

УДК 615.45; 621.798.1

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.18>

АСПЕКТИ РОЗРОБКИ УПАКОВКИ ДЛЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ *MALVA SYLVESTRIS L.*

Кулаківська Анастасія Євгенівна,
студентка-бакалавр

Національного університету «Львівська політехніка»
ORCID: 0009-0001-8188-7779

Конечна Роксолана Тарасівна,
кандидат фармацевтичних наук,

доцент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Національного університету «Львівська політехніка»
ORCID: 0000-0001-6420-9063

Основними функціями первинної упаковки є захист та безпека готового продукту, з яким вона безпосередньо контактує. Стандарти належної виробничої практики (GMP) щодо упакування були вперше введені у 1980-х роках для встановлення вимог до матеріалів, процесів виробництва та контролю якості й вони враховують тільки мінімальні вимоги до створення безпечного продукту. Сучасна стратегія розробки упакування передбачає: можливість переробки, зменшення кількості відходів, захист навколишнього середовища та усунення шкідливого впливу на довкілля, адже матеріали для упаковки не будуть токсичними під час виробництва, обробки, зберігання і утилізації.

Мальва лісова (*Malva sylvestris L.*) – рослина роду *Malvaceae*, яка є поширеною по всьому світі та в Україні, відома завдяки своїм протизапальним та антиоксидантним властивостям. З надземної частини рослини екстрагують найбільшу кількість флавоноїдів та їх похідних, які чутливі до впливу кисню та світла і швидко розкладаються, тому вкрай важливо забезпечити герметичність упаковки та захист від світла.

У цій роботі буде описано підбір первинної упаковки для препаратів на основі мальви лісової, які перебувають на стадії розробки або є запатентованими. Для цих продуктів буде запропоновано такі види: баночки, блістери й ампули. Матеріали, з яких може бути виготовлена упаковка, можна поділити на 3 групи: пластики (синтетичні та натуральні), які є найпоширенішими завдяки легкості, міцності. Лише потрібно уникати адсорбтивних та токсичних видів; серед переваг скла можна виділити: резистентність до препарату та стійкість до корозії, основним недоліком для цього матеріалу є крихкість і найбільша маса серед можливих варіантів, що утруднює транспортування, зберігання та використання пацієнтом; метали використовуються здебільшого для блістерів, є міцними і стійкими до корозії, але часто є шкідливими для сполук засобу.

Ключові слова: *Malva sylvestris L.*, флавоноїди, тара, упаковка, GMP, натуральний та синтетичний пластик, скло, метали, стерильність.

Anastasiia Kulakivska, Roksolana Konechna. Aspects of the development of the package for pharmaceutical product based on *Malva sylvestris L.* extract

The main function of the primary package is the protection and safety of finished pharmaceuticals that come into direct contact. Good manufacturing practice (GMP) regarding packaging were first introduced in the 1980s to establish the requirements for materials, manufacturing processes, and quality control. These standards consider minimum requirements for creating safe products. Modern development strategies provide the possibility of recycling, reducing the amount of waste, protecting the environment, and eliminating harm to the environment because packaging materials should not be toxic during production, processing, storage, or utilization.

Common mallow (*Malva sylvestris L.*), a plant belonging to the *Malvaceae* family, is known for its anti-inflammatory and antioxidant properties. The largest amount of flavonoids and their derivatives is extracted from the shoot of plants, which are sensitive to the influence of oxygen and light and quickly decompose; therefore, it is extremely important to ensure the tightness of the packaging and protection from light.

In this work, we describe the selection of the primary package for medication based on a common mallow that is currently under development or is patented. Therefore, bottles, blisters, and ampoules were chosen. Materials for packaging can be divided into three groups: plastics (synthetic and natural), which are the most popular owing to their lightness and strength. It is necessary to avoid adsorptive and toxic species; among the advantages of glass, we can highlight resistance to the drug and resistance to corrosion, the main disadvantage of this material is its fragility and the largest weight among the possible options, which makes it difficult to transport, store, and use by the patient; metals are used mostly for blisters, are strong and resistant to corrosion, but are often harmful to the compounds of the product.

Key words: *Malva sylvestris L.*, flavonoids, container, package, GMP, synthetic and natural plastic, glass, metals, sterility.

Вступ

Упаковка для фармацевтичних продуктів становить 4% від усієї пакувальної галузі світу. Уся фармацевтична продукція запаковується в пластик, скло та метали.

Увесь світ стурбований щодо впливу на навколишнє середовище відходів фармацевтичних препаратів та пакувань, що призвело до створення жорстких норм і правил, які регулюють процеси переробки у ЄС. Проте в Україні переробна галузь потребує розвитку, регулювання та впровадження сучасних підходів до утилізації лікарських засобів. З метою спрощеного підходу та розробки нових видів пакувань та оптимізації наявних необхідно залучати виробників продукції, зокрема фармацевтичної, до використання упаковок, що легко утилізуються або є природними [21].

FDA у 1938 році, після смерті пацієнтів через препарат «Еліксир сульфаніламід», що був створений на основі токсичного розчинника діетиленгліколю, був підписаний «Акт про продукти харчування, ліки та косметику», який регулював виробництво і впровадження нових лікарських препаратів, що стало початковим документом стандартів Належної виробничої практики (GMP). Відсутність міжнародних норм та неузгодженість стандартів створювало низку проблем у світі, тому ВООЗ опублікував посібники GMP і поширив їх вплив у Європі. Подальші міжнародні дослідження розширили регулювання виробництва і реалізації фармацевтичних препаратів, а в 1978 році стандарт набув сучасного вигляду щодо вимог до виробництва, обробки, пакування та зберігання ліків, а також у частині 211 визначені правила для готової фармацевтичної продукції [19; 20].

Актуальним питанням є оптимізація наявних та розробка нових альтернатив для пакування, які є неактивними до сполук, обмежують вплив зовнішніх чинників (світло, повітря, волога) на продукт та максимально забезпечують якість фітозасобу.

Мета та завдання – проаналізувати дані літературних джерел щодо сучасної пакувальної тари, яка застосовується для фітозасобів, та встановити аспекти розробки упаковки для препаратів на основі мальви лісової.

Методи дослідження: аналіз наукових статей з Hindawi, Wiley, Elsevier, MDPI, а також стандартів GMP.

Короткий огляд застосування БАР Malva sylvestris L. у медицині.

Malva sylvestris L. традиційно використовується в народній медицині для лікування таких захворювань, як застуда, опіки, кашель, тонзиліт, бронхіт, проблеми з травленням, екзема та порізи [1].

Сучасні дослідження підтверджують і розширюють застосування *Malva sylvestris L.* в офіційній медицині і виокремлюють рослину як нову потенційну лікарську. Мальва лісова має низку фармакологічних властивостей, деякі з яких представлено в таблиці 1.

Стійкість флавоноїдів. Найпоширенішими фармакологічно активними речовинами *Malva sylvestris L.* є флавоноїди і їх підклас антоціани. У рослині вони переважно містяться у квітах: мальвідин, дельфінідин, геністеїн, ціанідин, петунідин, гіполаетин [7].

Флавоноїди загалом нестабільні навіть у темряві з низькою концентрацією кисню. Світло впливає на стабільність флавоноїдів та їх біологічну активність, але відсоток і час деградації залежить від структури молекул:

– флаванони та флавани більш хімічно стабільні в присутності кисню, тоді як флаволи та флавоноли чутливіші;

– гідроксильна група у 3 положенні є визначальним фактором фотореактивності флавоноїдів: вона активує подвійний зв'язок C2–C3 у присутності кисню, що призводить до розкриття кільця С флавоноїдної структури;

– додатково зменшує стабільність енонова структура, але менше ніж 3-ОН група [6].

Таблиця 1

Застосування БАР *Malva sylvestris L.* у медицині

Біологічно активна речовина	Фармакологічна дія	Лікарські форми
Феофітин А, мальвон А	Антимікробна дія на грамположитивні і грамнегативні бактерії та <i>Candida spp.</i> [2]	Рідка, тверда
Поліфеноли, флавоноїди, дубильні речовини, антоціани, слизи	Бронхосекреторна, відхаркувальна, обволікаюча дії [3]	Рідка
Флавоноїди та антоціани	Запобігання дисфункції ЦНС та апоптозу нейронів (у разі хвороби Альцгеймера, Паркінсона та ін.) [4]	Рідка
Кумарини та антоціани	Запобігання ішемічній хворобі серця [5]	Рідка

Правила GMP щодо розробки упаковки. У 2015 році в Україні було введено стандарти GMP (належна виробнича практика) щодо лікарських засобів, які містять мінімальні вимоги щодо методів, обладнання та засобів контролю, які використовуються під час виробництва, обробки та пакування лікарського засобу. Такі правила гарантують, що продукт є безпечним для використання та має належну якість. Процес затвердження заявок на маркетинг нових і генеричних лікарських засобів включає перевірку відповідності виробника вимогам GMP [8].

Основні правила GMP щодо упакування викладені у статті 221 пункту 94 «Поточна належна виробнича практика для готових фармацевтичних продуктів» [9].

Розглянемо основні положення цього пункту, а саме:

А. Упакування для лікарських засобів і кришки не повинні бути реакційно-активними, адитивними або абсорбційними, щоб змінити безпечність, ідентичність, міцність, якість або чистоту препарату поза межами офіційних або встановлених вимог.

В. Кришки для контейнерів повинні забезпечувати належний захист від передбачуваних зовнішніх факторів під час зберігання та використання, які можуть спричинити погіршення або забруднення лікарського засобу.

С. Контейнери для лікарських засобів і кришки повинні бути чистими та, якщо це вказано природою препарату, стерилізованими та обробленими для усунення пірогенних властивостей, щоб переконатися, що вони придатні для використання за призначенням. Процеси депірогенізації повинні бути валідовані.

Д. Стандарти або специфікації, методи тестування та, якщо вказано, методи очищення, стерилізації та обробки для усунення пірогенних властивостей повинні бути написані та дотримуватися для контейнерів для лікарських засобів і закупорювальних засобів.

Результати дослідження

Підбір упаковки до такої лікарської форми. У порівняльному аналізі лікарських форм *Malva sylvestris L.* і фармакопейної рослини роду *Malvaceae: Althea officinalis L.* було підібрано такі види упакувань: антимікробний препарат і відхаркувальний засіб відпускається у вигляді сиропів чи крапель у баночках або у вигляді таблеток (блістери, баночки). Препарати проти дисфункції ЦНС і ішемічної хвороби серця – в ампулах.

Стійкість флавоноїдів. Аналітично проаналізуємо і класифікуємо основні флавоноїди, які

були ідентифіковані в екстракті *Malva sylvestris L.* за їх стійкістю.

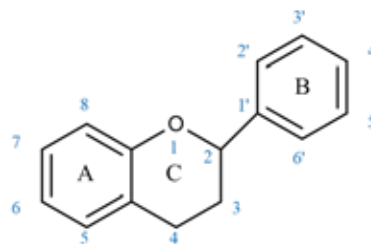


Рис. 1. Структура флавоноїдів

Згідно з цими результатами, можна розділити такі сполуки за стабільністю під дією світла: мальвідин, дельфінідин, ціанідин, петунідин є менш стабільними, а гінестейн і гіполаетин є більш стабільними, але, оскільки вони належать до флавонів, вони теж будуть деградувати.

Найкращі матеріали для створення упаковки. Як описано у пункті (А), упаковка має бути інертною до продукту. Для її створення можна виділити кілька матеріалів: пластик (синтетичний, натуральний), скло чи метали.

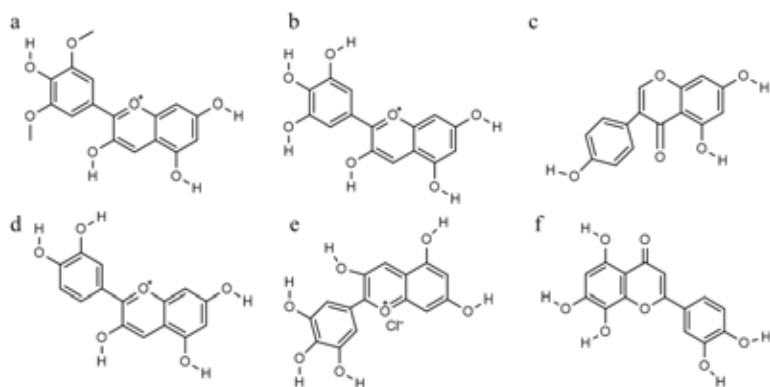
1) Синтетичні пластикові упаковки є найбільш поширеним матеріалом. Серед переваг використання пластику можна виділити його адаптивність до будь-якої форми. Також він є надзвичайно легким і може витримувати екстремальні навколишні умови та є міцним, захищає продукт від тепла, пилку, пилу, світла та зовнішніх ароматів. Проте така упаковка може проявляти сорбційні властивості та реакційну здатність та вивільняти компоненти.

Нижче наведені матеріали, що можна утилізувати.

Поліетилен низької і високої щільності, поліетилентерафталат можна використати для баночок для таблеток, сиропів чи крапель. Поліетилен високої щільності є найкращим для створення ампул. Ці всі види пластику підійдуть для виробництва блістерів.

2) Натуральні пластикові упаковки та їх комбінації із синтетичними.

– Целюлоза є основним альтернативним матеріалом для упаковок завдяки широкому поширенню у природі. У нативній формі вона є нерозчинною у воді і більшості розчинників, ця властивість є як перевагою, адже це надає пакуванню відмінний бар'єр від вологи, так і недоліком, бо унеможливує формування з целюлози плівок чи волокон. Тому перед використанням целюлозу модифікують етерифікацією та естерифікацією за гідроксильними групами, а потім утворену плівку можна формувати під тиском, екструдувати, роз-

Рис. 2 Флавоноїди в *Malva sylvestris* L.

(a) мальвідин, (b) дельфінідин, (c) гінестейн, (d) ціанідин, (e) петунідин, (f) гіполаетин

Таблиця 2

Характеристики основних флавоноїдів *Malva sylvestris* L.

	Клас	Енонова структура	Кількість ОН груп	Позиції ОН
Мальвідин	Антоціани	–	6	3'-4'-5'-3-5-7
Дельфінідин	Антоціани	–	6	3'-4'-5'-3-5-7
Гінестейн	Ізофлавонони	+	3	4'-5-7
Ціанідин	Антоціани	–	5	3'-4'-3-5-7
Петунідин	Антоціани	–	6	3'-4'-5'-2-6-8
Гіполаетин	Флавонони	+	5	4'-5'-5-6-8

Таблиця 3

Переваги та недоліки деяких синтетичних видів пластику

Вид пластику	Переваги	Недоліки
Поліетилен низької щільності (LDPE) [10; 11]	Легко розплавляється, змінює форму, міцний, гнучкий, стійкий до корозії; має високу стійкість до вологи кислот, лугів, складних ефірів, альдегідів, кетонів і ефірних олій.	Має низьку щільність, через що з часом легко руйнується; не стійкий до УФ випромінювання і екстремальних температур.
Поліетилен високої щільності (HDPE) [10]	Має вищу міцність, найнижчу проникність, стійкість до вологи та кисню, жорсткий та найменш прозорий серед усіх поліетиленів, сумісний зі стерилізацією.	Схильний до розтріскування під дією зовнішнього середовища з плином часу
Поліетилентерефталат (PET) [10]	Має високу міцність, легкість, прозорість, стійкий до хімічних сполук та газу	Виготовляється з очищеної нафти і газу, що мають обмежені ресурси

дувати та обертати. Утворені похідні целюлози мають низку переваг: є міцнішими, дешевшими, біосумісними та нерозчинними у воді.

Найпершою целюлозною плівкою була Cellophane™, яка є біосумісною, довговічною, прозорою, еластичною, не пропускає повітря, ефірні олії, бактерії. Однак вона є дуже гідрофільна і чутлива до вологи, тому використовують її поєднання з нітроцелюлозним воском або полівінілінхлоридом (PVDC) [10; 12].

У 2022 році PulPac і PA Collective розробили особливу методику формування волокон целюлози без води: такий матеріал є досить міцним і має на 80–90% нижчий слід CO₂ за такої ж або нижчої вартості порівняно з традиційними пластичними [14].

– Хітин (хітозан) є другим за поширеністю полісахаридом. Хітозан є похідним хітину і є водорозчинним, на відміну від хітину. Плівка з хітозану володіє механічними і бар'єрними

властивостями (для кисню і вуглекислого газу), але не має тривалої стабільності та є проникною для водяної пари, останній недолік можна подолати у разі додавання поліетиленгліколю.

Поєднання LDPE і хітозану із пальмовою олією (пластифікатор) надає пластику покращену міцність на розрив, пружність і підвищене водопоглинання, що спрощує біорозкладання. Ці плівки також мають діелектричні властивості, що посилюють антибактеріальні властивості [10; 13].

3) Скло є найпершим вибором для парентеральних лікарських засобів (наприклад, флакони для таблеток, ампули одноразові чи багатодозові). Скло здебільшого виробляють з кремнезему у поєднанні із солями та оксидами. Залежно від характеристик та цільового призначення використовуються різні типи пластику.

Скло I типу підійде для створення ампул. Скло II, III і IV типів – для пероральних засобів, використання скла типу III для парентеральних вимагає додаткових досліджень щодо сумісності ампули з продуктом [15; 16].

4) Метал. Різноманітні лікарські засоби упаковують у блістери, виготовлені з металу. Переважно це непарентеральні препарати, наприклад для таблеток на основі *Malva sylvestris L.*

Металеві упаковки мають низку переваг: вони жорсткі, не б'ються, є порівняно легкими, непроникні для газів та вологи, стійкі до коливань температури. Використання такого упакування лімітується високою вартістю та схильністю до реакцій зі сполуками лікарських засобів. Найменшу реакційну здатність має олово, воно є хімічно інертним. Також найчастіше використовуються алюміній і комбінації металів з пластиками чи рідше зі склом [16].

Варто зазначити, що ці всі упаковки забезпечують відсутність доступу кисню і зменшують проникнення світла, що руйнує флавоноїди.

Закупорювальні засоби. В пункті (B) вище зазначено, що пляшечка має щільно закриватися кришкою для належного захисту від непередбачуваних зовнішніх факторів під час зберігання та використання, які можуть спричинити погіршення або забруднення лікарського засобу.

У рекомендаціях FDA «Системи закриття контейнерів для пакування ліків і біологічних препаратів для людини» (такий документ включено до ключових настанов GMP) вказано, що сироп і краплі з *Malva sylvestris L.* належать до класу безпеки 3s, що має бути захищений від світла, вологи і зовнішньої мікрофлори. Саме тому слід вибрати гвинтову кришку (кришка з різьбленням). Для таблетованої форми, яка належить до класу безпеки 4s, норми схожі, проте до пляшечки можуть додатково додавати осушувач (наприклад, силікагель), блістерну упаковку герметично запечатують. Ампули належать до 2s і мають запечатуватися та бути відокремленими у вторинній упаковці [9; 17].

Методи забезпечення чистоти виробленого препарату. Пункти (C) і (D) стосуються стерилізації і чистоти виробленого препарату, контейнеру і кришки, які є найважливіші у безпеці і дієвості лікарського засобу. Рідкі оральні засоби і таблетки не стерилізуються після упакування, тому їх чистота має забезпечуватися за рахунок стерильності попередніх стадій: створення самого продукту, транспортування тари або матеріалу для неї, фасування. Тоді як ампули стерилізують автоклавуванням, сухим жаром (два попередні методи не придатні для термочутливих продуктів), етиленоксидом і гамма-випромінюванням.

Таблиця 4

Класифікація скла для фармацевтичної продукції

Вид скла	Склад	Властивості	Використання
Високостійке боросилікатне скло (тип I)	80% кремнезем і невелика кількість Na_2O , Al_2O_3 , B_2O_3	Високостійке, резистентне до гідролізу, виділяє найменшу кількість лугу	Для продуктів, які чутливі до зміни pH і стійкі до сильної зміни температури, – парентеральні засоби
Помірно стійке натрійне (тип II)	75% кремнезему, Na_2O , CaO	Є хімічно стійким і має знижену температуру для формування	Використовується для зберігання непарентеральних продуктів
Високостійке натрійне скло (тип III)	Термічно оброблене скло II типу	Є хімічно стійке і матове	Лужні парентеральні препарати з вивченою стійкістю і непарентеральні засоби
Скло з натрійної соди загального призначення (тип IV)	Кремнезем і солі кальцію	Низька хімічна стійкість, міцне, довговічне, дешеве	Для препаратів що не потребують автоклавування – непарентеральні засоби

Порушення однієї з цих умов, зазначених у чотирьох пунктах, веде до фальсифікації продукту згідно зі стандартом GMP [9; 17].

Відповідно до одержаних результатів дослідження ми рекомендуємо використовувати упаковку на основі природних полімерів та їх поєднання зі штучним пластиком чи металами або зі скла та продовжимо дослідження в такому напрямі, щоб з'ясувати ще додаткові фактори.

Висновки

Актуальна упаковка для препаратів на основі екстрактів *Malva sylvestris* L. має відповідати

рекомендаціям GMP і бути екологічною. Наявність нестабільних за світла і кисню флавоноїдів вимагає затемнення і герметичності пакування. По-перше, вона має бути виготовлена з безпечного і неактивного матеріалу: це може бути скляна або комбінована упаковка, що значно спростить переробку. По-друге, упаковка має бути щільно закрита, що повністю забезпечує блистер, гвинтова кришка або запаювання. Всі процеси виробництва мають бути здійснені за асептичних умов, а ампули ще додатково простерилізовані, що забезпечить чистоту готового продукту.

REFERENCES

1. Mousavi, S.M., Hashemi, S.A., Behbudi, G., Mazraedoost, S., Omidifar, N., Gholami, A., Chiang, W., Babapoor, A., Rumjit, N.P. A Review on Health Benefits of *Malva Sylvestris* L. Nutritional Compounds for Metabolites, Antioxidants, and Anti-Inflammatory, Anticancer, and Antimicrobial Applications. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2021, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2021/5548404>.
2. Sharifi-Rad, J., Melgar-Lalanne, G., Hernández-Álvarez, A.J., Taheri, Y., Shaheen, S., Kręgiel, D., Antolak, H., Pawlikowska, E., Brdar-Jokanović, M., Rajković, J., Hosseinabadi, T., Ljevnaić-Mašić, B., Baghalpour, N., Mohajeri, M., Fokou, P.V.T., Martins, N. *Malva* Species: Insights on Its Chemical Composition towards Pharmacological Applications. *Phytotherapy Research*. 2019, 34 (3), 546–567. <https://doi.org/10.1002/ptr.6550>.
3. Bertrand, E. Combination product for relieving sore throats comprising honey, propolis, erysimum and mallow. (France Patent No. WO2023057390A1.) Urgo rech innovation et development. 2023. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/079601648/publication/WO2023057390A1?q=WO2023057390A1> (Fr)
4. Wu, Y., Qiu, A., Yang, Z., Wu, J., Li, X., Bao, K., Wang, M., Wu, B. *Malva Sylvestris* Extract Alleviates the Astroglial Inflammation and Inflammatory Stress in LPS-Induced Depression Mice. *Journal of Neuroimmunology*, 336, 577029. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577029>.
5. Zuo, H., Li, Y., Cui, Y., An, Y. Cardioprotective Effect of *Malva Sylvestris* L. in Myocardial Ischemic/Reperfused Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 95, 679–684. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.111>.
6. Chaaban, H., Ioannou, I., Paris, C., Charbonnel, C., Ghoul, M. The Photostability of Flavanones, Flavonols and Flavones and Evolution of Their Antioxidant Activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2017, 336, 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2016.12.027>.
7. Vadivel, V. Distribution of Flavonoids among Malvaceae Family Members – A Review. *International Journal of Green Pharmacy*, 2016, 10 (1). <https://doi.org/10.22377/ijgp.v10i1.611>.
8. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) regulations. U.S. Food And Drug Administration. Retrieved from: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>.
9. 21 CFR Part 211 – Current good manufacturing practice for finished Pharmaceuticals. Retrieved from: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211>.
10. Sabee, M.M.S. Mohd., Uyen, N.T.T., Ahmad, N.J., Hamid, Z.A.A. Plastics Packaging for Pharmaceutical Products. In *Elsevier eBooks*; 2022, pp. 316–329. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820352-1.00088-2>.
11. Origin Pharma Packaging. *What is LDPE Plastic?* Origin Pharma Packaging. Retrieved from: <https://www.originltd.com/useful-resources/plastic-packaging/what-is-ldpe-plastic/>.
12. Dunlop, M.J., Sabo, R., Bissessur, R., Acharya, B. Polylactic Acid Cellulose Nanocomposite Films Comprised of Wood and Tunicate CNCs Modified with Tannic Acid and Octadecylamine. *Polymers*, 2021, 13 (21), 3661. <https://doi.org/10.3390/polym13213661>.
13. Sunilkumar, M., Francis, T., Thachil, E.T., Sujith, A. Low Density Polyethylene–Chitosan Composites: A Study Based on Biodegradation. *Chemical Engineering Journal*, 2012, 204–206, 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.07.058>.
14. PA Consulting. *PulPac forms Blister Pack Collective to fight pharma...* | PA Consulting. Retrieved from: <https://www.paconsulting.com/newsroom/packaging-insights-pulpac-forms-blister-pack-collective-to-fight-pharma-industry-waste-7-december-2022>.
15. WHO – Annex 9: Guidelines on packaging for pharmaceutical products. Retrieved from: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-9-trs-902>.
16. Amarji, B., Kulkarni, A.A., Deb, P.K., Deepika, D., Maheshwari, R., Tekade, R.K. Package Development of Pharmaceutical Products. In *Elsevier eBooks*; 2018, pp. 521–552. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814421-3.00015-4>.
17. Container closure systems for packaging human drugs and biologics. U.S. Food And Drug Administration. Retrieved from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics>.
18. Wilson, S. Sterilization Methods for Ampules and Vials in Pharmaceutical Manufacturing. *Longdom*, 2023. <https://doi.org/10.35248/JPR.23.7.182>.

19. Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH. Pharmaceutical GMP: Past, Present, and Future – a Review: Ingenta Connect. Retrieved from: www.ingentaconnect.com; <https://doi.org/10.1691/ph.2008.7319>.

20. Bruun, A.M. A brief history of GMP regulations. Retrieved from: <https://www.linkedin.com/pulse/brief-history-gmp-regulations-allan-murphy-bruun>.

21. Shukla, S., Halli, P., Khalid, M.K., Lundström, M. Waste Pharmaceutical Blister Packages as a Source of Secondary Aluminum. *JOM*. 2022, 74 (2), 612–621. <https://doi.org/10.1007/s11837-021-05038-6>.