

The Harmonization of USP<381> and Ph. Eur. 3.2.9 Elastomeric/Rubber Closures for Injections



The Harmonization of USP <381> and Ph. Eur. 3.2.9

1. Background

West ได้ผลิตและจำหน่ายจุกยางสำหรับยาฉีดให้แก่ตลาดเวชภัณฑ์มาเป็นเวลานานกว่า 85 ปีแล้ว สูตรยางของ **West** ได้รับการพัฒนาและผลิตขึ้นโดยฐานการผลิตของ **West** ที่มีอยู่ทั่วโลก ตามวิธีปฏิบัติแบบดั้งเดิมสูตรยางจะถูกพัฒนาขึ้นให้ตรงกับความต้องการของตลาดแต่ละกลุ่ม ปัจจุบันสูตรยางใหม่ๆหลายสูตรของ **West** ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อให้ใช้ได้ทุกตลาดทั่วโลก ซึ่งมาตรฐานที่นำมาใช้ถูกกำหนดขึ้นโดย United States Pharmacopeia (USP) ตามที่ระบุไว้ใน General Chapter<381> *Elastomeric Closures for Injection* ในอดีต USP <381> ไม่ได้ระบุเกณฑ์กำหนด (criteria) ที่ยอมรับได้ของคุณสมบัติทางด้าน physicochemical ไว้ อย่างไรก็ตาม USP จึงได้ทำการแก้ไขปรับปรุง General Chapter<381> นี้เพื่อให้เป็นแนวทางที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้นในการพิจารณาเลือกใช้จุกยาง ผลจากความพยายามในการแก้ไขปรับปรุง USP<381> นี้เอง ทำให้ General Chapter<381> มีความสอดคล้อง (harmonized) กันกับ European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), Chapter 3.2.9 *Rubber Closures for Containers for Aqueous Parenteral Preparations, for Powders and for Freeze-Dried Powders*. โดย USP<381> ที่ผ่านการแก้ไขปรับปรุงแล้วนี้ได้เริ่มใช้ตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม ค.ศ 2009

West ได้ทำการตรวจสอบสูตรยางทุกสูตรตามการแก้ไขปรับปรุงของ USP<381> ท่านควรต้องทราบว่าสูตรยางที่ท่านใช้อยู่มีคุณสมบัติสอดคล้องกับข้อกำหนดใหม่หรือไม่ โดยติดต่อกับ **West** Technical Customer Support Representative หรือตัวแทนจำหน่ายในประเทศของท่าน

สูตรยางที่มีคุณสมบัติไม่สอดคล้องกับข้อกำหนดใหม่นี้ คือ สูตรยางดั้งเดิมยุคแรกๆ ที่ใช้กันมาหลายปีและประสบความสำเร็จอย่างมาก แต่เป็นเรื่องน่าเสียดายอย่างยิ่งที่ USP ฉบับใหม่นี้ไม่ได้มีบทบัญญัติยินยอมให้ใช้สูตรยางที่ไม่สอดคล้องกับมาตรฐานใหม่สำหรับยาฉีดที่สัมผัสกับจุกยางเป็นระยะเวลาอีกต่อไป

2. Comparison of Compendia

ตารางต่อไปนี้แสดงการเปรียบเทียบวิธีการทดสอบอย่างย่อๆ ตาม Ph. Eur. และ USP ฉบับแก้ไขปรับปรุงแล้ว โดย **West** ได้เลือกใช้ **combined protocol** สำหรับทำการทดสอบตามที่แสดงไว้ในคอลัมน์ที่ 3 เพื่อให้สามารถครอบคลุมการวิเคราะห์สูตรยาได้มากที่สุด

Table 1: Comparison of Compendia Tests		
Ph. Eur. 3.2.9	USP <381> Revised	West Combined Protocol
Biological	Biological	Biological
X	USP<87>	USP<87>
X	USP<88>	USP<88>
Physicochemical	Physicochemical	Physicochemical
Appearance (Opalescence and Color)	Turbidity and Color	Appearance (Opalescence and Color)
Acidity or Alkalinity	Acidity or Alkalinity	Acidity or Alkalinity
Absorbance	Absorbance	Absorbance
Reducing Substances	Reducing Substances	Reducing Substances
Ammonium	Ammonium	Ammonium
Extractable Zinc	Extractable Zinc	Extractable Zinc
Extractable Heavy Metals	Heavy Metals	Extractable Heavy Metals
Residue on Evaporation	X	Residue on Evaporation
Volatile Sulphides	Volatile Sulphides	Volatile Sulphides
Physical	Physical	Physical
Penetrability	Penetrability	Penetrability
Fragmentation	Fragmentation	Fragmentation
Self-Sealing	Self-Sealing Capacity	Self-Sealing

West combined protocol ที่ใช้ตรวจสอบจุกยางสำหรับยาฉีดสามารถตอบสนองได้ทั้งตามข้อกำหนดของ Ph. Eur. และ USP ซึ่งทั้ง Ph. Eur. และ USP ใน chapter นี้มีความใกล้เคียงกันมาก อย่างไรก็ตามในหัวข้อที่มีความแตกต่างกันนั้น **West** ได้ใช้การทดสอบตามวิธีใน Ph. Eur. ด้วยเหตุผลดังต่อไปนี้

Residue on Evaporation Test – USP ฉบับใหม่ไม่ได้กำหนดให้มีการทดสอบนี้ อย่างไรก็ตาม **West** ได้นำมารวมไว้ใน **combined protocol** เพื่อให้เข้าได้กับทั้งสอง compendia

Opalescence, Acidity or Alkalinity, Extractable Zinc Tests – USP กำหนดให้หักลบค่า blank แต่ Ph. Eur. ไม่ได้กำหนด อย่างไรก็ตาม ค่า blank สำหรับการทดสอบเหล่านี้เล็กน้อยมาก การหักลบค่า blank ออกไปจึงไม่มีนัยสำคัญต่อผลการทดสอบ ดังนั้น **West combined protocol** จะใช้วิธีการทดสอบตาม Ph. Eur. และจะไม่หักลบค่า blank เพื่อแสดงให้เห็นผลลัพธ์ในกรณีที่แย่ที่สุด (worst case scenario)

Heavy Metals Test – **West combined protocol** ใช้วิธีการทดสอบตาม Ph. Eur. 2.4.8 Heavy Metals Method (Limit Test A) ด้วยเหตุผลดังต่อไปนี้

- วิธีการตาม USP ระบุให้ใช้ปริมาตรสารละลายแตกต่างจาก Ph. Eur. อย่างไรก็ตาม ปริมาตรของสารละลายเหล่านี้ก็ไม่มีผลกระทบต่อผลการทดสอบ
- Ph. Eur. Limit Test A ซึ่งเทียบเท่ากับ Method I ของ USP สามารถใช้ได้ในทุกกรณีเมื่อทำการทดสอบสารสกัดจากจุกยาง
- จากผลการทดสอบในอดีต น้ำสกัดจากตัวอย่างจุกยางจะใสและไม่มีสี Limit Test A ตาม Ph. Eur. ก็เพียงพอสำหรับการตรวจสอบสารละลายเหล่านี้
- บทความที่ถูกตีพิมพ์ขึ้นโดย Pharmacopeial Forum, Vol. 34(2) [Mar.-Apr. 2008] ได้กล่าวถึงเหตุผลที่ไม่มีข้อกำหนดมาตรฐานการตรวจสอบ Heavy Metals ของ USP ให้สอดคล้องกับวิธีของ Ph. Eur. ว่าเป็นความพยายามที่ไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ใดๆ นอกจากนี้บทความนี้ยังนำเสนอข้อมูลที่แสดงว่าทั้งสองวิธีการให้ผลการทดสอบใกล้เคียงกัน

3. Requirements of the New USP

ในการทดสอบจุกยางตาม USP<381> *Elastomeric Closures for Injection* ได้จำแนกจุกยางเป็น 2 ประเภท คือ Type I และ Type II ตารางด้านล่างแสดงข้อกำหนดสำหรับจุกยางทั้ง Type I และ Type II

Table 2: Combined Protocol Requirements for Type I and II			
West Combined Protocol	USP Type I Requirements	USP Type II Requirements	Requirements are the same for Type I & II
Biological			
USP<87> Elution Cytotoxicity	Not greater than Grade 2 (mildly reactive)	Not greater than Grade 2 (mildly reactive)	Yes
USP<88> Acute Systemic Toxicity	No animals treated with sample extract show biological activity greater than animals treated with the blank	No animals treated with sample extract show biological activity greater than animals treated with the blank	Yes
USP<88> Intracutaneous Reactivity Toxicity	Difference between sample and blank mean score is 1.0 or less	Difference between sample and blank mean score is 1.0 or less	Yes
Chemical			
Appearance: Opalescence	Visual: No more opalescent than Suspension B	Visual: No more opalescent than Suspension C	No
	Instr: No more than 6 NTU	Instr: No more than 18 NTU	
Appearance: Color	Visual: Not more intense than Color Standard	Visual: Not more intense than Color Standard	Yes
Acidity or Alkalinity	Not more than 0.3 mL of 0.01N Sodium Hydroxide produces a blue color, OR not more than 0.8 mL of 0.01N hydrochloric acid produces a yellow color, OR no titration required	Not more than 0.3 mL of 0.01N Sodium Hydroxide produces a blue color, OR not more than 0.8 mL of 0.01N hydrochloric acid produces a yellow color, OR no titration required	Yes
Absorbance	Does not exceed 0.2	Does not exceed 4.0	No
Reducing Substances	Not greater than 3.0 mL	Not greater than 7.0 mL	No
Ammonium	No darker than the ammonium standard solution	No darker than the ammonium standard solution	Yes
Extractable Zinc	Contains not more than 5 ppm extractable zinc	Contains not more than 5 ppm extractable zinc	Yes
Extractable Heavy Metals	Contains not more than 2 ppm of heavy metals as lead	Contains not more than 2 ppm of heavy metals as lead	Yes
Residue on Evaporation	Not more than 2.0 mg	Not more than 4.0 mg	No
Volatile Sulphides	Not more intense than control	Not more intense than control	Yes
Physical			
Penetrability	No greater than 10N, accuracy +/- 0.25N	No greater than 10N, accuracy +/- 0.25N	Yes
Fragmentation	No more than 5 fragments	No more than 5 fragments	Yes
Self-Sealing	None contain any trace of blue solution	None contain any trace of blue solution	Yes

4. Type I versus Type II Closures

Type I closure - จุกยางต้องมีคุณสมบัติตามข้อกำหนดสำหรับ Type I โดยจุกยาง Type I ตามคำนิยามของ USP หมายถึง จุกยางที่ใช้สำหรับยาที่ไม่นำเป็นตัวทำละลาย (aqueous preparation)

Type II closure - จุกยางต้องมีคุณสมบัติตามข้อกำหนดสำหรับ Type II โดยจุกยาง Type II ตามคำนิยามของ USP หมายถึง จุกยางที่ใช้สำหรับยาที่ไม่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย (non-aqueous preparation) และเป็นจุกยางที่มีคุณสมบัติเหมาะสมสำหรับใช้กับยานางชนิดเท่านั้น จุกยางชนิดนี้อาจไม่ผ่านตามข้อกำหนดทั้งหมดของ Type I เนื่องจากคุณสมบัติทางกายภาพ (physical configuration) หรือวัสดุโครงสร้าง (material of construction) หรือทั้งสองอย่าง จุกยาง Type II มีข้อกำหนดสำหรับการทดสอบ turbidity, absorbance, reducing substances และ residue on evaporation เข้มงวดน้อยกว่า Type I สำหรับการทดสอบอื่นๆ จุกยางทั้ง Type I และ Type II มีข้อกำหนดเหมือนกัน

5. Which Closure Type is the Right Choice for Your Application?

สำหรับยาที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลายต้องใช้จุกยาง Type I เท่านั้น

สำหรับยาที่ไม่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย สามารถใช้ได้ทั้ง Type I และ Type II แต่อย่างน้อยจุกยางต้องผ่านข้อกำหนดของ Type II

ถ้าจุกยางไม่ผ่านข้อกำหนดของ Type II แสดงว่าไม่เข้ามาตรฐานและไม่ควรนำมาใช้สำหรับการเก็บรักษายาเป็นระยะเวลาสั้นๆ

ถ้ายานั้นมีตัวทำละลายที่เป็นของผสมระหว่าง aqueous และ non-aqueous ควรติดต่อ USP เพื่อขอความช่วยเหลือในการตัดสินใจเลือกชนิดของจุกยางที่เหมาะสมกับการใช้งานนั้นมากที่สุด ซึ่งคำถามที่จะส่ง

ไป USP อาจส่งได้โดยตรงถึง Desmond Hunt, M.S. PhD, Scientist, USP PPI EC Technical Liaison, USP Department of Standards Development, dgh@usp.org, Telephone: 301.816.8341, Facsimile: 301.816.8373

6. Testing Responsibility

ทั้งผู้ผลิตจุกยาง (ผู้จำหน่าย) และผู้ใช้จุกยางต่างมีความรับผิดชอบที่จะต้องพิสูจน์ว่าจุกยางผ่านตามข้อกำหนดต่างๆที่ใช้อยู่ USP ระบุว่าจุกยางต้องถูกทดสอบทั้งก่อนและหลังกระบวนการทั้งหมดเพื่อให้มั่นใจว่าจุกยางผ่านตามข้อกำหนด แต่ไม่ได้กำหนดความถี่ในการทดสอบจุกยางไว้

สำหรับข้อตกลงด้านล่างนี้เป็นการกำหนดลำดับการทดสอบทั้งหมดซึ่งรวม Biological, Chemical และ Functional Test

Siliconized or Unsiliconized Closures – ผู้ผลิตและผู้ใช้ต้องพิสูจน์ให้เห็นว่าจุกยางผ่านตามข้อกำหนดทุกข้อ การทดสอบอาจจะทำโดยการใช้จุกยางที่เคลือบซิลิโคนหรือไม่เคลือบซิลิโคนก็ได้

Closures with Lubricious Coating – ผู้ผลิตและผู้ใช้ต้องพิสูจน์ให้เห็นว่าจุกยางผ่านตามข้อกำหนดทุกข้อ การทดสอบต้องทำโดยการใช้จุกยางที่เคลือบ (coated) มาแล้ว

Lubricious Coating – การเคลือบที่ไม่ใช่ทั้ง silicone coating หรือ barrier coating หรือ film เช่น Oxiglaze[®], Purcoat[®], TrakStar[®] and B2-Coating

Closures with Barrier Coating - ผู้ผลิตและผู้ใช้ต้องพิสูจน์ให้เห็นว่า จุกยางผ่านตามข้อกำหนดทุกข้อ การทดสอบจะต้องทำกับจุกยางที่เคลือบ (coat/laminate) แล้ว

Barrier Coating – คือ การทำให้เกิดชั้นกั้น (barrier) ระหว่างจุกยางกับยา เช่น FluroTec[®] และ Teflon[®]

NOTE: ผู้ผลิตต้องรับผิดชอบในการพิสูจน์ว่าจุกยางที่ยังไม่เคลือบ (uncoated/unlaminated) ผ่านตามข้อกำหนดทางเคมี

NOTE: สำหรับการทดสอบทางชีววิทยา ทั้งผู้ผลิตและผู้ใช้ต่างมีอำนาจในการตัดสินใจที่จะทำการทดสอบกับจุกยางที่เคลือบ (coated/ laminated) แล้ว หรือทำการทดสอบกับจุกยางที่ยังไม่ผ่านการเคลือบ (uncoated/unlaminated) และทดสอบสารที่ใช้เคลือบ โดยรายงานผลการทดสอบแยกแต่ละรายการ

7. West Product Offering

West จัดส่งจุกยางให้กับอุตสาหกรรมยาด้วยรูปแบบการบรรจุที่หลากหลาย ทั้งแบบ bulk (Standard Washed Product), Enhanced Performance Product (EPP/packed in Clean PE bag) และ Enhanced Performance Product, Ready-to-Sterilize (EPP RS/packed in Sterilizable bag) โดยทุกรูปแบบการบรรจุจะจัดส่งมาพร้อมกับเอกสาร Formulation Characteristics ที่แสดงข้อมูลของจุกยางนั้นๆ และใบรับรองผลิตภัณฑ์ (product certificate)

ผลิตภัณฑ์ของ **West** จำหน่ายตามหลักการพื้นฐานบนความรับผิดชอบของลูกค้าที่จะต้องประเมินและทดสอบผลิตภัณฑ์ของ **West** เพื่อให้ได้ข้อสรุปด้านความคงตัว (compatibility) ของจุกยางกับวัสดุอื่นๆ และเหมาะสำหรับการใช้ตามวัตถุประสงค์

สิ่งพิมพ์ทางด้านเทคนิคฉบับนี้จัดทำขึ้น
เมื่อวันที่ 13 กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2009
และใช้แทนเอกสารเรื่องเดียวกันที่ออกมาก่อนหน้านี้

Contact West's Technical Customer Support
TCS.Americas@westpharma.com
+1 800-231-3000
TCS.Europe-AsiaPacific@westpharma.com
+49 (2403) 7960

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

BIOMED

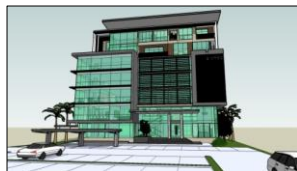
BIOMED CO., LTD.

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 ไบโอมेट จำกัด

อาคารดิษธาลิน ชั้น 1-3

**600/126 ถนนสาธุประดิษฐ์ แขวงบางโพงพาง
เขตยานนาวา กทม. 10120**

T: +66 2294 2060

F: +66 2294 1059

WWW.BIOMED.CO.TH