

Primary Packaging Materials for Injectables



เอกสารสำหรับผู้ประกอบโรคศิลปะแผนปัจจุบันสาขาเภสัชกรรม

โรงพิมพ์.....

พิมพ์ครั้งที่ 1

จำนวน 5000 เล่ม

เดือนกรกฎาคม 2554

เรียบเรียงโดย

ภก. สมชาย ศิริมลพิวัฒน์

สารบัญ

	หน้า
บทนำ	1
บรรจุภัณฑ์ชั้นแรกสำหรับผลิตภัณฑ์ยา	2
บรรจุภัณฑ์ทำจากแก้ว	2
วิธีตรวจสอบชนิดของแก้ว	3
บรรจุภัณฑ์ที่ทำจากแก้วสีชา	4
ประเภทของบรรจุภัณฑ์ที่ทำจากแก้ว	5
- หลอดยาฉีด	5
- กระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีด	7
- หลอดแก้วคาร์ทริดจ์สำหรับบรรจุยาฉีด	8
- ขวดแก้วสำหรับบรรจุยาฉีดปริมาณน้อย	9
> ขวดยาฉีดที่ผลิตจากแก้วกลม	9
> ขวดยาฉีดที่ผลิตจากหลอดแก้ว	10
- ขวดแก้วสำหรับบรรจุยาฉีดปริมาณมาก	11
จกยางสำหรับยาฉีด	12
เอกสารอ้างอิง	18

บทนำ

ปรรจกัณฑ์ชั้นแรก (primary packaging) สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีบทบาทสำคัญมากกว่าการเป็นแค่อภาชนะ เนื่องจากยาใช้เพื่อป้องกันหรือรักษาอาการเจ็บป่วยของคนและสัตว์ เมื่อบรรจุภัณฑ์ชั้นแรกสัมผัสกับยาโดยตรง (direct contact) วัสดุ (material) ที่ใช้จะต้องไม่มีปฏิกิริยากับยาที่บรรจุ ปกป้องยาจากสิ่งต่างๆที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยา เช่น แสง อากาศ อุณหภูมิ ความชื้น และการปนเปื้อนได้ สามารถรักษาคุณภาพของยาให้คงตัวสม่ำเสมอตลอดจนถึงวันหมดอายุและไม่สร้างปัญหาขณะให้ยากับผู้ป่วย

กรณีบรรจุภัณฑ์สำหรับยาฉีด (injectables) เนื่องจากยาฉีดเข้าสู่ระบบส่วนต่างๆของร่างกายได้เร็ว หากมีความผิดพลาดจะเกิดผลเสียอย่างรุนแรง อีกทั้งกระบวนการผลิตและวิธีการใช้ยาฉีดก็มีลักษณะเฉพาะแตกต่างจากยาชนิดอื่น บรรจุภัณฑ์ชั้นแรกสำหรับยาฉีดจึงจำเป็นต้องผ่านการเลือกสรรและตรวจสอบมากกว่าบรรจุภัณฑ์สำหรับยาทั่วไป

หนังสือเล่มนี้จะแนะนำให้ท่านรู้จักประเภทของบรรจุภัณฑ์ชั้นแรกสำหรับยาฉีด รวมถึงข้อกำหนดและวิธีตรวจสอบคุณสมบัติของวัสดุที่ใช้ผลิตบรรจุภัณฑ์แต่ละประเภท เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาเลือกยาฉีดที่มีคุณภาพเพราะผู้เขียนเชื่อว่า คุณภาพของยาฉีดเริ่มต้นที่คุณภาพของบรรจุภัณฑ์ชั้นแรก

“Quality of Injectables starts with
Quality of Primary Packaging Materials”



บรรจุภัณฑ์ชั้นแรกสำหรับผลิตภัณฑ์ยา (Primary Packaging Materials for Medicinal Products)

บรรจุภัณฑ์ชั้นแรกสำหรับผลิตภัณฑ์ยา หมายถึง ภาชนะปิดผนึกที่ใช้บรรจุยาหรืออุปกรณ์ที่ใช้สำหรับกำหนดขนาดของยาเพื่อให้กับผู้ป่วย และสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ยาโดยตรง (direct contact) อาจทำจากแก้ว ยาง พลาสติก อลูมิเนียม แผ่นฟิล์ม แผ่นพอยล์ หรือวัสดุต่างชนิดกัน เช่น กระบอกฉีดยา (syringe) ลิ้นของอุปกรณ์พ่นของเหลว (aerosol valve) รวมทั้งอุปกรณ์ที่สัมผัสกับยาในระยะเวลาสั้นๆ เช่น หลอดหยด (dropping pipette) เป็นต้น

บรรจุภัณฑ์ชั้นที่สอง (Secondary Packaging Materials) หมายถึง บรรจุภัณฑ์ที่ไม่ได้สัมผัสกับยา เช่น กล่อง ฉลาก ใบกำกับการใช้ยา (leaflet) ใบแทรก ห่อชั้นนอก (over-wrap) เป็นต้น

บรรจุภัณฑ์ทำจากแก้ว (Glass Containers)

บรรจุภัณฑ์ที่ทำจากแก้วสำหรับบรรจุยานั้นสามารถจำแนกตามความทนทานต่อสารเคมี (chemical resistance) ได้เป็น 3 ชนิด

1. **แก้วชนิด 1** (Type I glass) หรือ Borosilicate glass ทนทานต่อการกัดกร่อนของน้ำ ฝน อุณหภูมิขณะหนึ่งฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำได้ดี ใช้บรรจุยาฉีดได้เกือบทุกชนิด

2. **แก้วชนิด 2** (Type II glass) หรือ Treated soda-lime glass เป็นแก้วชนิด soda-lime ที่ผิวแก้วถูกปรับสภาพเพื่อลดความเป็นด่างลง (de-alkaline) เหมาะสำหรับบรรจุยาน้ำสำหรับฉีดที่เป็นกรดและกลวง

3. **แก้วชนิด 3** (Type III glass) หรือ Soda-lime glass เป็นแก้วที่ผิวแก้วมีความเป็นด่างค่อนข้างสูง ใช้สำหรับยาฉีดที่เป็นผง (powder) และที่ไม่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย (non-aqueous preparation)

Glass Types

Type	General Description	Type of Test
I	Highly resistant, borosilicate glass	<i>Powdered Glass</i>
II	Treated soda-lime glass	<i>Water Attack</i>
III	Soda-lime glass	<i>Powdered Glass</i>

วิธีตรวจสอบชนิดของแก้ว

เภสัชตำรับทั้ง United State Pharmacopoeia (USP) และ European Pharmacopoeia (EP) รวมไปถึงมาตรฐานสากล (International Standard: ISO) กำหนดวิธีตรวจสอบวัสดุคอลลิ่งเป็นแนวทางเดียวกัน โดย USP 34 General Chapter <660> กำหนดวิธีตรวจภาชนะที่ทำจากแก้วชนิด 1 และ 3 โดยใช้ Powdered Glass Test ซึ่งเป็นการตรวจความเป็นต่างของแก้วที่ถูกบดให้เป็นเม็ดละเอียด

Test Limits for Powdered Glass Test

Type	General Description ^a	Type of Test	Limits	
			Size, ^b mL	mL of 0.020 N Acid
I	Highly resistant, borosilicate glass	<i>Powdered Glass</i>	All	1.0
III	Soda-lime glass	<i>Powdered Glass</i>	All	8.5

^a The description applies to containers of this type of glass usually available.

^b Size indicates the overflow capacity of the container.

และใช้ Water Attack (at 121°C) Test ในการตรวจสอบภาชนะที่ทำจากแก้วชนิด 2

Test Limit for Water Attack at 121°

Type	General Description ^a	Type of Test	Limits	
			Size, ^b mL	mL of 0.020 N Acid
II	Treated soda-lime glass	<i>Water Attack</i>	100 or less	0.7
			Over 100	0.2

^aThe description applies to containers of this type of glass usually available.

^bSize indicates the overflow capacity of the container.

นอกจากนี้ USP 34 General Chapter<660> ยังกำหนด Surface Glass Test สำหรับตรวจสอบความเป็นต่างของผิวแก้วตามชนิดของแก้วและขนาดบรรจุไว้ด้วย

Test Limits for Surface Glass Test

Filling Volume (mL)	Maximum Volume of 0.01M HCl per 100 mL of Test Liquid (mL)	
	Type I and II	Type III
Up to 1	2.0	20.0
Above 1 and up to 2	1.8	17.6
Above 2 and up to 5	1.3	13.2
Above 5 and up to 10	1.0	10.2
Above 10 and up to 20	0.80	8.1
Above 20 and up to 50	0.60	6.1
Above 50 and up to 100	0.40	4.8
Above 100 and up to 200	0.40	3.8
Above 200 and up to 500	0.30	2.9
Above 500	0.20	2.2

บรรจุภัณฑ์ที่ทำจากแก้วสีชา (Amber Glass Containers)

สำหรับยาฉีดที่ไวต่อแสง (light sensitive) ต้องบรรจุในหลอดยาฉีด (ampoule) หรือขวดยาฉีด (vial) ที่ผลิตจากแก้วสีชา (amber glass) USP 34 General Chapter<671> กำหนดวิธีการตรวจสอบแก้วสีชาด้วย spectrophotometer ที่ความยาวคลื่นระหว่าง 290 - 450 nm และค่าร้อยละของแสงมากที่สุดที่ยอมให้ผ่านบรรจุภัณฑ์สีชาแต่ละขนาด (Transmission, %T)



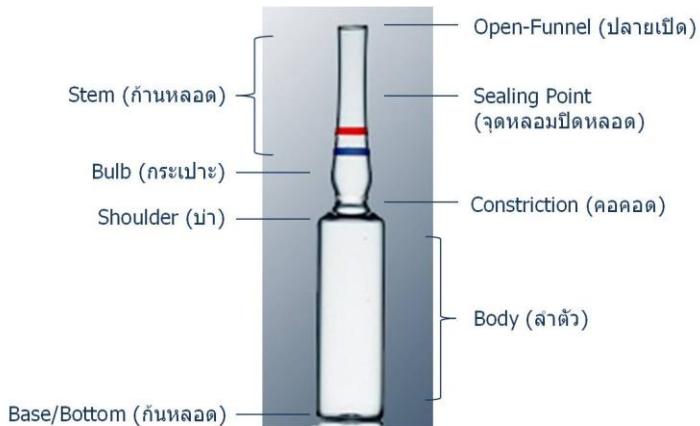
Limits Glass Types I, II and III

	Maximum Percentage of Light Transmission at Any Wavelength between 290 and 450 nm	
Nominal Size (in mL)	Flame-sealed Containers	Closure-sealed Containers
1	50	25
2	45	20
5	40	15
10	35	13
20	30	12
50	15	10

ประเภทของบรรจุภัณฑ์ที่ทำจากแก้ว

หลอดยาฉีด (Glass Ampoules for Injectables)

หลอดยาฉีดเป็นบรรจุภัณฑ์ที่ใช้สำหรับยาฉีดปริมาณน้อย ผลิตขึ้นจากหลอดแก้วชนิด 1 ที่ทำขึ้นเป็นพิเศษจากทรายควอทซ์ (quartz sand) ส่วนใหญ่ใช้กับยาฉีดปริมาตรไม่เกิน 20 มิลลิลิตร

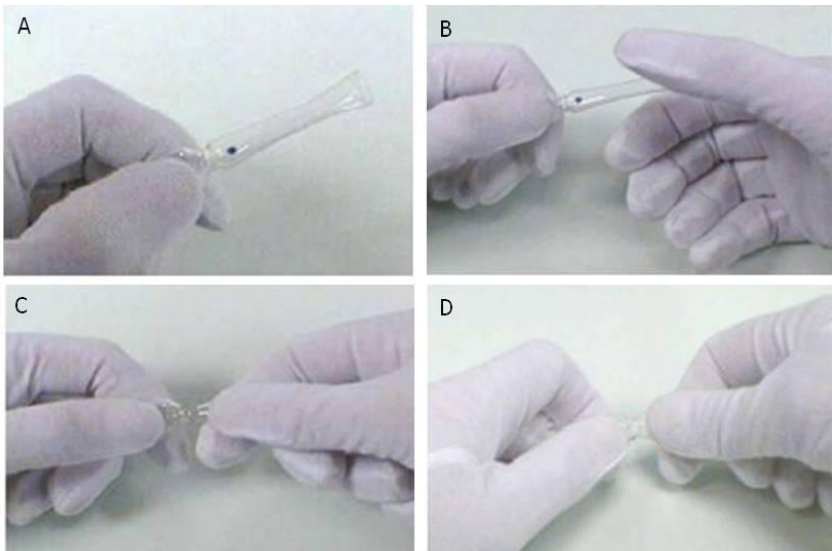


รูปแสดงส่วนประกอบต่างๆของหลอดยาฉีด

ในอดีตการหักหลอดยาฉีดเป็นเรื่องที่ยุ่งยากต้องใช้ใบเลื่อยโลหะ หรือ ใบมีดคาร์ไบด์เลื่อยบริเวณคอคอด (constriction) ให้บางลงก่อนหักด้วยมือ ปัจจุบันหลอดยาฉีดได้ผลิตขึ้นเป็น 2 แบบ คือ

1. แบบที่มีวงแหวนสีคาคค (Color break ring หรือ CBR)
2. แบบที่มีจุดแสดงตำแหน่งสำหรับหักหลอด (One point cut หรือ OPC)

หลอดยาฉีดทั้งสองแบบผ่านกรรมวิธีที่ทำให้คอคอดถูกหักได้สะดวกขึ้น การหักหลอดยาฉีดทั้งสองแบบจึงทำได้ง่าย โดยจับลำตัวหลอดด้วยมือซ้ายตรงบริเวณใกล้กับบ่าหลอด (ถ้าเป็นหลอดยาฉีดแบบ OPC ให้หันจุดบนกระเปาะเข้าหาตัวผู้ใช้) เอียงหลอดเล็กน้อย แล้วใช้มือขวาจับบริเวณก้านหลอด โดยให้นิ้วหัวแม่มือทาบอยู่เหนือกระเปาะ จากนั้นออกแรงที่มือขวาหักก้านหลอดออกจากตัวผู้ใช้ หลอดยาฉีดที่มีการกำหนดแรงที่ใช้หัก (breaking force) อย่างเหมาะสม จะไม่ทำให้เกิดรอยแตกหักของแก้วที่เป็นอันตรายต่อผู้ใช้งาน



กระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีด (Prefillable Syringes)

Prefillable syringes เป็นกระบอกฉีดยาที่ผลิตขึ้นพิเศษเพื่อบรรจุยาพร้อมสำหรับฉีด มีทั้งชนิดที่ผลิตจากแก้ว (made of glass) และผลิตจากพอลิเมอร์ (made of Cyclic Olefin Copolymer) ส่วนใหญ่จะมีเข็มฉีดยาติดมาในตำแหน่งที่พร้อมสำหรับฉีด ยาชนิดแรกที่ใช้บรรจุใน prefillable syringe คือ Heparins ผลิตโดย Sanofi และ Rhone Poulenc-Rorer ในปี ค.ศ. 1980



เนื่องจาก prefillable syringe สามารถใช้งานได้ง่าย สะดวก ลดความผิดพลาดจากการให้ยา (medication error) ปริมาณยาที่ให้ถูกต้อง แม่นยำ (accurate dose) และลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อน (contamination) ได้ดี ปัจจุบันจึงใช้กันอย่างแพร่หลายในยุโรปและสหรัฐอเมริกา สำหรับบรรจุยาเพื่อรักษาและป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (Thrombosis) ยาปฏิชีวนะ วัคซีน และยาฉีดที่ผลิตโดยกระบวนการทางเทคโนโลยีชีวภาพสำหรับรักษาโรคบางชนิด

หลอดแก้วคาร์ทริดจ์สำหรับบรรจุยาฉีด (Glass Cartridges for Injectables)

Glass cartridges เป็นหลอดแก้วบรรจุยาฉีดที่ผลิตขึ้นจากหลอดแก้วชนิด 1 เช่นเดียวกับ ampoule ใช้สำหรับบรรจุยาบางชนิด เช่น ยาชาเฉพาะที่ (local anesthetic) สำหรับงานทันตกรรม อินซูลิน (insulin) สำหรับฉีด โดยลักษณะเฉพาะของหลอดบรรจุยาฉีดชนิดนี้ คือ กั้นหลอดปิดด้วย rubber plunger เมื่อบรรจุยาเรียบร้อยแล้วจะปิดปากหลอดด้วยแผ่นยางและฝาครอบอลูมิเนียม เวลาใช้งานต้องนำคาร์ทริดจ์ไปประกอบกับอุปกรณ์พิเศษ dental cartridge syringe หรือ insulin pen เพื่อฉีดยาให้กับผู้ป่วย

SCHOTT
glass made of fire



Dental cartridge syringe



Insulin pen

ขวดแก้วสำหรับบรรจุยาฉีดปริมาณน้อย (Glass Vials for Injectables)

ขวดแก้วสำหรับบรรจุยาฉีดปริมาณน้อยจำแนกตามกรรมวิธีการผลิตได้เป็น 2 ชนิด

1. ขวดยาฉีดที่ผลิตจากแก้วหลอม (Injection Vials made of Moulded Glass)

ขวดยาฉีดที่ผลิตจากแก้วหลอมทำโดยการหลอมวัตถุดิบที่เป็นส่วนผสมของแก้วในเตาหลอม (furnace) ที่อุณหภูมิสูงกว่า 1,500 °C จากนั้นปล่อยให้แก้วที่หลอมเหลวไหลเข้าไปในแม่พิมพ์ (mould) แล้วอัดด้วยความดันขึ้นรูป (forming) เป็นขวด ขวดชนิดนี้มีทั้งแก้วชนิด 1 ชนิด 2 และชนิด 3 ตามมาตรฐาน ISO 8362-4 กำหนดมิติ รูปทรง ขนาด ความจุ และการตรวจสอบคุณภาพของขวดยาฉีดที่ผลิตจากแก้วหลอมไว้อย่างละเอียด จึงสามารถใช้เป็นแนวทางในการเลือกขวดยาฉีดที่มีขนาดความจุเหมาะสมกับการใช้งานได้ ส่วนใหญ่ผู้ผลิตและผู้จำหน่ายขวดแก้วชนิดนี้ที่เป็นมืออาชีพจะมีความเข้าใจในรายละเอียดตามข้อกำหนดของมาตรฐานนี้เป็นอย่างดี



2. ขวดยาฉีดที่ผลิตจากหลอดแก้ว (Injection Vials made of Glass Tubing)

เป็นขวดยาฉีดที่ผลิตโดยการขึ้นรูป (forming) จากหลอดแก้วที่ผลิตขึ้นเป็นพิเศษจากทรายควอทซ์ (quartz sand) เช่นเดียวกับหลอดยาฉีด เครื่องจักรที่ผลิตขวดชนิดนี้จะใช้เปลวไฟความร้อนสูงปรับเปลี่ยนรูปร่างของหลอดแก้วจนได้เป็นขวด ขวดยาฉีดชนิดนี้ส่วนใหญ่จะผลิตขึ้นจำหน่ายเฉพาะแก้วชนิด 1 เนื่องจากผนังของขวดชนิดนี้บางกว่าขวดที่ผลิตจากแก้วทำให้สามารถกระจายอุณหภูมิได้ดี จึงเหมาะสมสำหรับบรรจุยาฉีดที่ผลิตด้วยวิธีทำแห้งแบบเยือกแข็ง (lyophilized drug) มาตรฐาน ISO 8362-1 ได้กำหนดขนาดและความจุของขวดชนิดนี้ไว้ แต่ผู้ใช้สามารถกำหนดมิติของขวดได้เองตามต้องการ (tailor made) ปัจจุบันการผลิตขวดยาฉีดจากหลอดแก้วได้พัฒนามากขึ้น โดยนำหุ่นยนต์ (robot) มาใช้ร่วมกับคนในกระบวนการผลิต และมีการใช้ camera system ซึ่งควบคุมโดย computer software ในการตรวจสอบมิติ (dimension) รวมถึงข้อบกพร่อง (defect) ต่างๆ ของขวดยาฉีดทุกใบ เมื่อตรวจพบขวดที่มีลักษณะแตกต่างจากที่กำหนด เครื่องจักรจะตัดทิ้งโดยอัตโนมัติ ข้อจำกัดของขวดยาฉีดชนิดนี้คือ เครื่องจักรไม่สามารถผลิตขวดที่มีขนาดความจุเกินกว่า 50 มิลลิลิตรได้



ขวดยาฉีดที่ผลิตจาก Cyclic Olefin Copolymer (COC) ได้ถูกนำมาใช้แทนขวดแก้ว สำหรับบรรจุยาฉีดจำพวก โปรตีนบางชนิดที่มีแนวโน้มในการจับหรือเกาะ (binding) ที่บริเวณผิวของแก้ว ขวดยาฉีด ที่ผลิตจาก COC มีลักษณะใสเหมือน แก้ว แต่มีน้ำหนักเบา ไม่แตกง่าย (breakage resistance) และ ทนต่อความร้อนและ สารเคมีได้ดี



ขวดแก้วสำหรับบรรจุยาฉีดปริมาณมาก (Infusion Glass Bottles)

ขวดแก้วสำหรับบรรจุยาฉีดที่มีปริมาณมากนั้นมีขนาดตั้งแต่ 50 - 1000 มิลลิลิตร ผลิตเฉพาะแก้วชนิด 1 และชนิด 2 เท่านั้น ตามรายละเอียด และคุณสมบัติที่กำหนดไว้ในมาตรฐาน ISO 8536-1 แต่ปัจจุบันปริมาณ การใช้ขวดแก้วชนิดนี้ลดลง เนื่องจากผู้ผลิตยาหันไปใช้ภาชนะที่ทำด้วย พลาสติกแทน ทั้งขวด polyethylene (PE), ขวด polypropylene (PP), ถัง polyvinyl chloride (PVC) รวมถึงถุงที่เป็นส่วนประกอบของ polyethylene (PE) กับ polypropylene (PP) ซ้อนกันหลายชั้น ผู้ผลิตยาใน ประเทศมีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนมาใช้ขวดพลาสติกชนิด polypropylene (PP) กันมากขึ้น เนื่องจากสามารถทนอุณหภูมิในการนิ่งฆ่าเชื้อได้ดีกว่า ขวด polyethylene (PE)

Thermal Shock

เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิของแก้วอย่างฉับพลัน แก้วมีสัมประสิทธิ์การขยายตัวเนื่องจากความร้อน (Thermal Expansion Coefficient) สูง ดังนั้นเมื่อขวดแก้วได้รับการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิอย่างฉับพลัน ขวดแก้วจะร้าวหรือแตกได้ ตามมาตรฐาน ISO 7459: Glass Containers-Thermal Shock Resistance/Endurance กำหนดอุณหภูมิที่แตกต่างอย่างฉับพลันสำหรับทดสอบแก้วแต่ละชนิด

Soda-lime glass	42 °C
Borosilicate glass	60 °C

ขวดยาฉีดจัดเป็น primary packaging material เนื่องจากสัมผัสกับยาโดยตรง (direct contact) ผู้ผลิตขวดยาที่ได้รับรองมาตรฐาน ISO 15378 จะบรรจุที่ห้องขวดยาฉีดในห้อง Cleanroom class 100,000 (ISO 8) ก่อนส่งมอบให้ผู้ผลิตยาเพื่อลดโอกาสการปนเปื้อนให้น้อยที่สุด

จุกยางสำหรับยาฉีด (Rubber Closures for Injections)

ในปัจจุบันจุกยางที่ใช้สำหรับยาฉีดเกือบทั้งหมดผลิตจากยางสังเคราะห์ bromobutyl และ chlorobutyl rubber (หรือเรียกรวมว่า halobutyl rubber) ซึ่งเป็นผลพลอยได้จากการกลั่นปิโตรเลียม ในทางเภสัชกรรมมีการนำยางชนิดนี้มาใช้อย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะกับยาฉีดปราศจากเชื้อ เนื่องจากมีคุณสมบัติที่ดีเด่นหลายประการ

1. ป้องกันการซึมผ่านของก๊าซและไอน้ำได้ดีมาก (very good impermeability to gases and steam)
2. ทนทานต่อกรดและด่างได้ดี (good resistance to acids and bases)
3. ทนทานต่อความร้อนได้ดี (good heat resistance)
4. ทนทานต่อการถูกออกซิไดซ์ได้ดี (good resistance to oxidization)
5. ให้ความยืดหยุ่นดีที่อุณหภูมิต่ำ (good flexibility at low temperature)



จุกยางสำหรับยาฉีดมีส่วนผสมของสารเคมีอยู่หลายชนิด อาทิเช่น ยางที่เป็นโครงสร้างพื้นฐาน (base elastomer) ซึ่งเป็นตัวกำหนดคุณสมบัติหลักของจุกยาง สารที่ช่วยทำให้โครงสร้างของยางอึดตัว (curing/vulcanizing agent) สารที่ใช้เพิ่มหรือลดความแข็งของจุกยาง (filler) รวมทั้งสารให้สี (pigment) ด้วย

จุกยางที่ผลิตจากวัตถุดิบที่ไม่ได้มาตรฐานสำหรับใช้กับยาฉีด สารเคมีที่เป็นส่วนผสมสามารถหลุด (leach) ออกจากจุกยางมาปนเปื้อนกับยาฉีดในขั้นตอนการผลิตหรือขณะเก็บรักษาได้

นอกจากนั้นส่วนผสมที่ไม่ลงตัวในจุกยางบางสูตร (rubber formula) ก็มีแนวโน้มทำให้เกิดผง (endogenous particles) และเศษชิ้นส่วนยาง (rubber fragments) หลุดออกมาจากจุกยางขณะแทงด้วยเข็มฉีดยา (injection needle) หรือเข็มพลาสติกของชุดให้สารละลายยา (infusion spike) ได้ ดังนั้นจึงเป็นความรับผิดชอบร่วมกันของผู้ผลิตจุกยางและผู้ผลิตยาฉีดที่จะต้องตรวจสอบคุณสมบัติของจุกยางสำหรับยาฉีดอย่างเข้มงวด เพื่อให้เกิดความปลอดภัยต่อผู้ป่วยที่ใช้ยา



เมื่อจกยงสำหรับยาฉีดมีผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย เกสซ์ตำรับ (pharmacopoeia) จึงกำหนดวิธีการตรวจสอบจกยงไว้อย่างละเอียด โดย USP 34 กำหนดการตรวจสอบจกยงสำหรับยาฉีดไว้ใน General Chapter<381>: Elastomeric Closures for Injectables

1. Biological Tests กำหนดให้นำน้ำเกลือสกัดของยางที่ใช้ผลิตจกยงนั้น ต้องไม่ปล่อยสารพิษที่เป็นอันตรายต่อสิ่งมีชีวิต เมื่อตรวจสอบตามวิธีที่แสดงไว้ใน

- In Vitro Test ตาม USP 34 General Chapter<87>
- In Vivo Test ตาม USP 34 General Chapter<88> ซึ่งประกอบด้วย Systemic Injection Test และ Intracutaneous Test

2. Physicochemical Tests เป็นการตรวจสอบสารเคมีที่เป็นส่วนประกอบของจกยงที่อาจหลุดออกมาในขณะการนึ่งฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำ (autoclave) ในหัวข้อ

- Appearance of Solution (turbidity/Opaescence and Color)
- Acidity or Alkalinity
- Absorbance
- Reducing Substances
- Heavy Metals
- Extractable Zinc
- Ammonium
- Volatile Sulfides

ผลการวิเคราะห์หาสารเคมีดังกล่าวต้องมีปริมาณไม่เกินที่กำหนดไว้ใน General Chapter<381>

3. Functionality Tests ประกอบด้วย

- Penetrability Test
- Fragmentation Test
- Self-Sealing Capacity Test

Fragmentation Test นับว่าเป็นสิ่งสำคัญเพราะเศษชิ้นส่วนของยางที่เกิดจากการแทงด้วยเข็มฉีดยาหรือ spike นั้น หากเข้าสู่ร่างกายจะส่งผลร้ายแรงต่อผู้ป่วย โดยเฉพาะการให้สารละลายยาเข้าทางเส้นโลหิตดำ (intravenous) เนื่องจากเศษชิ้นส่วนของยางที่เกิดจากการแทงด้วย spike มักมีขนาดใหญ่กว่าเศษชิ้นส่วนของยางที่เกิดจากการแทงด้วยเข็มฉีดยา ประกอบกับชุดให้น้ำเกลือ (infusion set) ส่วนใหญ่ที่จำหน่ายในประเทศไทยไม่มีแผ่นกรอง (filter) เพื่อกันเศษชิ้นส่วนของยางที่หลุดออกมา

การตรวจสอบ fragmentation สำหรับยาฉีดปริมาตรน้อย (small volume parenteral) แตกต่างจากการตรวจสอบ fragmentation สำหรับยาฉีดปริมาตรมาก (large volume parenteral)

1. สำหรับยาฉีดปริมาตรน้อย เกสซ์ดาร์บีและมาตรฐาน ISO 8362-2: Closures for Injection Vials กำหนดให้ตรวจสอบโดยใช้ขวดยาฉีดขนาดเล็กที่เรียกว่า vial และเข็มฉีดยาขนาดเล็กที่เรียกว่า hypodermic needle ที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางภายนอก 0.8 มิลลิเมตร (เทียบเท่าเข็มฉีดยาเบอร์ 21) ในการแทงจุกยางเพื่อตรวจหาเศษชิ้นส่วนของยางในห้องปฏิบัติการ

สาเหตุการเกิด fragment ในยาฉีดปริมาตรน้อยอาจมาจากสูตรของยาง กระบวนการเตรียมจุกยางก่อนบรรจุยา เทคนิคการแทงเข็ม ความคมของเข็ม ปริมาณสารหล่อลื่นบนเข็ม ตลอดจนการใช้เข็มฉีดยาขนาดใหญ่ซ้ำกันหลายครั้งในการดูดน้ำกลั่นสำหรับฉีดจากขวดที่บรรจุแบบ multi-dose

2. สำหรับยาฉีดปริมาตรมากที่ต้องใช้ร่วมกับ infusion set ในการให้สารละลายยากับผู้ป่วย ถึงแม้ไม่มีวิธีตรวจสอบกำหนดไว้ในเกสซ์ดาร์บี แต่มาตรฐาน ISO 8536-2: Closures for Infusion Bottles กำหนดวิธีตรวจสอบไว้ใกล้เคียงกับการใช้งานจริง โดยใช้ spike แทงจุกยางที่ปิดอยู่บนขวด infusion ที่บรรจุน้ำกลั่นและผ่านการนิ่งฆ่าเชื้อมาแล้วเหมือนผลิตภัณฑ์ยาจริง จากการสุ่มตรวจผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในปัจจุบันตามวิธีดังกล่าวในเดือนมิถุนายน 2554 พบว่าผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดไว้ใน ISO 8536-2 แต่มีผลิตภัณฑ์จากผู้ผลิตรายหนึ่งมีจำนวนเศษชิ้นส่วนของยางที่เกิดจากการแทงด้วย spike มากกว่ารายอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ

สาเหตุการเกิด fragment อาจมาจากสูตรของยาง ปริมาณสารหล่อลื่น บนจุกยางและ spike รูปทรงของ spike และของบรรจุภัณฑ์ รวมทั้งเทคนิคการแทง spike

จุกยางสำหรับยาฉีดไม่ว่าประกอบอยู่ในบรรจุภัณฑ์ลักษณะเช่นไร หากได้สัมผัสกับยาโดยตรง (direct contact) ทั้งในขณะที่เก็บรักษา (storage) หรือขณะให้กับผู้ป่วย (administration) จัดเป็น primary packaging material ตามคำจำกัดความตามมาตรฐาน ISO 15378

จุกยางสำหรับยาฉีดที่ผลิตโดยผู้ผลิตที่ได้รับรองมาตรฐาน ISO 15378 จะผ่านกระบวนการผลิตด้วยเครื่องมือทันสมัย โดยพนักงานที่ผ่านการอบรมเกี่ยวกับหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต (GMP) ภายในสภาพแวดล้อมที่ควบคุมด้านความสะอาดอย่างเข้มงวดเพื่อป้องกันการปนเปื้อนจากภายนอก ในขั้นตอนสุดท้ายจุกยางจะถูกล้างทำความสะอาดด้วยน้ำกลั่นสำหรับฉีด (water for injection) จากนั้นทำให้แห้งและบรรจุลงถุงภายในห้อง Cleanroom class 100 (ISO 5) เพื่อให้ผู้ผลิตยาฉีดสามารถนำจุกยางไปใช้ได้โดยไม่ต้องเป็นกังวลเรื่องการปนเปื้อนจากจุกยาง

การบรรจุจุกยางในห้อง Cleanroom Class 100 (ISO 5)



สาระสำคัญของ ISO 15378 คือ การรวมมาตรฐาน ISO 9001 กับ GMP สำหรับ primary packaging material for medicinal products เข้าด้วยกัน โดยนำหลักการและข้อกำหนดของ GMP สำหรับการบริหารจัดการคุณภาพมาใช้ในกระบวนการผลิตและควบคุมคุณภาพของ primary packaging material สำหรับผลิตภัณฑ์ยา ทั้งนี้เพื่อให้เกิดความปลอดภัยต่อผู้ป่วยที่ใช้ยานั้นๆ ข้อกำหนดในมาตรฐาน ISO 15378 จะช่วยยกระดับคุณภาพโดยรวมของผู้ผลิต primary packaging material ขึ้นมาให้ใกล้เคียงกับผู้ผลิตยาที่จำเป็นต้องใช้หลักเกณฑ์ GMP ในการผลิตยาอย่างเคร่งครัด ประโยชน์ที่เห็นได้ชัดเจนจากการที่ผู้ผลิตยาเลือกใช้ primary packaging material จากผู้ผลิตที่ได้รับรองมาตรฐาน ISO 15378 คือ ลดความเสี่ยงจากปัญหาด้านคุณภาพที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อผู้ผลิตยาเองและเพิ่มความปลอดภัยให้แก่ผู้ป่วยที่ใช้ยาในเวลาเดียวกัน

สภาพแวดล้อมการผลิต ampoules และ vials ตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต



Ampoule Machines



Packaging area



Vial Machines



Laboratory of Inspection and Chemical Analysis

เอกสารอ้างอิง

- The United State Pharmacopoeia 34
- European Pharmacopoeia 5.0
- Schott Technology Magazine, "Solutions", 2009 - 2011
- West, "Technical Support Bulletins", 2009 - 2011
- International Standard (ISO)
 - ISO 7459: Glass Containers - Thermal Shock Resistance and Thermal Shock Endurance
 - ISO 8362-1: Injection Vials made of Glass Tubing
 - ISO 8362-2: Closures for Injection Vials
 - ISO 8362-4: Injection Vials made of Moulded Glass
 - ISO 8536-1: Infusion Glass Bottles
 - ISO 15378: Primary packaging materials for medicinal products - Particular requirements for the application of ISO 9001:2000, with reference to Good Manufacturing Practice (GMP)
-

**“Quality of Injectables starts with
Quality of Primary Packaging Materials”**

BIOMED

BIOMED CO., LTD.
SITHALIN BUILDING, 1ST – 3RD FL.
600/126 SATHUPRADIT RD., BANGPONGPANG
YANNAWA, BANGKOK 10120
T: +66 2294 2060
F: +66 2294 1059
WWW.BIOMED.CO.TH



บริษัท ไบโอมัด จำกัด
อาคารดิษธาลิน ชั้น 1-3
600/126 ถนนสาธุประดิษฐ์ แขวงบางโพงพาง
เขตยานนาวา กทม. 10120
T: +66 2294 2060
F: +66 2294 1059
WWW.BIOMED.CO.TH