



В.О. Шевченко, В.С. Бондар, С.М. Полік

## Вивчення стабільності суспензій для парентерального застосування в поліетиленових контейнерах

Національний фармацевтичний університет, м.Харків

**Ключові слова:** поліетилен, контейнери, суспензія, стабільність.

**Ключевые слова:** полиэтилен, контейнеры, суспензия, стабильность.

**Key words:** polyethylene, containers, suspension, stability.

Розглянуто тенденції взаємодії суспензії для парентерального застосування з новим видом первинного пакування при зберіганні. Вивчено стабільність суспензії в полімерному пакуванні, в порівнянні з традиційною (ампули скляні).

Рассмотрены тенденции взаимодействия суспензии для парентерального применения с новым видом первичной упаковки при хранении. Изучена стабильность суспензии в полимерной упаковке, в сравнении с традиционной (ампулы стеклянные).

The trends in the interaction of the suspension for parenteral use a new type of primary packaging during storage was examined. The stability of suspensions in polymeric packaging compared to traditional (glass vials).

Суспензія – рідка лікарська форма, що містить су якості дисперсної фази одну або кілька подрібнених порошкоподібних речовин, розподілених у рідкому дисперсійному середовищі. Межу поділу фаз у таких системах видно неозброєним оком [1]. Однак ці системи нестійкі та згодом розшаровуються. Швидкість седиментації (осадження) часток твердої фази залежить від ступеня їх дисперсності й знаходить висвітлення в законі Стокса [2–4].

До суспензій для парентерального застосування висувається ряд особливих вимог, зокрема, швидке диспергування при збовтуванні, достатня стабільність для забезпечення необхідної дози при введенні. Крім того, за вимогами ДФУ (2.9.6), суспензії для ін'єкцій в однодозових контейнерах мають витримувати випробування однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу [5]. Цей показник досягається введенням стабілізаторів у склад суспензій [1,6,7].

Важливе місце у створенні якісних препаратів для парентерального застосування посідає первинне пакування та, насамперед, матеріал, з якого виготовлений контейнер. До того ж, питання пакування лікарських препаратів залишається актуальним на різних етапах розвитку фармацевтичного виробництва. Пакування лікарських засобів для парентерального застосування має бути простим і зручним, недоступним для дітей, а також економічно вигідним для виробника і споживача. Воно також є одним з факторів, які забезпечують стабільність препарату в процесі зберіганні, що визначається матеріалом, з якого виготовлені контейнери. Матеріали, що використовуються для виготовлення пакування, мають не тільки забезпечувати збереження препарату, але й не змінювати свої фізико-хімічні властивості в процесі контакту з лікарським середовищем, тобто бути інертними. Згідно ДФУ, первинне пакування для парентеральних лікарських засобів має відповідати вимогам статей Європейської фармакопеї «Матеріали, що використовуються для виробництва контейнерів» (3.1 і підрозділи) і «Контейнери» (3.2 і підрозділи). За визначенням ДФУ, контейнери для фармацевтичного засто-

сування являють собою вироби, що містять продукцію або призначені для зберіганні продукції і перебувають або можуть перебувати в безпосередньому контакті з продукцією [5].

Нині суспензії для парентерального застосування випускаються тільки в скляних контейнерах, тому впровадження їх випуску в контейнерах з поліетилену є актуальним. Компанія ТОВ «НІКО», відповідно до останніх світових тенденцій, під торгівельною маркою Nikopharm здійснює випуск препаратів для парентерального застосування в ампулах і флаконах з поліетилену на сучасному рівні із застосуванням технології BFS («Blow-Fill-Seal» – «видув/наповнення/герметизація»), відповідно до правил GMP. Така технологія забезпечує стерильне формування і наповнення контейнера в потоці чистого повітря й герметичне заварювання контейнера за один цикл у повністю асептичних умовах (зона класу А) на одній машині [8].

### Мета роботи

Вивчення стабільності суспензії для парентерального застосування в ампулах з поліетилену.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом досліджень була суспензія гідрокортизону ацетату 2,5% і ампули з поліетилену марки Purell PE 3020D з відносною густиною 0,926 г/см<sup>3</sup>, що дозволений МОЗ України до використання у фармацевтичній промисловості для виготовлення контейнерів, які містять рідкі лікарські засоби.

У ході досліджень проводили якісний і кількісний контроль зразків суспензії гідрокортизону ацетату 2,5% у поліетиленових ампулах. Вивчали фармако-технологічні показники якості суспензії: опис, густина, стійкість, розмір часток дисперсної фази, рН, втрата маси контейнера при зберіганні.

### Результати та їх обговорення

Для виготовлення суспензії конденсаційним методом спочатку готували розчин гідрокортизону ацетату в ДМСО, в якому він добре розчиняється. Після цього при безперервному перемішуванні розчин додавали у дисперсну фазу – воду для ін'єкцій.

Перший етап дослідження полягав в обґрунтуванні необхідності введення стабілізаторів у склад суспензії. Для цього експериментально визначено розмір часток отриманої суспензії методом мікроскопії. Результати фармако-технологічних досліджень наведено на *рис. 1*, з якого видно, що отримана суспензія належить до грубих суспензій, що містить у своєму складі близько 20% часток розміром 20 мкм, близько 30% – розміром 15 мкм, близько 45% – розміром 10 мкм і незначна кількість (близько 5% часток) – розміром менше 10 мкм, що вимагає введення у склад суспензії відповідних стабілізаторів. Для добору оптимальних стабілізаторів визначали час відстоювання суспензії, що характеризує її кінетичну стійкість за величиною відстоюного шару (чим вона менша, тим більше стійкість суспензії). Найбільш стійкі суспензії отримали при використанні у якості стабілізаторів пропіленгліколю й полівінілпірролідону в певному співвідношенні.

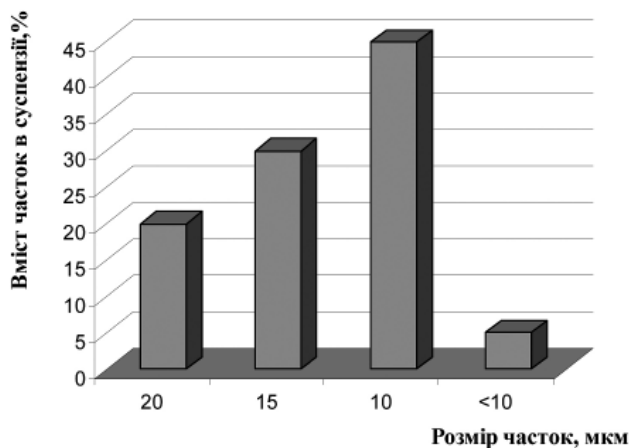


Рис. 1. Дослідження розміру часток отриманої суспензії.

Наступний етап дослідження полягав у вивченні стабільності суспензії гідрокортизону ацетату 2,5% у різних видах пакування. Для цього отриману суспензію розливали в контейнери з поліетилену ємністю 2 мл, у якості контрольного зразка служили контейнери зі скла марки УСП-1, наповнені суспензією.

Результати фармако-технологічних і фізико-хімічних показників суспензії гідрокортизону ацетату 2,5% у процесі зберігання протягом року, наведені в *таблиці 1*, доводять, що суспензія у первинній і вторинній упаковках відповідає нормам основних показників якості при зберіганні протягом року.

Сорбцію суспензії гідрокортизону ацетату 2,5% вивчено гравіметричним методом [9] шляхом зберігання розчину в ампулах з поліетилену ємністю 2 мл без вторинного пакування та у вторинному пакуванні при температурі 25°C протягом терміну спостереження (12 місяців) і наведена в *таблиці 2*.

Отже, теоретично припустима концентрація суспензії гідрокортизону ацетату наприкінці терміну зберігання (12 місяців) має становити:

$$C_2 = 2,1799 * 2,55 / (2,1799 - 0,1024) = 2,6757\%$$

Концентрація суспензії гідрокортизону ацетату, % при зберіганні в первинному пакуванні (12 місяців, термін спостереження) у середньому фактично склала:

$$C_2 = 2,1799 * 2,55 / (2,1799 - 0,0860) = 2,6547\%$$

Концентрація суспензії гідрокортизону ацетату, % при зберіганні у вторинному пакуванні (12 місяців, термін спостереження) у середньому фактично склала:

$$C_2 = 2,1637 * 2,55 / (2,1637 - 0,0643) = 2,6281\%$$

Виходячи з наведених даних визначено, що зміна кількісного вмісту гідрокортизону ацетату у бік зростання за рахунок втрати розчинника через 12 місяців зберігання (термін спостереження за температури 25°C)

Таблиця 1

**Результати дослідження стабільності суспензії гідрокортизону ацетату 2,5% при зберіганні в різних видах пакування (с. 80210) (середні дані аналізу 5 зразків)**

Показники	Вид пакування	Строк зберігання	
		Вихідні	12 місяців
Опис (біла або біла з жовтуватим відтінком суспензія зі специфічним запахом, що при відстоюванні осідає)	1	Відповідає	Відповідає
	2	Відповідає	Відповідає
	3	Відповідає	Відповідає
рН суспензії (2,5-3,5)	1	2,96	2,95
	2	2,96	2,97
	3	2,96	3,02
Густина (від 1,06 г/см <sup>3</sup> до 1,10 г/см <sup>3</sup> )	1	1,065	1,072
	2	1,065	1,068
	3	1,065	1,065
Стійкість суспензії (відновлення після 2 хв струшування)	1	Відповідає	Відповідає
	2	Відповідає	Відповідає
	3	Відповідає	Відповідає
Кількісний вміст (від 0,0225–0,0275 г/мл)	1	0,0255	0,0265
	2	0,0255	0,0263
	3	0,0255	0,0248

Примітка: 1 – зразки препарату в первинній упаковці; 2 – зразки препарату у вторинній упаковці; 3 – зразки препарату в традиційній упаковці (скляні ампули зі скла марки УСП-1).

Таблиця 2

**Результати порівняння прогнозованих і фактичних даних  
при зберіганні суспензії гідрокортизону ацетату 2,5% у поліетиленових контейнерах за температури 25°C  
протягом 12 місяців зберігання (термін спостереження)**

Номер зразка серії 80210	Початкова концентрація розчину, %	Температура зберігання, °C	Час зберігання, міс.	Початкова маса розчину, г	Втрата маси розчину, Δ g, г		Кінцева концентрація розчину, %	
					теоретична	практична	теоретична	практична
У первинному пакуванні								
1	2,55	25	12	2,1907	0,1024	0,0981	2,6750	2,6695
2	2,55	25	12	2,1986	0,1024	0,0834	2,6746	2,6505
3	2,55	25	12	2,1800	0,1024	0,0847	2,6757	2,6531
4	2,55	25	12	2,1536	0,1024	0,0818	2,6673	2,6507
5	2,55	25	12	2,1770	0,1024	0,0821	2,6759	2,6499
	Σ 2,55	Σ 25	Σ 12	Σ 2,1799	Σ 0,1024	Σ 0,0860	Σ 2,6737	Σ 2,6547
У вторинному пакуванні								
6	2,55	25	12	2,1747	0,1024	0,0639	2,6760	2,6272
7	2,55	25	12	2,1972	0,1024	0,0655	2,6747	2,6284
8	2,55	25	12	2,1342	0,1024	0,0690	2,6785	2,6352
9	2,55	25	12	2,1425	0,1024	0,0621	2,6780	2,6261
10	2,55	25	12	2,1700	0,1024	0,0612	2,6763	2,6240
	Σ 2,55	Σ 25	Σ 12	Σ 2,1637	Σ 0,1024	Σ 0,0643	Σ 2,6767	Σ 2,6281

становить 4,11% у первинному пакуванні та 3,06% у вторинному, при регламентованих межах кількісного вмісту наприкінці зберігання (2 роки) 10%.

#### Висновки

1. Розглянуто тенденції взаємодії суспензії гідрокортизону ацетату з новим видом первинного пакування (контейнери з поліетилену) при зберіганні.

2. Вивчено стабільність суспензії гідрокортизону ацетату в полімерному пакуванні, порівняно з традиційною (ампули скляні).

3. Показано можливість і переваги використання у фармацевтичній промисловості при виробництві ін'єкційних препаратів більш прогресивних полімерних пакувальних матеріалів.

#### Література

1. Чуешов В.І. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. і фармацев. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / В.І. Чуешов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та інш.; за ред. В.І. Чуешова – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
2. Бударин В.А. Анализ скрытых свойств системы Навье-Стокса / В.А. Бударин // Тез. докл. 6 Минск. между. форум. – Минск: ИТМО, 2008. – Т. 1. – С. 75–76.
3. Темам Р. Уравнения Навье-Стокса. Теория и численный анализ / Р.Темам. – 2-е изд. – М.: Мир, 1981. – 408 с.
4. Кутепов А.М. Химическая гидродинамика / А.М. Кутепов, А.Д. Полянин, З.Д. Запьянов и др. – М.: Квантум, 1996. – 336 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: ООО «РИРЕГ», 2001. – 531 с.
6. Милованова Л.Н. Технология приготовления лекарственных форм / Л.Н. Милованова. – Ростов-на-Дону: Медицина, 2002. – 448 с.
7. Синев Д.И. Дополнительная помощь по аптечной технологии лекарств / Д.И. Синев. – СПб.: Невский Диалект, изд. СПХФА, 2001 – 316 с.
8. Шевченко В.О. Полімерні контейнери – первинне пакування парентеральних розчинів / В.О. Шевченко // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – №1 (6). – С. 10–13.
9. Алмакаев М.С. Влияние полиэтиленовой упаковки на стабильность парентеральных лекарственных средств на основе местных анестетиков / М.С. Алмакаев, И.В. Шевченко, В.А. Шевченко, Н.А. Бодренкова // Управління, економіка та забезпечення якості у фармацевції. – 2009. – №1 (3). – С. 4–8.

#### Відомості про авторів:

Шевченко В.О., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою ІПКСФ НФаУ.

Бондар В.С., д. фарм. н., професор каф. токсикологічної хімії НФаУ.

Ролік С.М., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою ІПКСФ НФаУ.

#### Адреса для листування:

Шевченко В'ячеслав Александрович. 61001, м. Харків, пл. Повстання, 17.

Тел.: (057) 732 27 98.

E-mail: farmtex-ipksf@ukrfa.kharkov.ua