимально допустимому пределу утечки. В некоторых случаях неотъемлемую целостность упаковки можно определить без содержимого или заполненных плацебо систем упаковки/укупорки, что даст возможность использования наиболее чувствительных и количественных методов определения максимально допустимого предела утечки, без риска, что состав лекарственного средства повлияет на результаты.

Окончательное подтверждение приемлемости упаковки с точки зрения присущей ей целостности, дают результаты валидационных испытаний, которые, как правило, являются частью процесса валидации производственного процесса в целом. Требования и объем валидационных испытаний при разработке упаковки определяются особенностями системы упаковки/укупорки и свойствами лекарственного средства. Все процессы, связанные со стерилизацией и формированием упаковки, обладающей надлежащей целостностью, должны быть оценены на основании результатов разработки, в том числе в предполагаемых экстремальных условиях процесса. Методы определения целостности упаковки при валидационных испытаниях могут иметь предел обнаружения превышающий максимально допустимый предел утечки для испытуемой упаковки. Подходящими являются методы, способные отклонить упаковки с серьезными протечками, например, вызванными дефектными или не соответствующими требованиям элементами упаковки, повреждениями и/или неправильной сборкой упаковки. Для проверки качества уплотнения (закрытия) подходят испытания, позволяющие отслеживать постоянство характеристик обработки и/или сборки упаковки.

Главная цель разработки и последующей валидации упаковки — получить качественное сочетание упаковки и лекарственного средства, подготовленное с использованием процессов, которые достоверно и постоянно проходят в указанных рабочих параметрах, определенных разработанными требованиями, и выдают упаковки с критическими дефектами с удовлетворительно низкой частотой.

Испытания по определению целостности упаковки на следующих этапах жизненного цикла лекарственного средства ( в процессе производства, для готового лекарственного ) должны дополнять, а не заменять результаты, полученные при разработке и валидации упаковки.

***Производство стерильных лекарственных средств.*** В процессе производства стерильного лекарственного средства, помещенного в упаковку, целостность которой была обеспечена в ходе разработки и валидационных испытаний упаковки, продолжают составлять профиль целостности упаковки. Эта база данных текущих результатов испытаний по определению утечек и качества уплотнений (закрытий) служит для выявления потенциально опасных отклонений целостности упаковки, которые могут быть связаны с оперативными изменениями типов элементов упаковки или упаковочного материала, процессов сборки или обработки (упаковывания). Не все нарушения целостности упакованного лекарственного средства могут быть легко обнаружены после процесса сборки (упаковывания); поэтому необходим контроль целостности упаковки и мониторинг процесса обработки. Надлежащее сочетание испытаний по определению целостности, герметичности, дополнительных испытаний определения качества уплотнения (запечатывания) упаковки и контроля, в значительной степени основано на сомнительных или неудовлетворительных результатах, полученных при разработке и валидационных испытаниях упаковки.

Для подтверждения целостности упаковки в ходе производства отбирают образцы из производственной партии и проводят испытания, как правило, неразрушающими методами определения целостности. Объем проводимых испытаний может зависеть от законодательных, нормативных требовани;, он основан на анализе статистических результатах контроля технологического процесса производства, полученных на этапе валидации всего процесса, а затем на основе рутинного анализа тенденций изменения качества производимой продукции.

Например, запаянные под воздействием температуры стеклянные или пластиковые ампулы, обычно подвергаются 100% неразрушающему испытанию на герметичность. Лекарственные средства, укупоренные (запечатанные) под вакуумом, требуют надлежащей проверки сборки упаковки и дополнительных испытаний в последующем для гарантирования сохранения вакуума. Аналогичным образом, обеспечение целостности упаковок, требующих определенного содержания инертного газа в свободном пространстве упаковки, основано на соответствующей валидации сборки упаковки (упаковывания) и проведения испытания на повышение содержания реактивного газа или водяного пара с течением времени. Методы определения герметичности упаковки при технологическом процессе производства некоторых видов упаковок стерильных лекарственных средств приведены в ОФС«Определение герметичности упаковки».

***Оценка стабильности стерильного лекарственного средства***. Общие требования к упаковке лекарственных средств при изучении стабильности, а также специфические требования при изучении стабильности лекарственных препаратов в полупроницаемой упаковке, отражены в ОФС«Стабильность и сроки годности лекарственных средств». Вместе с тем, при изучении стабильности лекарственных средств рекомендовано проводить испытания по определению целостности системы упаковки/укупорки стерильного лекарственного средства для установления взаимосвязи между целостностью упаковки и сроком хранения лекарственного средства.

Испытания по определению целостности упаковки не заменяют испытания на стерильность лекарственного средства. Но также и определение стерильности лекарственного средства в рамках изучения стабильности, не является показателем обеспечения целостности упаковки лекарственного средств в течение всего его срока годности. Кроме того, упаковка может хорошо защищать от микроорганизмов, но в то же время быть неспособной поддерживать содержание и давление газа в своем свободном пространстве, что бывает необходимо для обеспечения качества некоторых лекарственных препаратов. Специальные методы определения целостности упаковки, указанные в настоящей общей фармакопейной статье, более надежны для выявления нарушений целостности упаковки, способных привести к потере стерильности или появлению критических для качества лекарственного препарата физико-химических показателей, чем испытания серии (партии) лекарственного средства на стерильность. Особенно надежно, когда испытания по определению целостности упаковки, предназначенные для исследований в рамках изучения стабильности лекарственных средств, способны подтверждать отсутствие мельчайших небезопасных утечек, то есть, когда максимально допустимый предел утечки упаковки стерильного лекарственного средства, находится в пределах выбранного диапазона обнаружения утечек метода испытаний. Иногда обнаружению мелких утечек мешает содержимое упаковки, например, белковые компоненты или даже соли содержимого упаковки могут закупоривать отверстия и не определять утечку при использовании методов, предполагающих поступление газа, таких как снижение вакуума или массовая экстракция. Важно понимать в этом случае, что состав, содержание лекарственного средства, может помешать выбранному методу испытания на определение целостности как на начальном этапе производства, так и со временем. В случае таких ситуаций, метод определения целостности упаковки, выбранный при изучении стабильности, должен иметь предел обнаружения, настолько близкий к максимально допустимому пределу утечки лекарственного средства, насколько это практически выполнимо. Необходимо точно понимать, что предполагаемый метод способен оценить и как это применимо к обеспечению целостности упаковки и микробиологической чистоты (стерильности) лекарственного средства.

Испытание на определение целостности упаковки при изучении стабильности стерильных лекарственных средств, в свободном пространстве упаковки которых должно поддерживаться содержание и давление газовой среды, должно подтверждать, что с течением времени в свободном пространстве упаковки остаются нужные газы и/или сохраняется необходимое давление. Результаты испытания должны подтверждать отсутствие утечек, создающих угрозу стерильности лекарственного средства, и соответствие физико-химических характеристик установленным требованиям. Необходимую продолжительность контроля вакуума в упаковке или содержания газовой среды в свободном пространстве упаковки с лекарственным средством, может быть предсказана на основе кинетики газового потока, если существует путь утечки, который достаточно велик для проникновения микроорганизмов и потери содержимого упаковки.

Образцы для испытаний на стабильность, предназначенные для оценки целостности упаковки, хранят в условиях, заявленных в маркировке лекарственного средства. Количество испытуемых образцов, выбранных для каждой точки контроля, должны быть релевантными и достаточно репрезентативными для цели испытания, которая заключается в том, чтобы определить влияние целостности упаковки на условия проверки стабильности. При выборе количества образцов следует принимать во внимание все испытания, проведенные ранее в ходе разработки и валидации.

**Неотъемлемая целостность упаковки.**

**Профиль целостности упаковки.**

*Неотъемлемая целостность упаковки* *–* это утечка, характерная для надлежаще собранной системы упаковки/укупорки с использованием элементов упаковки без дефектов. Неотъемлемая целостность упаковки является мерой герметичности системы упаковки/укупорки с учетом ожидаемых переменных состава материала, размеров, обработки, сборки, а также предполагаемого обращения (хранения, распределения, использования и др.) полученного лекарственного средства. Приемлемая целостность конкретной системы упаковки/укупорки стерильного лекарственного средства соответствует конкретному предельно допустимому пределу утечки. Проверку целостности системы упаковки/укупорки стерильного лекарственного средства, включающую, в первую очередь, испытания на подтверждение максимально допустимого предела утечки, продолжают в течение всего жизненного цикла лекарственного средства.

*Профиль целостности упаковки* *–* это постоянно действующий мониторинг результатов испытаний определения утечки, герметичности системы упаковки/укупорки стерильного лекарственного средства на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства, предоставляющий информацию об обеспечении целостности упаковки с учетом оперативных изменений в конструкции, упаковочных материалах элементов упаковки; при производстве (сборке, обработке) упаковки, при определении стабильности и обращении (хранении, транспортировании) лекарственного средств. База данных профиля целостности упаковки является инструментом управления рисками для обеспечения целостности упаковки, включающей следующие условия: чтобы системы закрытия, укупоривания упаковки с лекарственным средством были неповрежденными, способными блокировать попадание микроорганизмов, ограничивать потерю содержимого упаковки, включая критические газы в свободном газовом пространстве упаковки, и предотвращать попадание вредных газов или других веществ, обеспечивая тем самым соответствие стерильного лекарственного средства всем требованиям соответствующей фармакопейной статьи и/или нормативной документации в течение установленного срока годности.