

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к контейнеру, содержащему жидкую фармацевтическую композицию, предназначенную для инъекций и содержащую белок в качестве активного ингредиента.

#### **Предпосылки создания изобретения**

Лекарственные средства для инъекции не всегда поступают от изготовителя в готовой к употреблению форме. Поэтому многие инъекционные растворы необходимо готовить перед введением.

Процесс приготовления может быть прямым, например простое растворение, или усложненным, например с привлечением сложных расчетов или ряда манипуляций. Существует риск ошибки в расчетах или во время необходимых манипуляций, а также риск контаминации микробами и механическими частицами. На степень совокупного риска могут влиять природа лекарственного средства и клиническое состояние больного.

Риск контаминации повышается, когда при приготовлении инъекционных растворов в окружающей среде отсутствует должная защита. За последние 30 лет исследования по внутривенным лекарственным средствам, приготовленным вблизи больного, показали, что уровень частоты контаминации варьирует в пределах от 2 до 15% (в среднем, 8%). Хотя большая часть контаминации не приводит к сепсису, невозможно предсказать природу загрязняющего организма. Поэтому нельзя не принимать во внимание риск серьезного сепсиса, особенно если больной подвержен иммунной недостаточности или если инъекционный раствор способствует бактериальному росту.

По этой причине существует повышенная потребность в жидких фармацевтических композициях в готовой для употребления форме, т.е. готовых для инъекции. Фармацевтические композиции такого рода обычно продаются в приемлемых стерильных контейнерах, таких как пузырьки, предварительно наполненные шприцы, ампулы, мелкие флаконы, пробирки или картриджи для автоинъекторов.

Получению жидких белковых составов для фармацевтических композиций в готовой к употреблению форме обычно препятствует низкая стабильность белка. Действительно, известно, что белки в очищенной форме весьма чувствительны к деградации, даже при нормальном уровне воздействия атмосферных факторов. Такая особенность становится еще более очевидной для белков, полученных с помощью методов рекомбинации ДНК.

Проблема стабильности особенно ощутима для составов интерферона- $\beta$ , которые не содержат сывороточного альбумина человека (САЧ) в качестве стабилизирующего агента. В настоящее время составы без САЧ являются предпочтительными, поскольку САЧ обладает двумя основными недостатками: первый связан с его экстракцией из крови человека и, следовательно, возможностью передачи инфекции, второй относится к его высокой стоимости из-за его низкой доступности.

Кроме того, жидкие фармацевтические композиции могут предназначаться для применения в виде одной дозы или многих доз. В частности, при приготовлении продукта, содержащего много доз, может возникнуть необходимость добавления некоторых дополнительных эксципиентов, таких как консерванты или бактериостатические агенты, чтобы предотвратить микробную контаминацию после открытия или прокалывания иглой контейнера для повторных введений из того же контейнера.

Хотя по указанной выше причине применение таких бактериостатических агентов является необходимым, оно оказывает отрицательный эффект на стабильность белков. Вследствие этого, количество бактериостатических агентов, которые используются в многодозовом белковом составе, должно быть очень низким. В этом случае, помимо того, что нет полной гарантии отсутствия контаминации, белки являются нестабильными для предназначенного применения.

Чтобы лучше понять проблему стабильности белков в составах для многодозового продукта, следует подчеркнуть значение, которое имеют многодозовые продукты на современном фармацевтическом рынке. В действительности, в большинстве случаев при лечении требуется очень частое введение путем инъекции жидких фармацевтических белковых составов. Например, жидкие составы интерферона-бета для лечения рассеянного склероза необходимо вводить либо ежедневно, либо до 1 раза в неделю в зависимости от того, какой вид интерферона-бета используется, а также от того, какой способ инъекции применяется - внутримышечный или подкожный.

Из-за такого частого применения составов в последние годы жидкие фармацевтические белковые составы стали готовить в виде многодозовых составов в контейнерах, которые больные также могут использовать с применением устройства для инъекций. Очевидно, что многодозовые составы облегчают жизнь больного.

Таким образом, ощущалась необходимость подбора специфических условий для получения готовой для инъекции жидкой белковой фармацевтической композиции, имеющей повышенную стабильность и пригодной как для однократного, так и для многократного применения.

#### **Описание изобретения**

Удивительно и неожиданно были обнаружены контейнеры, пригодные для разрешения изложенной выше технической проблемы.

Главной задачей настоящего изобретения является использование упорочного средства, покрытого инертным фторированным материалом, для контейнера с жидкой фармацевтической композицией, готовой для инъекции и содержащей белок в качестве активного ингредиента.

Более предпочтительно, когда белок является интерфероном.

Предпочтительно, когда интерферон является интерфероном- $\beta$ .

Другим объектом настоящего изобретения является контейнер, содержащий жидкую фармацевтическую композицию, готовую для инъекции и содержащую белок в качестве активного ингредиента, который отличается наличием укупорочного средства, покрытого инертным фторированным материалом.

Более предпочтительно, если инертный фторированный материал представляет собой продукт TEFLON<sup>®</sup>.

Контейнер может быть пузырьком, предварительно наполненным шприцом, ампулой, мелким флаконом, пробиркой или картриджем для автоинъектора или любым другим пригодным для инъектируемых составов контейнером.

В случае шприца или картриджа укупорочным средством является плунжер, в то время как в случае пузырьков, пробирок, ампул, или флаконов укупорочным средством является пробка. Укупорочное средство может быть изготовлено из резины или другого синтетического или природного полимерного материала, пригодного для этой цели.

Предпочтительно контейнер изготовлен из стекла. Более предпочтительно внутренняя поверхность контейнера покрыта инертным материалом. Наиболее предпочтительно данный инертный материал, покрывающий внутреннюю стеклянную поверхность контейнера, является кремнием.

Предпочтительно жидкая фармацевтическая композиция содержит бактериостатический агент.

Предпочтительно бактериостатический агент присутствует в концентрации, которая составляет примерно от 2 до 9 мг/мл.

Предпочтительно бактериостатический агент является бензиловым спиртом.

Предпочтительно жидкая фармацевтическая композиция является жидким не содержащим САЧ составом, включающим от 30 до 100 мкг/мл интерферона- $\beta$ , изотонический агент, от 0,1 до 2 мг/мл поверхностно-активного вещества, по меньшей мере 0,12 мг/мл антиоксиданта и буферный раствор, способный поддерживать рН жидкого состава на уровне от 3,0 до 4,0.

Понятие «буфер» или «физиологически приемлемый буфер» относится к растворам соединений, о которых известно, что они безопасны в составах для фармацевтического или ветеринарного применения и способны поддерживать или регулировать рН состава в желаемом для данного состава диапазоне рН. Приемлемые буферы для регулирования рН от умеренно кислого значения рН до умеренно основного значения рН включают, но ими не ограничиваются, например, фосфат, ацетат, цитрат, аргинин, трис и гистидин. Термин «трис» относится к 2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиолу и к его любой фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительными буферами являются ацетатные буферы с физиологическим раствором или приемлемой солью.

Понятие «изотонический агент» обозначает соединение, которое является физиологически устойчивым и придает составу необходимую тоничность, чтобы предотвратить общий ток воды через клеточные мембраны, которые контактируют с составом. Обычно для таких целей используются такие соединения, как глицерин, в известных концентрациях. К другим приемлемым изотоническим агентам относятся, но ими не ограничиваются, аминокислоты или белки (например, глицин или альбумин), соли (например, хлорид натрия) и сахара (например, глюкоза, маннит, сахароза и лактоза). Предпочтительным изотоническим агентом является маннит.

Понятие «антиоксидант» относится к соединению, которое препятствует взаимодействию кислорода и свободных радикалов, производных кислорода, с другими веществами. Антиоксидантами является ряд эксципиентов, обычно добавляемых к фармацевтическим системам с целью повышения их физиологической и химической стабильности. Антиоксиданты добавляют для того, чтобы минимизировать или замедлить окислительные процессы, которые происходят с некоторыми лекарственными средствами или эксципиентами под действием кислорода или в присутствии свободных радикалов. Эти процессы часто могут катализироваться светом, температурой, водородом при концентрировании, присутствием следов металлов или перекисей. В качестве антиоксидантов в лекарственных средствах часто используют сульфиты, бисульфиты, тиомочевину, метионин, соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ) и бутилированный гидроксианизол (БГА). Установлено, что натриевая соль ЭДТА повышает активность антиоксидантов путем образования хелатов с ионами металлов, которые в противном случае катализировали бы реакцию окисления. Наиболее предпочтительным антиоксидантом является метионин.

Понятие «бактериостатик» относится к соединению или композиции, добавленным к составу для осуществления антибактериального действия. Сохраняющийся состав настоящего изобретения предпочтительно соответствует установленным или регулирующим нормам, касающимся консервирующей эффективности, чтобы быть коммерчески жизнеспособным продуктом многократного применения. Примеры бактериостатиков включают фенол, метакрезол, паракрезол, ортокресол, хлоркресол, бензиловый спирт, алкилпарабен (метил, этил, пропил, бутил и подобные), хлорид бензалкония, хлорид бензетония, дегидроацетат натрия и тимерозал. Предпочтительно бактериостатический агент является бензиловым спиртом.

Понятие «поверхностно-активное вещество» относится к растворимому соединению, которое по-

нижает поверхностное натяжение жидкостей или понижает межфазное натяжение между двумя жидкостями или между жидкостью и твердым предметом. При этом поверхностное натяжение является силой, действующей на поверхность жидкости, стремящейся к минимизации площади поверхности. Поверхностно-активные вещества иногда использовались в фармацевтических составах, включая доставку низкомолекулярных лекарственных средств и полипептидов для того, чтобы модифицировать абсорбцию лекарственного средства или его доставку к ткани-мишени.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения было установлено, что путем переработки интерферона с поверхностно-активным веществом, выбранным из Pluronic® F77, плуроника F87, плуроника F88 и Pluronic® F68, особенно предпочтительно плуроника F68 (фирма BASF, продукт плуроник F68, также известный как полоксамер 188), получают стабильные составы, которые минимизируют потерю действующего начала, вызываемую адсорбцией на поверхности пузырька и/или средства доставки (например, шприца, насоса, катетера и т.д.). Также установлено, что путем переработки интерферона с поверхностно-активным веществом, выбранным из Pluronic® F77, плуроника F87, плуроника F88 и Pluronic® F68, особенно предпочтительно плуроника F68 (фирма BASF, продукт плуроник F68, также известный как полоксамер 188), получают стабильный состав, который более устойчив к окислению и образованию белковых агрегатов.

Аббревиатура «САЧ» обозначает сывороточный альбумин человека.

Под «активным ингредиентом» подразумевается вещество, которое обеспечивает фармакологическую активность или другой прямой эффект в диагностике, излечении, облегчении, лечении или профилактике заболевания или влияет на структуру или какую-либо функцию организма.

Понятие «эксципиент» употребляется для обозначения в фармацевтической композиции любого другого ингредиента, за исключением активного.

#### Наилучший вариант осуществления настоящего изобретения

Ниже настоящее изобретение будет описано посредством ряда не ограничивающих его и исключительно иллюстративных примеров.

#### Примеры

В приведенных ниже примерах проводится оценка совместимости монодозовых и многодозовых составов интерферона-β-1а с первичным упаковочным материалом в различных картриджах и различных резиновых укупорочных средствах. В частности, для качественной оценки изобретения каждый состав хранят при одних и тех же условиях, но без укупорочных средств.

Различные составы исследуют на наличие окисленных форм белков (метод RP-HPLC - ВЭЖХ с обращенной фазой) и агрегатов (метод SE-HPLC - метод эксклюзионной ВЭЖХ) после хранения при 40 и 25°C.

Пример 1. Монодозовый не содержащий САЧ состав интерферона-β-1а.

Готовят состав (А), имеющий следующую композицию:

88 мкг/мл ИФН-β-1а в буфере ацетата натрия с рН 3,5,

54,6 мг/мл маннита,

1 мг/мл полоксамера 188,

0,12 мг/мл L-метионина.

Процесс приготовления заключается в непосредственном смешивании лекарственного вещества с ингредиентами; затем проводят асептическую фильтрацию с последующим наполнением контейнеров.

Ниже приводят описание каждого этапа процесса:

соответствующее количество ледяной уксусной кислоты добавляют к воде для инъекций (WFI) и доводят рН до 3,5±0,2, используя 1М NaOH или 50% уксусную кислоту. Раствор доводят до конечного объема, используя WFI;

рассчитанное количество эксципиентов (маннит, полоксамер 188, L-метионин) в отношении композиции состава взвешивают и растворяют в необходимом количестве 0,01М буфера ацетата натрия с рН 3,5; рН затем проверяют и доводят при необходимости до 3,5±0,2 с помощью 1М NaOH или 50% уксусной кислоты; затем доводят раствор до конечной массы с помощью 0,01М буфера ацетата натрия;

рассчитанное количество лекарственного вещества ИФН-β-1а добавляют к требуемому количеству раствора эксципиентов и осторожно перемешивают до гомогенного состояния;

раствор затем фильтруют через нейлоновую мембрану с диаметром пор 0,2 мкм (продукт Ultipor N<sub>66</sub> 0,2 мкм, фирма Pall), заключенную в держатель из нержавеющей стали и находящуюся под давлением азота (1 бар максимально), и собирают в стерильный контейнер.

Сразу же после приготовления состав А упаковывают, используя различные картриджи и укупорочные средства, описанные в табл. 1.

Таблица 1

| Состав   | Картридж             | Укупорочное средство     |
|----------|----------------------|--------------------------|
| A1       | Несиликонизированный | Плунжер с покрытием      |
| A1 комп. | Несиликонизированный | Плунжер без покрытия (1) |
| A2       | Силиконизированный   | Плунжер с покрытием      |
| A2 комп. | Силиконизированный   | Плунжер без покрытия (1) |

Использованные материалы:  
несиликонизированный картридж (3 мл боросиликатный стеклянный картридж, тип I, фирма Nuova OMPI);  
силиконизированный картридж (3 мл боросиликатный стеклянный картридж, тип I, фирма Nuova OMPI);  
плунжер с покрытием (Omniflex FM257/2, фирма Helvoet Pharma, покрывающим материалом является тефлон);

плунжер без покрытия (1) (FM 257/5, фирма Helvoet Pharma).

Пример 1а. Экспериментальные исследования.

Составы А, упакованные согласно описанию в табл. 1, хранят при  $25\pm 2^\circ\text{C}$  и  $40\pm 2^\circ\text{C}$  и исследуют на стабильность.

В табл. 2 суммированы результаты аналитического исследования составов А, хранимых при  $40^\circ\text{C}$ .

Таблица 2

| Окисленные формы, %   |       |              |              |
|-----------------------|-------|--------------|--------------|
| Состав                | T = 0 | T = 2 недели | T = 3 недели |
| A1                    | 1,7   | 2,8          | 3,9          |
| A1 комп.              | 2,1   | 4,6          | 13,2         |
| A2                    | 0,9   | 2,4          | 2,2          |
| A2 комп.              | 0,8   | 4,4          | 9,2          |
| Суммарные агрегаты, % |       |              |              |
| Состав                | T = 0 | T = 2 недели | T = 3 недели |
| A1                    | 3,4   | 3,1          | 3,0          |
| A1 комп.              | 3,4   | 2,8          | 2,7          |
| A2                    | 1,7   | 2,0          | 1,5          |
| A2 комп.              | 1,8   | 2,8          | 2,1          |

В табл. 3 суммированы результаты аналитического исследования составов А, хранимых при  $25^\circ\text{C}$ .

Таблица 3

| Окисленные формы, %   |       |              |              |               |
|-----------------------|-------|--------------|--------------|---------------|
| Состав                | T = 0 | T = 4 недели | T = 8 недель | T = 12 недель |
| A1                    | 1,7   | 2,4          | 2,1          | 2,1           |
| A1 комп.              | 2,1   | 3,5          | 4,8          | 4,9           |
| A2                    | 0,9   | 1,0          |              |               |
| A2 комп.              | 0,8   | 1,6          |              |               |
| Суммарные агрегаты, % |       |              |              |               |
| Состав                | T = 0 | T = 4 недели | T = 8 недель | T = 12 недель |
| A1                    | 3,4   | 2,8          | 3,8          | 3,2           |
| A1 комп.              | 3,4   | 1,6          | 1,8          | 1,4           |
| A2                    | 1,7   | 1,4          |              |               |
| A2 комп.              | 1,8   | 1,6          |              |               |

Из табл. 2 и 3 можно видеть, что составы А обладают хорошей стабильностью (см. процент окисленных форм) только при хранении в контейнере с укупорочным средством, покрытым тефлоном, независимо от материала картриджа. Различие в стабильности еще более очевидно при хранении состава А при  $40^\circ\text{C}$  (табл. 2).

Различные условия упаковки, по-видимому, не влияют на процентное содержание агрегатов.

Пример 2. Многодозовый не содержащий САЧ состав интерферона- $\beta$ -1а.

Готовят три состава (Б-Г), имеющих композиции (мг/мл), показанные в табл. 4.

Таблица 4

| Состав | ИФН- $\beta$ -1а | Маннит | Полоксамер 188 | L-метионин | Бензиловый спирт | Ацетат 10 мМ рН 3,5 |
|--------|------------------|--------|----------------|------------|------------------|---------------------|
| Б      | 0,088            | 54,6   | 1              | 0,12       | 5                | Qs 1 мл             |
| В      | 0,088            | 54,6   | 1              | 0,12       | 7                | Qs 1 мл             |
| Г      | 0,088            | 54,6   | 1              | 0,12       | 9                | Qs 1 мл             |

В данном случае присутствие бензилового спирта в качестве бактериостатического агента позволяет использовать эти составы в фармацевтических продуктах для многократного введения.

Составы Б-Г готовят тем же способом, что и описанный в примере 1 для состава А, за исключением добавления в раствор эксципиентов бензилового спирта.

После приготовления составы Б-Г упаковывают, используя различные картриджи и укупорочные средства, описанные в табл. 5.

Таблица 5

| Состав   | Картридж             | Укупорочное средство     |
|----------|----------------------|--------------------------|
| Б1       | Несиликонизированный | Плунжер с покрытием      |
| Б1 комп. | Несиликонизированный | Плунжер без покрытия (1) |
| Б2       | Силиконизированный   | Плунжер с покрытием      |
| Б2 комп. | Силиконизированный   | Плунжер без покрытия (1) |
| В        | Силиконизированный   | Плунжер с покрытием      |
| В комп.  | Силиконизированный   | Плунжер без покрытия (2) |
| Г        | Силиконизированный   | Плунжер с покрытием      |
| Г комп.  | Силиконизированный   | Плунжер без покрытия (2) |

В данном случае помимо материалов, описанных в примере 1, используют новое укупорочное средство: плунжер без покрытия (2) (4023/50, фирма West Pharmaceutical).

Пример 2а. Экспериментальные исследования.

Составы Б-Г, упакованные в соответствии с описанием в табл. 5, хранят при 25±2°C и 40±2°C и исследуют на стабильность.

В табл. 6 суммированы результаты аналитических исследований составов Б-Г, хранимых при 40°C.

Таблица 6

| Состав                | Окисленные формы, % |              |              |
|-----------------------|---------------------|--------------|--------------|
|                       | T = 0               | T = 2 недели | T = 3 недели |
| Б1                    | 1,7                 | 3,1          | 4,1          |
| Б1 комп.              | 2,1                 | 9,8          | 12,0         |
| Б2                    | 1,7                 | 2,9          | 3,3          |
| Б2 комп.              | 1,5                 | 6,5          | 14,2         |
| В                     | 1,2                 | 3,0          | 3,3          |
| В комп.               | 0,9                 | 4,4          | 10,3         |
| Г                     | 1,1                 | 3,5          | 3,5          |
| Г комп.               | 1,0                 | 5,5          | 14,1         |
| Суммарные агрегаты, % |                     |              |              |
| Состав                | T = 0               | T = 2 недели | T = 3 недели |
| Б1                    | 3,4                 | 3,5          | 3,4          |
| Б1 комп.              | 3,2                 | 6,4          | 14,9         |
| Б2                    | 1,6                 | 2,6          | 2,4          |
| Б2 комп.              | 1,6                 | 10,5         | 11,4         |
| В                     | 1,7                 | 3,2          | 2,6          |
| В комп.               | 1,6                 | 16,9         | 21,1         |
| Г                     | 1,9                 | 4,6          | 4,2          |
| Г комп.               | 1,7                 | 31,7         | 56,5         |

В табл. 7 суммированы результаты аналитического исследования составов Б-Г, хранимых при 25°C.

Таблица 7

| Состав                | Окисленные формы, % |              |              |               |
|-----------------------|---------------------|--------------|--------------|---------------|
|                       | T = 0               | T = 4 недели | T = 8 недель | T = 12 недель |
| Б1                    | 1,7                 | 2,3          | 2,7          | 2,7           |
| Б1 комп.              | 2,1                 | 3,6          | 4,7          | Неизмеримо    |
| Б2                    | 1,7                 | 1,7          |              |               |
| Б2 комп.              | 1,5                 | 2,4          |              |               |
| В                     | 1,2                 | 1,4          |              |               |
| В комп.               | 0,9                 | 1,5          |              |               |
| Г                     | 1,1                 | 2,0          |              |               |
| Г комп.               | 1,0                 | 2,0          |              |               |
| Суммарные агрегаты, % |                     |              |              |               |
| Состав                | T = 0               | T = 4 недели | T = 8 недель | T = 12 недель |
| Б1                    | 3,4                 | 2,8          | 3,7          | 3,1           |
| Б1 комп.              | 3,2                 | 1,5          | 2,3          | 2,1           |
| Б2                    | 1,6                 | 1,4          |              |               |
| Б2 комп.              | 1,6                 | 1,4          |              |               |
| В                     | 1,7                 | 1,6          |              |               |
| В комп.               | 1,6                 | 1,5          |              |               |
| Г                     | 1,9                 | 1,7          |              |               |
| Г комп.               | 1,7                 | 1,9          |              |               |

Из результатов, представленных в табл. 6 и 7, можно отметить повышенную стабильность составов, хранимых с укупорочным средством, покрытым тефлоном, независимо от материала картриджа.

В частности, в данном примере показано, что и составы, включающие бактериостатический агент, могут достигать очень хорошей стабильности при хранении в контейнерах с укупорочными средствами, покрытыми тефлоном. Это справедливо даже в случае содержания в них большого количества бактериостатического агента. В действительности, как было показано (в особенности в табл. 6), для составов, хранимых с укупорочными средствами без покрытия, присутствие бактериостатического агента является причиной очень низкой стабильности белков.

Как указывалось выше, такая высокая стабильность для данного вида состава очень важна для получения фармацевтического многодозового продукта.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение укупорочного средства, покрытого инертным фторированным материалом, для контейнера с жидкой фармацевтической композицией, готовой для инъекции и содержащей белок в качестве активного ингредиента.

2. Применение по п.1, в котором инертный фторированный материал является тефлоном.

3. Применение по одному из предшествующих пунктов, в котором белок является интерфероном.

4. Применение по одному из предшествующих пунктов, в котором интерферон является интерфероном- $\beta$ .

5. Применение по одному из предшествующих пунктов, в котором жидкая фармацевтическая композиция содержит бактериостатический агент.

6. Применение по п.5, в котором бактериостатический агент является бензиловым спиртом.

7. Применение по п.5 или 6, в котором бактериостатический агент присутствует в концентрации, примерно составляющей от 2 до 9 мг/мл.

8. Применение по одному из предшествующих пунктов, в котором фармацевтическая композиция является жидким не содержащим САЧ составом, включающим от 30 до 100 мкг/мл интерферона- $\beta$ , изотонический агент, от 0,1 до 2 мг/мл поверхностно-активного вещества, по меньшей мере 0,12 мг/мл антиоксиданта и буферный раствор, способный поддерживать рН жидкого состава при значении от 3,0 до 4,0.

9. Контейнер для жидкой фармацевтической композиции, содержащей белок в качестве активного ингредиента, отличающийся включением укупорочного средства, покрытого инертным фторированным материалом.

10. Контейнер по п.9, в котором контейнер является пузырьком, предварительно наполненным шприцом, ампулой, мелким флаконом, пробиркой или картриджем для автоинъектора.

11. Контейнер по п.9 или 10, в котором контейнер изготовлен из стекла.

12. Контейнер по одному из пп.9-11, в котором внутренняя поверхность контейнера покрыта инертным материалом.

13. Контейнер по одному из пп.9-12, в котором инертный материал, покрывающий внутреннюю стеклянную поверхность контейнера, является кремнием.

14. Контейнер по одному из пп.9-13, в котором укупорочное средство изготовлено из резины.

15. Контейнер по одному из пп.9-14, в котором контейнер является пузырьком, ампулой, мелким флаконом или пробиркой, а укупорочное средство является пробкой.

16. Контейнер по одному из пп.9-14, в котором контейнер является предварительно наполненным шприцом или картриджем для автоинъектора и укупорочное средство является плунжером.

17. Фармацевтический продукт, включающий контейнер по одному из пп.9-16.

