

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615.014.83/.84:615.211:615.456.1

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІЕТИЛЕНОВИХ КОНТЕЙНЕРІВ У ВИРОБНИЦТВІ ЕМУЛЬСІЙ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

В.О.Шевченко

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження з вивчення стабільності емульсії на основі 2,6-дізопропілфенолу для парентерального застосування в контейнерах з поліетилену. Вивчена сорбція розчинника протягом спостережуваного строку зберігання в первинному та у вторинному пакуванні.

Лікарські засоби для парентерального застосування на теперішній час є одними з найрозповсюдженіших лікарських препаратів, які застосовуються у сучасній медицині. Випуск нових препаратів вітчизняними виробниками сприяє швидкому розвитку підприємств та галузі в цілому.

Лікарські засоби для парентерального застосування — це стерильні лікарські засоби, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини чи тварини [7].

Серед усіх препаратів особливе значення надається ін'єкційним та інфузійним лікарським засобам, за допомогою яких можна швидко, ефективно та оперативно надати медичну допомогу ургентним хворим та пацієнтам, які потребують термінового ефекту від лікарського препарату, а також пацієнтам, яких оперують. Останнім часом для вступного наркозу і підтримки загальної анестезії, а також при короткочасних хірургічних і діагностичних втручаннях застосовують препарат "Пропофол" у вигляді 1% емульсії для парентерального застосування [3, 5].

На підприємстві ТОВ "Нікофарм", м. Макіївка освоєний випуск парентеральних препаратів в ампулах і флаконах із поліетилену на сучасному рівні відповідно до правил GMP. Технологічний процес здійснюється в автоматичному режимі та контролюється за допомогою новітніх приладів [4, 8].

Метою даної роботи є дослідження з використання поліетиленових ампул при виробництві емульсій для парентерального застосування на прикладі емульсії 2,6-дізопропілфенолу 1%.

Експериментальна частина

Об'єктом досліджень була емульсія 2,6-дізопропілфенолу 1% та ампули з поліетилену марки Purell

PE 3020D з відносною щільністю $0,926 \text{ г/см}^3$, дозволені МОЗ України до використання у фармацевтичній промисловості для виготовлення контейнерів для рідких лікарських засобів.

У ході досліджень проводився якісний і кількісний контроль зразків емульсії 2,6-дізопропілфенолу 1% у поліетиленових ампулах. Досліджувалися фармако-технологічні показники якості емульсії, такі як описання, розшарування, рН, втрата в масі контейнера при зберіганні.

Результати та їх обговорення

Емульсії для парентерального застосування є однорідною по зовнішньому вигляду лікарською формою, що складається із взаємно нерозчинних тонкодиспергованих рідин. Емульсії — кінетично нестійкі системи, тому внаслідок різної щільності дисперсійного середовища та дисперсної фази можливе їх розшарування [6].

Одержання емульсії 2,6-дізопропілфенолу здійснювали на диспергаторі типу ПТ-2. Субстанцію 2,6-дізопропілфенолу розчиняли в олеїновій кислоті та емульгували за допомогою яєчного та соєвого фосфатидів. Для створення оптимального рН емульсії, яке становить 6,5-8,5, використовували натрію гідроксид, у якості ізотонуючого реагенту використовували гліцерин [12, 14]. Отриману емульсію розливали в ампули з поліетилену по 10 мл і запаювали. Контрольні зразки емульсії поміщали в скляні ампули марки УСП-1. Зразки препарату в поліетиленових ампулах зберігали при кімнатній температурі в первинному та вторинному пакуванні.

Для підтвердження сумісності контейнера та його вмісту, а також відсутності змін, що чинять негативний вплив на якість препарату, були проведені наступні випробування в умовах передбачуваного використання:

- Перевірка незмінності фізичних характеристик.
- Оцінка втрат або приросту, пов'язаних із проникністю.
- Визначення змін рН.
- Вплив світла.
- Хімічні випробування.

Таблиця 1

Залежність показників якості емульсії 2, 6-діізопропілфенолу 1% при зберіганні в різних видах пакування (с. 80210)

Строк зберігання	Поліетиленові ампули в первинному пакуванні	Поліетиленові ампули у вторинному пакуванні	Скляні ампули марки УСП-1
Описання (біла гомогенна рідина):			
Вих. дані	відповідає	відповідає	відповідає
12 місяців	відповідає	відповідає	відповідає
рН емульсії (6,5-8,5)			
Вих. дані	7,85	7,85	7,85
12 місяців	7,80	7,82	7,86
Розшарування емульсії (відсутність)			
Вих. дані	відсутнє	відсутнє	відсутнє
12 місяців	відсутнє	відсутнє	відсутнє
Кількісний вміст 2,6-діізопропілфенолу (0,9-1,1%)			
Вих. дані	0,9800	0,9800	0,9800
12 місяців	0,9892	0,9859	0,9715

Результати досліджень фізико-хімічних параметрів емульсії 2,6-діізопропілфенолу 1% в ампулах у процесі зберігання проводили згідно з ДФУ та наведені в табл. 1 [2, 10, 11, 15].

Сорбція емульсії 2,6-діізопропілфенолу 1% була вивчена гравіметричним методом [1, 9, 13, 16] шляхом зберігання розчину в поліетиленових ампулах місткістю 10 мл у первинному та вторинному пакуванні при температурі 25°C протягом спостережуваного строку (12 міс.), результати представлені в табл. 2.

Таким чином, теоретично припустима концентрація емульсії 2,6-діізопропілфенолу в % через 12 міс. зберігання повинна становити:

$$C_2 = 10,5 \cdot 1,0 / (10,5 - 0,4773) = 1,0476\%$$

Концентрація емульсії 2,6-діізопропілфенолу при зберіганні в первинному пакуванні (12 міс.,

спостережуваний строк) у середньому фактично склала:

$$C_2 = 10,7561 \cdot 0,9892 / (10,7561 - 0,0998) = 0,9985\%$$

Концентрація емульсії 2,6-діізопропілфенолу при зберіганні у вторинному пакуванні (12 міс., спостережуваний строк) у середньому фактично склала:

$$C_2 = 10,5677 \cdot 0,9859 / (10,5677 - 0,0640) = 0,9919\%$$

Виходячи із наведених даних, можна побачити, що втрата в масі емульсії 2,6-діізопропілфенолу 1% в ампулах з поліетилену протягом 10 місяців зберігання при температурі 25°C становить 1,68% у первинному пакуванні та 1,08% у вторинному

Таблиця 2

Порівняльні результати прогнозу з фактичними даними зберігання емульсії 2,6-діізопропілфенолу 1% у поліетиленовому контейнері при температурі 25°C протягом 12 місяців зберігання (спостережуваний строк)

Номер зразка серії 80210	Початкова концентрація розчину, %	Температура зберігання, °C	Час зберігання, міс.	Початкова маса розчину, г	Втрата маси розчину, Δg, г		Кінцева концентрація розчину, %	
					теоретична	практична	теоретична	практична
У первинному пакуванні								
1	0,98	25	12	10,9580	0,4773	0,1058	1,0476	0,9896
2	0,98	25	12	10,7146	0,4773	0,1178	1,0476	0,9909
3	0,98	25	12	10,5957	0,4773	0,0757	1,0476	0,9871
	Σ0,98	Σ25	Σ12	Σ10,7561	Σ0,4773	Σ0,0998	Σ1,0476	Σ0,9892
У вторинному пакуванні								
4	0,98	25	12	10,3671	0,4773	0,0635	1,0476	0,9860
5	0,98	25	12	10,7683	0,4773	0,0645	1,0476	0,9859
	Σ0,98	Σ25	Δ12	Σ10,5677	Σ0,4773	Σ0,0640	Σ1,0476	Σ0,9859

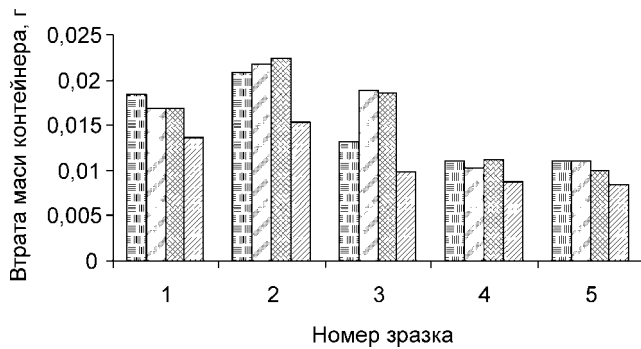


Рис. Втрата маси контейнера в процесі зберігання серії 80210 (зразки 1, 2, 3 — у первинному пакуванні, 4, 5 — у вторинному пакуванні).

пакуванні при регламентованих межах кількісного вмісту на кінцевому строці зберігання 10%, що дозволяє зробити висновок про прийнятність даного виду пакування для досліджуваного препарату.

Залежність вмісту 2,6-діізопропілфенолу у вигляді емульсії від умов зберігання (первинне пакування та вторинне пакування) представлена на рис.

З рис. видно, що втрата розчинника в контейнері протягом спостережуваного строку зберіган-

ня (12 міс.) вище для зразків емульсії, які зберігалися в первинному пакуванні, з чого можна зробити висновок про те, що доцільніше зберігання препарату у вторинному пакуванні.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження показали перспективність використання полімерного пакування у вигляді ампул з поліетилену марки Purrel PE 3020 D виробництва фірми "Basell Polyolefine GmbH", Німеччина при виробництві емульсій для парентерального застосування.

2. Доведено, що поліетилен не виявляє негативного впливу на якість досліджуваної емульсії протягом спостережуваного строку зберігання.

3. Сорбція розчинника з поліетиленових ампул при зберіганні при температурі 25°C становить не більше 2%, відповідно кількісний вміст діючої речовини в емульсії перебуває в регламентованих межах, що дозволить розширити асортименти лікарських засобів вітчизняного виробництва для вступного наркозу та підтримки загальної анестезії, а також при короткочасних хірургічних і діагностичних втручаннях.

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. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр"*. — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2004. — Доп. 1. — 520 с.
3. *Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова*. — К.: Морион, 2006. — 2270 с.
4. *Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой*. — К.: МОРИОН, 2001. — 472 с.
5. Пат. 2147432 Россия, А 61 К 31/05; А 61 К 47/18; А 61 К 9/107. *Эмульсии типа масло/вода, содержащие пропофол и эдетат / Зенека Лимитед (GB); №97117100/14*. — Заявл.: 1995.03.17. Опубл.: 2000.04.20. — 6 с.
6. *Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева*. — Т. 2. — Х.: ИГ РИРЕГ, 2000. — 784 с.
7. Чуєшов В.І., Хохлова Л.М., Ляпунова О.О. та ін. *Технологія ліків промислового виробництва*. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — 720 с.
8. Шевченко В.О. // *Укр. біофарм. журн.* — 2010. — №1 (6). — С. 10-13.
9. Baltes M., Plada A., Runyon R. // *Pharm. Ind.* — 2001. — Vol. 63, №8. — P. 894-898.
10. *British Pharmacopoeia*. — 2001. — Vol. 1,2. — 2639 p.
11. *European Pharmacopoeia*. — 6-th ed. — 2008. — Strasbourg: Council of Europe, 2008. — Vol. 1. — 1084 p.
12. Han J., Davis S.S., Washington C. // *J. of Pharmac. Sci.* — 1999. — Vol. 88. — P. 454-458.
13. *Rote liste*. — Frankfurt/Main Verlag, 2007. — 559 p.
14. Smith I., White P.F., Nathanson M., Gouldson R. // *Ann. Pharmacother.* — 1994. — №31. — P. 1521-1523.
15. *The United States Pharmacopoeia XXIV ed.* — *The National Formulary*. — 2000. — 2569 p.
16. Vanhooydonsk J.P. // *STP pharma prat.* — 2000. — Vol. 10, №5. — P. 266-269.

УДК 615.014.83/84:615.211:615.456.1
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПОЛИЭТИЛЕНОВЫХ КОНТЕЙНЕРОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЭМУЛЬСИЙ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
В.А.Шевченко

Проведены исследования по изучению стабильности эмульсии на основе 2,6-диизопропилфенола для парентерального применения в контейнерах из полиэтилена. Изучена сорбция растворителя в течение наблюдаемого срока хранения в первичной и во вторичной упаковке.

UDC 615.014.83/84:615.211:615.456.1
RESEARCH ON USING POLYETHYLENE CONTAINERS IN PRODUCTION OF EMULSIONS FOR PARENTERAL APPLICATION
V.O.Shevchenko

The research on the study of stability of the emulsion on the basis of 2,6-diisopropylphenol for parenteral application in polyethylene containers has been carried out. The persorption of the solvent during the shelf-life in primary and in the second packing has been studied.