

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чушовим

УДК 615.014.83/84:615.211:615.456.1

## ПЕРВИННЕ ПАКУВАННЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ РОЗЧИНІВ: КОНТЕЙНЕРИ ТА МАТЕРІАЛИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ПРИ ЇХ ВИРОБНИЦТВІ

В.О.Шевченко, В.С.Бондар

Національний фармацевтичний університет

**Проведені випробування зразків полімерних контейнерів для фармацевтичного застосування та матеріалу, з якого вони виготовлені (поліетилен Purell PE 3020D), на зразках полімерних гранул і контейнерів, представлених ТОВ “НІКО”, м. Макіївка, Донецької області, показали їх відповідність вимогам розділів 3.2.2. і 3.2.2.1 Державної фармакопеї України 1 вид. за всіма показниками якості.**

В останні роки при розробці, виробництві та контролі лікарських засобів (ЛЗ) висуваються високі вимоги до забезпечення їх якості. Одним з факторів, які впливають на якість ЛЗ у процесі зберігання, є первинне пакування та матеріал, з якого виготовлений контейнер. Комплексною проблемою при виборі матеріалу пакування є відсутність взаємодії між матеріалом пакування та лікарським препаратом, що встановлюється насамперед при проведенні фармацевтичної розробки. При цьому матеріали, використовувані при виготовленні пакування, повинні забезпечувати не тільки зберігання препарату, але й не змінювати свої фізико-хімічні властивості в процесі контакту з лікарським середовищем, а також бути інертними. При виборі пакувального матеріалу керуються вимогами, регламентованими національними та міжнародними нормативними документами [1-4, 9, 12, 14].

Згідно з вимогами ДФУ (доповнення 1) первинне пакування для парентеральних лікарських засобів повинно відповідати вимогам статей Європейської фармакопеї “Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів” (3.1 і підрозділи) та “Контейнери” (3.2 і підрозділи). За визначенням ДФУ контейнери для фармацевтичного застосування — це виріб, який містить продукцію або призначений для зберігання продукції і знаходиться або може знаходитись у безпосередньому контакті з нею. [5, 6, 7, 10, 11, 13].

Підприємством ТОВ “НІКО”, м. Макіївка здійснюється випуск парентеральних ЛЗ у більш су-

часному полімерному пакуванні (флакони та ампули з поліетилену низької щільності (високого тиску) марки Purell PE 3020D). Сировиною для поліетилену служить газ етилен. Поліетилен синтезують шляхом полімеризації етилену при високому та низькому тиску. Як правило, поліетилен випускають у вигляді гранул діаметром 2-5 мм [8].

Метою нашої роботи було вивчення якості полімерних контейнерів для виробництва парентеральних препаратів і матеріалу, з якого вони виготовлені.

### Експериментальна частина

Випробування зразків полімерних контейнерів для фармацевтичного застосування та матеріалу, з якого вони виготовлені (поліетилен Purell PE 3020D), проводили на зразках полімерних гранул і контейнерах, представлених ТОВ “НІКО”, м. Макіївка, Донецької області. Дослідження проводили відповідно до вимог ДФУ [6, 7].

Якість контейнерів і вихідного матеріалу визначали за наступними показниками: прозорість випробуваного розчину, отриманого шляхом витримання води в контейнері при 100°C протягом 120 хв; кольоровість випробуваного розчину, отриманого при визначенні показника “Прозорість”; кислотність або лужність; оптична густина; речовини, що відновлюються; якість самих контейнерів перевіряли також за показниками “Прозорість матеріалу контейнера”.

### Результати та їх обговорення

Для виключення впливу температури та інших факторів при виробництві контейнерів на оцінку якості полімерного пакування спочатку було проведено вивчення вихідного полімерного матеріалу, з якого виготовляються контейнери. Вихідний матеріал являє собою полімерні гранули майже сферичної форми діаметром близько 4 мм.

При вивченні представлених зразків готових ампул мінімального об'єму (5 мл) з внутрішнім діаметром 13 мм і висотою близько 40 мм було розраховано, що їх об'єм становить близько 5 мл, при цьому площа внутрішньої поверхні пакування —

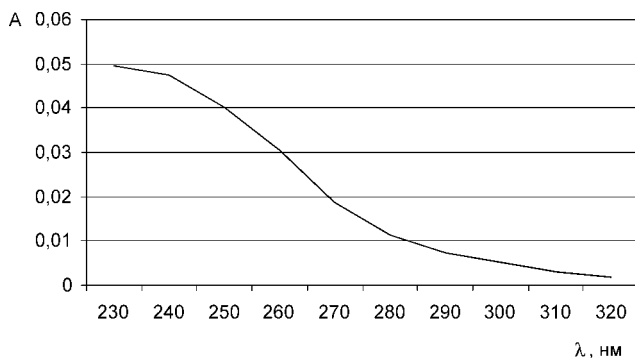


Рис. Спектр поглинання випробуваних розчинів.

близько  $17 \text{ см}^2$ . У такий спосіб відношення об'єму рідини до безпосередньої площі контакту поверхні пакувального матеріалу становить  $5/17$  або близько  $0,3 \text{ мл/см}^2$ . Виходячи з цієї величини, геометричних розмірів полімерних гранул та їх середньої маси ( $21,2 \text{ мг}$ ) і необхідної для проведення всіх випробувань кількості випробуваного розчину ( $200 \text{ мл}$ ), розраховане співвідношення мас полімерних гранул і об'єму води очищеної, необхідної для одержання  $200 \text{ мл}$  випробуваного розчину, що становить близько  $29 \text{ г}$ .

Випробуваний розчин готували згідно з методикою ДФУ, для чого  $29 \text{ г}$  полімерних гранул поміщали в конічну колбу, виготовлену із кварцового скла, додавали  $200 \text{ мл}$  води очищеної та витримували при температурі  $100^\circ\text{C}$  протягом  $120 \text{ хв}$ . Після охолодження випробуваний розчин тестували.

Паралельно проводили дослідження двох зразків полімерного матеріалу, з якого виготовлені ампули. Випробуваний розчин поміщали в пробірки та порівнювали прозорість і кольоровість отриманого розчину відповідно до методик ДФУ.

При випробуванні контейнерів ємністю  $5 \text{ мл}$  та  $10 \text{ мл}$  за показниками "Прозорість" та "Кольоровість" випробуваний розчин одержували відповідно до методики ДФУ (доповнення 1) [6]. Представлені зразки контейнерів заповнювали водою очищеною та витримували протягом  $120 \text{ хв}$  при температурі  $100^\circ\text{C}$ . Після охолодження зразків контейнерів до кімнатної температури випробуваний розчин поміщали в пробірки та порівнювали прозорість і кольоровість отриманого розчину відповідно до методик ДФУ.

При проведенні досліджень показників "Прозорість", "Кольоровість" контейнерів ємністю  $250 \text{ мл}$  і  $500 \text{ мл}$  випробуваний розчин одержували відповідно до методики ДФУ (доповнення 1) [6]. Випробуваний розчин, витягнутий з контейнерів ємністю  $250 \text{ мл}$  і  $500 \text{ мл}$ , за показниками прозорість та кольоровість не відрізняється від води очищеної. Порівняння проводили відповідно до методик ДФУ.

Отримані результати дозволили зробити висновки про те, що за показниками "Прозорість" і

"Кольоровість" випробувані розчини, які використовуються для вивчення якості контейнерів різної місткості, а також матеріалу, з якого вони виготовлені, не відрізняються від води, що застосовувалася для приготування випробуваного розчину.

Наступним етапом нашої роботи було визначення "Кислотності або лужності" досліджуваних зразків.

Згідно з вимогами ДФУ показники "Кислотність або лужність" визначають, використовуючи об'єм випробуваного розчину, який становить  $4\%$  від номінальної місткості контейнера. Оскільки представлені контейнери мають номінальний об'єм  $5 \text{ мл}$ , а  $4\%$  від цієї величини становить  $0,2 \text{ мл}$ , чого не досить для проведення випробувань за методикою ЄФ 5, для дослідження було використано  $20 \text{ мл}$  приготовленого випробуваного розчину. До цієї кількості додавали  $100 \text{ мкл}$  розчину фенолфталеїну Р; розчин залишався безбарвним. Далі додавали  $0,4 \text{ мл}$   $0,01 \text{ М}$  розчину натрію гідроксиду — розчин набував рожевого кольору, який знебарвлювався після додавання  $0,8 \text{ мл}$   $0,01 \text{ М}$  розчину кислоти хлористоводневої. До отриманого розчину додавали  $0,1 \text{ мл}$  розчину метиленового червоного; розчин набув помаранчево-червоного забарвлення.

Представлені результати свідчать, що за показниками "Кислотність або лужність" представлені зразки полімерного матеріалу, а також полімерні контейнери витримують вимоги ДФУ.

Визначення оптичної густини випробуваного розчинів у полімерному пакуванні є невід'ємною частиною випробувань, необхідних при вивченні якості полімерного пакування, а також можливості його використання при виробництві парентеральних препаратів.

Першим етапом досліджень було визначення оптичної густини полімерного матеріалу, яке проводили відповідно до методики ДФУ. Знімали спектри випробуваного розчинів, отриманих, як зазначалося вище, щодо вихідної води очищеної.

Визначення оптичної густини полімерних контейнерів ємністю  $5 \text{ і } 10 \text{ мл}$  та зразків контейнерів ємністю  $250 \text{ мл}$  і  $500 \text{ мл}$  проводили аналогічно. Результати випробувань були ідентичні та представлені на рисунку.

Як видно з рисунка, представлені зразки витримують вимоги ДФУ (доп. 1) до матеріалу за показником "Оптична густина" (не більше  $0,2$  одиниць оптичної густини в інтервалі від  $230$  до  $260 \text{ нм}$ ).

Наступним етапом наших досліджень було визначення речовин, що відновлюються, які проводили за методикою ЄФ 5 вид., використовуючи  $20,0 \text{ мл}$  випробуваного розчину.

За вимогами ДФУ різниця об'ємів  $0,01 \text{ М}$  розчину  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , який був витрачений на титруван-

Таблиця 1

Результати титрування при визначенні показника “Речовини, що відновлюються” для полімерного матеріалу

Найменування зразка	Об'єм досліджуваного розчину (мл)	Об'єм 0,002 М розчину калію перманганату (мл)	Об'єм 0,01 М розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (мл)	Різниця об'ємів розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$
Розчин порівняння	20,0	20,0	3,82,	
	20,0	20,0	3,80	
	20,0	20,0	3,80	
	20,0	20,0	3,82	
	20,0	20,0	3,82	
Середнє значення			3,81	
Випробуваний розчин	20,0	20,0	3,28	0,53
	20,0	20,0	3,26	0,55
	20,0	20,0	3,28	0,53
	20,0	20,0	3,30	0,51
	20,0	20,0	3,22	0,59
Середнє значення			3,27	0,54

Таблиця 2

Результати титрування при визначенні показника “Речовини, що відновлюються” у випробуваному розчині, приготовленому при випробуванні полімерних контейнерів

Найменування зразка	Об'єм досліджуваного розчину (мл)	Об'єм 0,002 М розчину калію перманганату (мл)	Об'єм 0,01 М розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (мл)	Різниця об'ємів розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$
Розчин порівняння	20,0	20,0	3,90,	
	20,0	20,0	3,90	
	20,0	20,0	3,90	
	20,0	20,0	3,88	
	20,0	20,0	3,92	
Середнє значення			3,90	
Випробуваний розчин	20,0	20,0	3,10	0,80
	20,0	20,0	3,12	0,78
	20,0	20,0	3,10	0,80
	20,0	20,0	3,11	0,79
	20,0	20,0	3,10	0,80
Середнє значення			3,11	0,80

ня випробуваного розчину, та розчину порівняння не повинна перевищувати 1,5 мл. Результати титрувань представлені в табл. 1 і 2.

Як видно з табл. 1 і 2, різниця об'ємів 0,01 М розчину  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , який був витрачений на титрування випробуваного розчину та розчину порівняння, не перевищує 1,5 мл, що повністю відповідає вимогам ЄФ 5 вид. і свідчить про те, що випробувані зразки відповідають за показником “Речовини, що відновлюються” нормативній документації.

#### ВИСНОВКИ

1. Представлені ТОВ “НІКО” зразки поліетилену Purell PE 3020D серії FG2545L21H виробництва фірми “Basell Sales & Marketing BV”, Німеччи-

на та виготовлені з нього полімерні контейнери ємністю 5 мл, 10 мл, 250 мл і 500 мл відповідають вимогам ДФУ 1 вид., ДФУ 1 вид., доп. 1, ЄФ 5 вид. за всіма випробуваними показникам якості.

2. За показниками “Прозорість” та “Кольоровість” випробуваний розчин, поміщений у контейнери, не відрізняється від води, яка використовується для його приготування. Випробувані зразки витримують випробування за показником “Кислотність або лужність”.

3. При визначенні оптичної густини встановлено, що оптична густина випробуваного розчину становить не більше 0,2 о.о.г. в інтервалі від 230 нм до 260 нм. При випробуваннях контейнерів і полі-

мерних матеріалів на речовини, що відновлюються, різниця об'єму розчину, витрачена на титрування, склала не більше 1,5 мл, що повністю відповідає вимогам ЄФ 5 вид.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алмакаєв М.С., Шевченко І.В., Шевченко В.О., Бодренкова Н.О. // *Управління, економіка та забезпечення якості у фармації*. — 2009. — №1 (3) — С. 4-8.
2. Андрюкова Л.Н. // *Фармаком*. — 2003. — №4. — С. 57-63.
3. Андрюкова Л.Н. // *Фармаком*. — 2004. — №1. — С. 78-84.
4. Безуглая Е.П., Лянунов Н.А., Бовтенко В.А. // *Фармаком*. — 2008. — №4. — С. 75-82.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; Под общ. ред. Г.В.Годовальникова. — Мн.: Минский государственный ПТК полиграфии, 2006. — 656 с.
6. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
7. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: ВАТ РІРЕГ, 2001. — 531 с.
8. Уайт Дж.Л., Чой Д.Д. Полиэтилен, полипропилен и другие полиолефины / Пер. с англ.; Под ред. Е.С.Цобкалло. — С.Пб.: Профессия, 2006. — 256 с.
9. Balthes M., Plada A., Runyon R. // *Pharm. Ind.* — 2001. — Vol. 63, №8. — P. 894-898.
10. *British Pharmacopoeia*. — Vol. 1, 2. — 2001. — 2639 p.
11. *European Pharmacopoeia*. — 6-th ed. — 2008. — Strasbourg: Council of Europe, 2008. — Vol. 1. — 1084 p.
12. *Rote Liste*. — Frankfurt/Main Verlag, 2007. — 559 p.
13. *The United State Pharmacopoeia XXIV ed.* — *The National Formulary*. — 2000. — 2569 p.
14. Vanhooydonsk J.P. // *STP fharma prat.* — 2000. — Vol. 10, №5. — P. 266-269.

УДК 615.014.83/.84:615.211:615.456.1

ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ РАСТВОРОВ: КОНТЕЙНЕРЫ И МАТЕРИАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА КОНТЕЙНЕРОВ

В.А.Шевченко, В.С.Бондарь

Проведенные испытания образцов полимерных контейнеров для фармацевтического применения и материала, из которого они изготовлены (Полиэтилен Purell PE 3020D), на образцах полимерных гранул и контейнерах, представленных ООО “НИКО”, г. Макеевка Донецкой области, показали их соответствие требованиям разделов 3.2.2. и 3.2.2.1 Государственной фармакопеи Украины 1 изд. по всем показателям качества.

UDC 615.014.83/.84:615.211:615.456.1

PRIMARY PACKAGING OF PARANTERAL SOLUTIONS: CONTAINERS AND MATERIALS USED FOR MANUFACTURE OF CONTAINERS

V.O.Shevchenko, V.S.Bondar

Testing of the samples of polymeric containers for pharmaceutical application and the material they have been made of (polyethylene — Purell PE 3020D) presented by “Niko, Ltd”, Makeevka, Donetsk region, has been carried out on the samples of polymeric granules and containers. The results of the research have been demonstrated their complete compliance in all quality parameters with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (sections 3.2.2. and 3.2.2.1).