



УДК:615.014.24:615.014.83

ИЗУЧЕНИЕ СОВМЕСТИМОСТИ ПОЛИМЕРНОГО МАТЕРИАЛА ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ ДЛЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.А. ШЕВЧЕНКО**В.С. БОНДАРЬ****Л.И. ШУЛЬГА****С.Н. РОЛИК**

*Национальный
фармацевтический
университет
г. Харьков, Украина*

e-mail: SVAVON@urk.net

В статье изложены результаты расчета максимальной сорбции растворителя материалом первичной упаковки и потеря раствора в процессе хранения. Используя коэффициенты проницаемости при различных температурах, проведено экстраполирование коэффициента проницаемости на более низкую температуру хранения.

Ключевые слова: жидкие лекарственные средства, первичная упаковка, полиэтиленовые ампулы, химическая несовместимость, коэффициент проницаемости.

Введение. Актуальность вопроса использования новых видов первичной упаковки при производстве жидких лекарственных средств (ЖЛС) не вызывает сомнения, поскольку к данной лекарственной форме предъявляются высокие требования к составу, условиям производства и применению.

Использование новых видов упаковки в производстве ЖЛС позволит насытить фармацевтический рынок Украины более удобными в применении препаратами, выпускаемыми в ампулах из полиэтилена марки Purell PE 3020 D низкой плотности высокого давления, обладающего достаточной стойкостью. Наиболее часто используется такой вид упаковки в Европе, Северной Америке, Азиатско-Тихоокеанском регионе, Австралии, Новой Зеландии, Африке, на Ближнем Востоке, в Латинской Америке.

Впервые в Украине выпуск ЖЛС в полимерной упаковке освоен на ООО «НИКО», г. Макеевка, Донецкой обл.

Важно, чтобы при хранении ЖЛС в полимерной упаковке была минимальная проникающая способность, а также взаимодействие с лекарственными средствами. Полимерные материалы для упаковки лекарственных средств должны быть нетоксичными, химически индифферентными по отношению к лекарственным средствам, непроницаемыми для бактерий, вирусов, грибов, газов и водяных паров. Они должны быть также термостабильными, чтобы выдержать тепловую стерилизацию [3].

Цель исследования. На основании вышесказанного целью наших исследований было изучение совместимости первичной упаковки в виде полиэтиленовых ампул с некоторыми ЖЛС [1, 6].

Материалы и методы исследования. Изучение используемой первичной упаковки проводили по последующим показателям:

- идентификация конструкции изделий;
- идентификация материала изделий;
- удобство использования;
- герметичность ампул;
- качество поверхности ампул;
- термостабильность ампул;
- химическая совместимость материала ампул с лекарственными препаратами;
- химическая совместимость материала ампул с лекарственными препаратами
- по показателю их сорбции материалом;
- совместимость и материала ампул с лекарственными препаратами по показателю их проницаемости через материал.

Результаты исследования и их обсуждение. Идентификация конструкции полиэтиленовой ампулы осуществляется по чертежам и размерам, указанным в ТУ у 25.2–20390397–001:2007 «Флаконы и ампулы полиэтиленовые», которые предназначены для упаковки, транспортировки и хранения ЖЛС, изготовленных ООО «НИКО» по технологии BFS («Blow-Fill-Seal») [5, 7].

Проверку формы и основных размеров проводили при помощи штангенциркуля. Форма ампул отвечает графическому изображению, граница отклонений составляет $\pm 0,5$ мм, толщина стенок 0,45 мм. Проверку вместимости ампул проводили при помощи цилиндра при температуре $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$, в результате измерений извлекаемый объем и избыточный объем соответствовал объему, который выливается из ампулы. Номинальную емкость определяли путем наполнения ампул водой очищенной до места перехода корпуса к горловине.



Проверку стойкости ампул на горизонтальной поверхности осуществляли методом апробирования ампул. Ампулы устанавливали на горизонтальную поверхность и изменяя угол наклона площади относительно поверхности на 10° .

Полимерный материал идентифицировали по физическому признаку, такому как внешний вид – ампулы бесцветные с гладкой поверхностью, со швами от матрицы, без следов облома, видимых полосок и утолщений.

Удобство пользования первичной упаковкой оценивали по характеристикам, имеющим значение для эксплуатационных условий. Это, прежде всего отсутствие необходимости применения дополнительных средств для вскрытия ампулы, отсутствие попадания стеклянной пыли в содержимое ампулы при вскрытии ампулы, безопасность вскрытия ампулы, удобство при транспортировке и т.д. Для проверки эксплуатационных характеристик ампулу отделяли от блока ампул, проверяли на герметичность нажатием на корпус ампулы, отсоединяли головку ампулы поворотом горловины. Таким образом, были подтверждены эксплуатационные свойства первичной упаковки для ЖЛС.

При оценке термостабильности изделий установлено, что полиэтиленовые ампулы деформировались при температуре $105-110^\circ\text{C}$, поэтому они непригодны при производстве лекарственных средств, требующих стерилизации при температуре 121°C . Поэтому для стерилизации ЖЛС в полиэтиленовых ампулах возможно использование температурного режима 100°C или стерилизующей фильтрации.

Химическая совместимость материала первичной упаковки с лекарственными препаратами определяли по показателям, характеризующим состояние материала упаковки, и по изменению показателей качества препаратов. К первой группе показателей относили растворимость и набухаемость материала упаковки, ее устойчивость к воздействию лекарственной или химической среды; ко второй – показатели миграции веществ из материала упаковки в лекарственную или химическую среду.

Ампулы были выдержаны при температуре от 25 до 60°C в щелочных растворах (1 М раствор натрия гидроксида, 4% раствор натрия гидрокарбоната, раствор эуфиллина, раствор диклофенака), в парах летучих веществ (ментол, ароматизаторы вишня, апельсин, карамель), в жидких средах (пропиленгликоль, глицерин, растворы солей и органических веществ – лидокаина гидрохлорида, парпаверина гидрохлорида, пираретама, магния сульфата и др.). Поверхность ампул из полиэтилена осталась гладкой, ровной, блестящей, без растрескивания; механические свойства (твердость, прочность на изгиб и разрыв) сохранились; размеры и масса изделий не изменились.

Изменение pH водных вытяжек из полиэтиленовых ампул определяли согласно требованиям Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) 1 изд, 3.2.2.1 по показателю «Кислотность или щелочность». По показателю кислотность или щелочность образцы полимерного материала выдерживали требования ГФУ 1 изд. [2].

Оценка химической несовместимости материала ампул с лекарственными препаратами выявила, что полиэтилен обладает низкими показателями сорбции. Сорбция в размерности (в %) для водных растворов не превышает 0,5%. Для практических целей сорбцией лекарственных препаратов материалом упаковки можно пренебречь [4].

Показателем оценки химической несовместимости материала ампул с лекарственными препаратами является коэффициент проницаемости растворов через материал упаковки при отсутствии в нем механических отверстий и видимых пор.

В таблице представлены данные стабильности некоторых ЖЛС, выпускаемых ООО «НИКО» в ампулах из полиэтилена.

Таблица

Показатели качества ЖЛС в полиэтиленовых ампулах

Название препаратов	Показатели				
	Тип ампулы	Конструктивные свойства	Максимальная потеря растворителя	Сорбция	Коэффициент проницаемости
Раствор лидокаина гидрохлорида 2% в ампулах по 2 мл	АП-3	Высота – 53 мм, диаметр – 12,5 мм, высота до метки – 21 мм	0,107%	0,459%	$3,34 \cdot 10^{-6}$ г*мм/см ²
Милдрокард, раствор для инъекций в ампулах по 5 мл	АП-5	Высота – 66 мм, диаметр – 12,5 мм, высота до метки – 34 мм	0,112%	0,465%	$1,31 \cdot 10^{-5}$ г*мм/см ²
Пираретам, раствор для инъекций 20% в ампулах по 10 мл	АП-10	Высота – 99 мм, диаметр – 12,5 мм, высота до метки – 67 мм	0,256%	0,484%	$7,52 \cdot 10^{-5}$ г*мм/см ²
Гепатокс, раствор для орального применения	АП-10	Высота – 99 мм, диаметр – 12,5 мм, высота до метки – 67 мм	0,267%	0,495%	$7,63 \cdot 10^{-5}$ г*мм/см ²

**Выводы:**

1. Изучены свойства нового вида упаковки для жидких лекарственных средств в виде ампул из полиэтилена марки Purell PE 3020 D низкой плотности высокого давления.
2. Проведена оценка конструктивных свойств, удобства использования, качества поверхности ампул, термостабильности, устойчивости, а также проведено изучение химической стабильности первичной упаковки.

Литература

1. Артемьев, А. И. Новый полимерный материал для упаковки лекарственных средств / А. И. Артемьев // Фармация. – 2007. – № 1. – С. 28-34.
2. Шевченко, В. О. Первинне пакування парентеральних розчинів: контейнери та матеріали, що використовуються при їх виробництві / В. О. Шевченко, В. С. Бондар // Вісник фармації. – 2010. – № 3 (63). – С. 9 – 12.
3. Гоцуля, Т.С. Полімерні матеріали у фармації / Т. С. Гоцуля, А. В. Самко // Запорозький медичинський журнал. – 2010. – Т. 12. – № 3 – С. 153-156.
4. Шевченко, В. О. Прогнозування стабільності парентеральних лікарських засобів у контейнерах з поліетилену / В. О. Шевченко, В. С. Бондар, О. В. Лукієнко // Журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – № 3. – С. 206-208.
5. Коломиец, Л. Украинские технологии европейского качества / Л. Коломиец // Навигатор фармации. – 2013. – № 3 (15). – С. 8-11.
6. Шевченко, В. О. Полімерні контейнери – первинне пакування парентеральних розчинів / Шевченко В. О. // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – № 1 (6). – С. 10-13.
7. Nikopharm – инновационные технологии от отечественного производителя / Ежедельник АПТЕКА № 37 (708). – С. 9.

STUDY OF THE COMPATIBILITY POLYMERIC MATERIAL OF THE PRIMARY PACKAGING FOR LIQUID MEDICINES

V.A. SHEVCHENKO
V.S. BONDAR
L.I. SHULGA
S.N. ROLIK

*National University of Pharmacy,
Kharkov, Ukraine*

e-mail: SVAVON@urk.net

The article presents the calculation results of the maximum sorption solvent of primary packaging material and fluid loss during storage. Using coefficients of permeability at different temperatures, extrapolation coefficient of permeability at a low storage temperature were conducted.

Key words: liquid medicines, primary packaging, plastic vials, chemical incompatibility, coefficient of permeability.