

УДК 615.014.83/84: 615.211: 615.456.1

М. С. АЛМАКАЕВ, И. В. ШЕВЧЕНКО, В. А. ШЕВЧЕНКО, Н. А. БОДРЕНКОВА
Национальный фармацевтический университет

ВЛИЯНИЕ ПОЛИЭТИЛЕНОВЫХ КОНТЕЙНЕРОВ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Проведены исследования взаимного влияния полимерной упаковки и растворов местных анестетиков лидокаина гидрохлорида и бупивакаина. Изучена сорбция растворителя из первичной упаковки. Определены сроки годности изученных препаратов в полиэтиленовых ампулах.

Ключевые слова: контейнеры, ампулы, полимер, стабильность, местные анестетики.

Традиционной первичной упаковкой для инъекционных растворов являются стеклянные ампулы. Однако такой вид упаковки не индифферентен к инъекционным растворам, ингредиенты которых взаимодействуют со стеклом, что вызывает разрушение последнего и переход его составных частей в жидкую фазу. В зависимости от действующих факторов (температура, длительность стерилизации, время хранения, марки стекла, величины рН раствора и др.) этот процесс может представлять собой выщелачивание или растворение, что приводит к деструкции внутреннего слоя стекла с образованием пленки, способной при хранении отслаиваться, образуя механические включения, которые недопустимы в растворах для инъекций [9].

Следует также отметить высокую хрупкость стекла, его относительно большую тоннажность, а также необходимость проведения целого цикла дополнительных операций перед использованием стеклянных ампул (мойка, сушка, стерилизация и т. п.).

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости использования для упаковки инъекционных лекарственных средств более современных материалов, например, полимеров, обладающих комплексом ценных свойств, не присущих другим материалам. Так, по сравнению со стеклом, полимерные материалы при удовлетворительной механической прочности, жесткости и поверх-

ностной твердости обладают меньшей хрупкостью или вовсе лишены ее. Многие пластмассы химически инертны и нейтральны и в то же время устойчивы к действию щелочей, кислот, окислителей, восстановителей и других агрессивных сред. Кроме того, они могут производиться в виде изделий сложной конфигурации, а эластичность некоторых полимеров позволяет создавать из них принципиально новые конструкции упаковочных средств различной вместимости (от 1 мл до 50 мл). Положительным свойством многих полимеров является прозрачность [2; 5; 6].

Важнейшим достижением производства инъекционных лекарственных средств в полимерной упаковке на современном этапе является то, что технология осуществляется в автоматическом режиме в асептических условиях, в течение одного технологического цикла, во время которого происходит формирование первичных упаковок из термопластичного гранулята, их дозированное наполнение раствором, герметизация и, далее, нанесение необходимой маркировки, и кодовых обозначений на емкости. Длительность цикла составляет небольшой промежуток времени (около 10–15 сек).

Такая технология имеет ряд значительных преимуществ по сравнению с традиционными методами асептического наполнения предварительно изготовленных и стерилизованных ампул. Прежде всего, это исключение цикла подготовки первичной упаковки перед наполнением.

Она также обеспечивает надежную защиту как самой упаковки, так и раствора препарата

© Алмакаев М. С., Бодренкова Н. А., Шевченко В. А., Шевченко И. В., 2009

от микробной контаминации и сохранение стерильности в процессе производства, а непроницаемость полимерных упаковок для микроорганизмов препятствует нарушению стерильности в процессе хранения. А в ряде случаев, когда гарантируются асептические условия производства, практически исключается необходимость проведения стадии окончательной термической стерилизации продукции в первичной упаковке, что экономит энергоресурсы фармпредприятий [1; 10].

Малотоннажность полимерной упаковки по сравнению со стеклянными тароупаковочными средствами значительно облегчает транспортировку готовых инъекционных лекарственных средств.

В 1989 г. компанией «AstraZeneca» (Швеция) начат выпуск местных анестетиков и, в частности, растворов лидокаина гидрохлорида и бупивакаина в новой упаковке — пластиковых однодозовых ампулах марки «Polyamp® Duofit®».

В настоящее время растворы вышеуказанных местных анестетиков в пластиковых ампулах для парентерального применения, выпускают следующие производители: фирмы «AstraZeneca» (Швеция) — ампулы 2, 5 и 10 мл, «Euro-Med Laboratories Phill, Inc.» (Филлиппины) — ампулы 2 мл и 5 мл, «B Braun Melsungen AG» (Германия) — ампулы по 2 мл и «Marck Biosciences LTD» (Индия) — ампулы по 3 мл [4; 7].

В аспекте вышесказанного возможность использования полимерной упаковки для часто используемых в медицинской практике местных анестетиков является актуальной.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

Целью наших исследований было определение взаимного влияния полимерной упаковки на качество препаратов местноанестезирующего действия, таких как раствор лидокаина гидрохлорида 2% и раствор бупивакаина 0,5% в ампулах из полиэтилена марки Purrel PE 3020 D производства фирмы «Basell Polyolefine GmbH», Германия по 2 мл и по 5 мл соответственно.

При испытании образцов полимерной упаковки с растворами местных анестетиков руководствовались требованиями статьи 3.2.2. «Пласт-

массовые контейнеры и укупорочные средства для фармацевтической продукции» ГФУ [5].

Пластмассовый контейнер, выбранный для конкретного препарата, должен соответствовать следующим требованиям:

- ингредиенты препарата, которые находятся в контакте с пластиковым материалом, не должны в значительной степени адсорбироваться его поверхностью или мигрировать в середину пластика или через него;
- пластиковый материал не должен выделять в содержимое контейнера никаких веществ в количествах, достаточных для того, чтобы влиять на стабильность препарата или быть потенциально опасным относительно токсичности.

В связи с этим, нами были проведены испытания, которые подтвердили, что в процессе производства препаратов не происходит указанных изменений. Было изучено влияние на некоторые показатели качества препаратов при нагревании их в полиэтиленовых контейнерах при 100°C в течение 2 часов, как это рекомендуется ГФУ (дополнение 1, статья 3.2.2.1.) «Пластмассовые контейнеры для водных растворов для парентерального применения» [5].

Испытание проводили на образцах препарата лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций 2% и бупивакаин, раствор для инъекций 0,5%, помещенных в полиэтиленовые ампулы. Параллельно были проведены испытания вышеуказанных препаратов в классической стеклянной упаковке (ампулы стекла марки УСП-1). Условия проведения испытаний представлены в табл. 1.

Образцы препаратов в полиэтиленовых и стеклянных ампулах были помещены в автоклав при температуре 100°C на 2 часа. Затем был проведен анализ по показателям качества в соответствии с требованиями АНД. Полученные результаты представлены в табл. 2 и 3.

При испытании образцов препаратов в полиэтиленовых ампулах (данные табл. 2 и 3) было установлено, что образцы, подвергшиеся обработке при температуре 100°C в течение 2 часов, соответствуют требованиям АНД по проверенным показателям. На основании полученных

Таблица 1

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ СТАБИЛЬНОСТИ ПРЕПАРАТОВ В ПОЛИЭТИЛЕНОВЫХ АМПУЛАХ

Раствор лидокаина гидрохлорида 2%			Раствор бупивакаина 0,5%		
Номер серии препарата	Условия	Материал упаковки	Номер серии препарата	Условия	Материал упаковки
010806-1	Необработанные	полиэтилен	010906-1	Необработанные	полиэтилен
010806-2	100° в течение 2 ч.	полиэтилен	010906-2	100° в течение 2 ч.	полиэтилен
020806-1	Необработанные	стекло	020906-1	Необработанные	стекло
020806-2	100° в течение 2 ч.	стекло	020906-2	100° в течение 2 ч.	стекло

Таблиця 2

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПРЕПАРАТА ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИД,
РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 2 % В ПОЛИЭТИЛЕНОВЫХ И СТЕКЛЯННЫХ АМПУЛАХ

№ п/п	Показатели качества	Требования спецификации	Результат				Выводы
			010806-1	010806-2	020806-1	020806-2	
1.	Описание	Прозрачная бесцветная жидкость	Прозрачная бесцветная жидкость	Прозрачная бесцветная жидкость	Прозрачная бесцветная жидкость	Прозрачная бесцветная жидкость	Соответствует
2.	pH	От 5,0 до 7,0	6,10	6,32	6,10	6,35	Соответствует
3.	Прозрачность раствора	Препарат должен быть прозрачным.	Препарат прозрачный	Препарат прозрачный	Препарат прозрачный	Препарат прозрачный	Соответствует
4.	Цветность раствора	Препарат должен быть бесцветным	Препарат бесцветный	Препарат бесцветный	Препарат бесцветный	Препарат бесцветный	Соответствует
5.	Первичные ароматические амины	Не более 0,04%	0,02	0,02	0,02	0,02	Соответствует
6.	Количественное содержание лидокаина гидрохлорида	От 0,018 до 0,022 г в 1 мл препарата.	0,0201	0,0205	0,0201	0,0203	Соответствует

Таблиця 3

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПРЕПАРАТА БУПИВАКАИН,
РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 0,5 % В ПОЛИЭТИЛЕНОВЫХ И СТЕКЛЯННЫХ АМПУЛАХ

№ п/п	Показатели качества	Требования спецификации	Результат				Выводы
			010906-1	010906-2	020906-1	020906-2	
1.	Описание	Прозрачная бесцветная жидкость	Прозрачная бесцветная жидкость	Прозрачная бесцветная жидкость	Прозрачная бесцветная жидкость	Прозрачная бесцветная жидкость	Соответствует
2.	pH	От 4,5 до 5,5	4,65	4,67	4,66	4,65	Соответствует
3.	Прозрачность раствора	Препарат должен быть прозрачным.	Препарат прозрачный	Препарат прозрачный	Препарат прозрачный	Препарат прозрачный	Соответствует
4.	Цветность раствора	Препарат должен быть бесцветным	Препарат бесцветный	Препарат бесцветный	Препарат бесцветный	Препарат бесцветный	Соответствует
5.	Количественное содержание бупивакаина	От 0,0045 до 0,0055 г в 1 мл препарата	0,0049	0,0051	0,0049	0,0050	Соответствует

данных можно сделать вывод, что пластиковый материал не выделяет в содержимое контейнера никаких веществ в количествах, достаточных для того, чтобы влиять на стабильность препаратов в соответствии с требованиями ГФУ (дополнение 1, статья 3.2.2.1.) «Пластмассовые контейнеры для водных растворов для парентерального применения» [5].

Сорбция растворов лидокаина гидрохлорида 2% и бупивакаина 0,5% была изучена гравиметрическим методом путем хранения раствора в полиэтиленовых ампулах при температуре 25°C в течение 2 лет [3; 8].

Изменение концентрации раствора лидокаина гидрохлорида 2%, связанное с потерей растворителя в процессе хранения за счет проницаемости его через материал упаковки рассчитывали по формуле:

$$C_2 = P_0 \times C_1 / (P_0 - \Delta g),$$

где C_2 — концентрация раствора в конце хранения, %;

C_1 — концентрация раствора перед закладкой на хранение, %;

P_0 — начальное количество раствора в упаковке, г;

Δg — потеря растворителя за счет проницаемости, г.

Теоретически допустимая потеря растворителя определялась по формуле:

$$\Delta g = P_0 \times (1 - C_1 / C_2),$$

где Δg — допустимая потеря растворителя, г;

P_0 — среднее наполнение ампул раствором, равное 2,15 мл;

C_1 — номинальная концентрация раствора, равная 2%;

C_2 — наибольшая допустимая концентрация раствора по АНД, равная 2,2%.

Расчеты показали, что теоретически допустимая потеря растворителя для раствора лидокаина гидрохлорида составляет:

$$\Delta g = 2,15 \times (1 - 2 / 2,2) = 0,19545.$$

**ЗАВИСИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ РАСТВОРОВ ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА
И БУПИВАКАИНА ОТ ПОТЕРИ МАССЫ РАСТВОРА В ПОЛИЭТИЛЕНОВЫХ АМПУЛАХ**

Средняя начальная концентрация растворов	Температура хранения, °С	Время хранения, год	Средняя начальная масса раствора, г	Потеря массы раствора, Δ g, г		Конечная концентрация раствора, %	
				теоретическая	практическая	теоретическая	практическая
Раствор лидокаина гидрохлорида 2,01 %	25	2	2,149	0,19545	0,17532	2,2	2,19
Раствор бупивакаина 0,501 %	25	2	5,302	0,4818	0,4709	0,55	0,549

Теоретически допустимая концентрация раствора лидокаина гидрохлорида в % в конце хранения (2 года) составила:

$$C_2 = 2,149 \times 2,01 / (2,149 - 0,19545) = 2,2 \%$$

Практическая потеря растворителя в течение 2 лет хранения составила 0,17532 г. Концентрация раствора лидокаина гидрохлорида в конце срока хранения 2,19%:

$$C_2 = 2,149 \times 2,01 / (2,149 - 0,17532) = 2,19 \%$$

Расчеты показали, что теоретически допустимая потеря растворителя для раствора бупивакаина составляет:

$$\Delta g = 5,3 \times (1 - 0,5 / 0,55) = 0,4818.$$

Теоретически допустимая концентрация раствора бупивакаина в % в конце хранения (2 года) составила:

$$C_2 = 5,3 \times 0,501 / (5,3 - 0,4818) = 0,55 \%$$

Практическая потеря растворителя в течение 2 лет хранения раствора бупивакаина в полиэтиленовых ампулах составила 0,4709 г. Концентрация раствора бупивакаина в конце срока хранения 0,549%:

$$C_2 = 5,3 \times 0,501 / (5,3 - 0,4709) = 0,549 \%$$

Результаты исследований, представленные в табл. 4, показали, что потеря в массе исследуемых растворов в полиэтиленовых ампулах в течение 2 лет хранения при температуре 25°C составляет не более 10%.

Проведенный контроль растворов лидокаина гидрохлорида 2% и бупивакаина 0,5% в полиэтиленовых ампулах по окончании регламентированного срока хранения препаратов показал, что по физико-химическим характеристикам препараты соответствуют показателям нормативной документации.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования показали перспективность использования полимерной

упаковки в виде ампул из полиэтилена марки Purrel PE 3020 D производства фирмы Basell Polyolefine GmbH (Германия) при производстве парентеральных растворов местного анестезирующего действия.

2. Доказано, что полиэтилен не оказывает негативного влияния на качество исследуемых растворов в течение регламентированного срока хранения.
3. Сорбция растворителя из полиэтиленовых ампул при хранении при температуре 25°C составляет не более 10%, соответственно количественное содержание действующих веществ в растворе находится в регламентируемых пределах, что позволяет установить срок годности препаратов в полиэтиленовых ампулах в течение не менее 2 лет.

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Алмакаева Л.Г. Використання полімерних матеріалів в якості первинної упаковки парентеральних препаратів / Л.Г. Алмакаева, Г.Г. Донштрубова // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України. Матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України. — Х.: Видавництво НФаУ, 2005. — С.182-183.
2. Андрюкова Л.Н. Первичная упаковка глазных капель: состояние вопроса, проблемы и пути их решения / Л.Н. Андрюкова // Фармаком. — 2003. — № 4. — С. 57-63.
3. Артемьев А.И. Прогнозирование сохранности клофелина в глазных каплях в полиэтиленовой упаковке / А.И. Артемьев, Л.И. Кузьмина // Фармация. — 1978. — № 3. — С. 107-110.
4. Бупивакаин – АстраЗенека. — Режим доступа до статті: <http://www.medi.ru>. — Назва з екрану.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: ООО «РІРЕГ», 2001. — 531 с.

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: ТОВ «РИРЕГ», 2004. — 520 с.
7. Лидокаїна гідрохлорид. — Режим доступу до статті: <http://www.Medical Groups.htm>. — Назва з екрану.
8. Руководство по качеству. Лекарственное средство, спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости. Руководство 42 -3.2: 2004. — К.: — МОЗ України, 2004. — 42 с.
9. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов / под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. — Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. — 784 с.
10. Технологія виробництва інфузійних розчинів у полівінілхлоридних контейнерах / І.В. Шевченко, Л.Г. Алмакаєва, Л.Г. Науменок, Н.В. Бегунова // Вісник фармації. — 2005. — № 3(43). — С. 76–78.

УДК 615.014.83/84: 615.211: 615.456.1**ВПЛИВ ПОЛІЕТИЛЕНОВОЇ УПАКОВКИ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ****М. С. Алмакаєв, І. В. Шевченко, В. О. Шевченко, Н. О. Бодренкова**

Проведено дослідження взаємного впливу полімерної упаковки з розчинами місцевих анестетиків лідокаїну гідрохлориду та бупівакаїну. Вивчено сорбцію розчинника з первинного пакування. Визначено терміни придатності вивчених препаратів у поліетиленових ампулах.

Ключові слова: контейнери, ампули, полімер, стабільність, місцеві анестетики.

UDC 615.014.83/84: 615.211: 615.456.1**INFLUENCE OF POLYETHYLENE PRIMARY PACKAGING SYSTEMS ON STABILITY OF PARENTERAL DRUGS BASED ON TOPICAL ANESTHETICS****M. S. Almakayev, I. V. Shevchenko, V. A. Shevchenko, N. A. Bodrenkova**

The article presents the results of studies of interference of plastic containers with solutions containing local anesthetic lidocaine hydrochloride and bupivacaine. Sorption of solute from primary packaging system has been studied. Shelflife of the drugs in polyethylene ampoules has been determined.

Keywords: containers, plastic, stability, local anesthetic.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Кафедра товарознавства НФаУ.

Тел: 8(0572) 67–91–80

Надійшла до редакції: 03.12.08