

таъин карда шуд, миқдори такроршавии бемори
2 маротиба камтар ба қайд гирифта шуд.

Хулоса.

Фиброларингоскопия усули нисбатан ит-
тилоотии ташхис буда истифодаи он хангоми

ин бемори хеле самаранок мебошад.

Таботати маҷмӯии маводи (зиддиилтиҳоби,
зиддивирӯси, тақвиятбахши масуният) нисбати
такроршавихои папилломатози ханчара хеле
самаранок баҳогузори шудаанд.

УДК:615.014.24:615.456.3/.4:615.014.83

В.А. Шевченко¹, В.С. Бондарь², С.Н. Ролик¹, И.Г. Пересадько¹

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПОЛИМЕРНОЙ УПАКОВКЕ

¹ Институт повышения квалификации специалистов фармации, г. Харьков, Украина

² Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Шевченко Вячеслав Александрович, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей фармации и безопасности лекарств, Институт повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет. Пл. Восстания 17, г. Харьков, Украина, 61001г. Р. +38 (057) 732-27-98г. М. +38 (068) 886-36-71, +38 (095) 195-73-67. E-mail: svavon@ukr.net

***Актуальность.** Разнообразие полимерных материалов, их особый химический состав, необходимость точных сведений о поведении материала упаковки в контакте с упакованной продукцией – все это требует тщательных исследований при отборе упаковочного материала для фармацевтических препаратов.*

***Цель исследования.** Изучение взаимного влияния первичной упаковки с растворами для ряда фармацевтических препаратов.*

***Материал и методы исследования.** Контейнеры из полиэтилена марки Purrel PE 3020 D производства фирмы Basell Polyolefine GmbH (Германия) и растворы лекарственных веществ различной химической структуры; фармако-технологические методы.*

***Результаты исследования и их обсуждение.** Для подтверждения совместимости контейнера, его со-
держимого и уверенности в отсутствии изменений, которые негативно действуют на качество препарата,
проводили различные испытания – проверка отсутствия изменений физических характеристик; оценка ка-
ких-либо потерь или прироста, связанных с проницаемостью; определение изменений pH; оценка изменений,
вызванных действием света; химические испытания; биологические испытания.*

*Изменения веса и максимальная потеря растворителя при хранении разрабатываемых растворов в по-
лиэтиленовых ампулах в течение регламентированного срока хранения составляет не более 3% (максимально
допустимые пределы не более 5%). Сорбция веществ материалом упаковки для растворов составляет 0,5%.
Определенный теоретически коэффициент проникновения материала подтвердил незначительную проница-
емость полиэтилена, что доказывает возможность использования нового вида упаковки при производстве
парентеральных лекарственных средств.*

***Выводы.** Доказана возможность использования в качестве первичной упаковки ампул, изготовленных из
полиэтилена марки Purrel PE 3020 D производства фирмы Basell Polyolefine GmbH (Германия).*

***Ключевые слова:** ампулы, полиэтилен, сорбция, коэффициент проникновения, потеря растворителя.*

V.A. Shevchenko¹, V.S. Bondar², S.N. Rolik¹, I.G. Peresadko¹

THE CURRENT STATE OF THE CREATION OF LIQUID DRUGS IN POLYMER PACKAGING

¹ Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement, Kharkiv, Ukraine

² National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

***Actuality.** Variety of polymeric materials, their special chemical composition, necessity of exact information
about behavior of packing material in touch with the packed products requires careful researches when selection of*

packing material for pharmaceutical preparations.

Research aim. Study of cross-coupling of primary packing with solutions for the number of pharmaceutical preparations.

Research materials and methods. Containers from the polyethylene of the brand of Purrel PE 3020 D, production of the firm Basell Polyolefine GmbH (Germany) and the solutions of medicinal substances of different chemical structure; pharmaceutical and technological methods.

Research results and their discussion. For confirmation of compatibility of container, its content and confidence in absence of changes acted negatively on the quality of medicine we carried out different tests is verification of absence of changes of physical descriptions; estimation of some losses or increase related to permeability; determination of pH changes; estimation of the changes caused by the action of light; chemical tests; biological tests.

Changes of weight and maximal loss of solvent when storage of the developed solutions in polyethylene ampoules during the regulated expiration date is no more than 3% (maximally possible limits is no more than 5%). Persorption of substances by packing material is 0.5% for solutions. The determined theoretical coefficient of penetration of material confirmed insignificant permeability of polyethylene that proves the possibility of using new type of packing at the production of parenteral medicines.

Conclusions. Possibility of using the ampoules made from the polyethylene of brand of Purrel PE 3020 D of production of firm Basell Polyolefine GmbH (Germany) as a primary packing has been proven.

Keywords: vial, polyethylene, sorption, penetration rate, the loss of solvent.

Актуальность. Разработка жидких лекарственных средств (ЖЛС) остается одной из основных задач современной фармацевтической промышленности, особенность которой является использование более современных видов первичной упаковки.

В настоящее время рынок упаковки для фармацевтической промышленности находится в стадии подъема и относится специалистами к одному из наиболее перспективных и привлекательных для инвестиций. Объем продаж в этом секторе рынка неуклонно растет, и производители медицинской упаковки и упаковочного оборудования с каждым годом увеличивают свои производственные мощности и вкладывают все больше средств в модернизацию и реорганизацию своего производства.

Несмотря на огромное количество различных вариантов и форм упаковки, она должна соответствовать основным требованиям, которые можно условно разделить на четыре группы [1]:

1. Конструктивные требования к первичной упаковке.
2. Требования к материалам.
3. Специфические требования, зависящие от типа препарата, конструкции упаковки и технологии изготовления.
4. Общие требования к упаковке.

Конструкция первичной упаковки должна:

- обеспечивать защиту лекарственного препарата (ЛП) от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды;

- предохранять ЛП от механических воздействий;
- обеспечивать герметичность и стабильность ЛП;
- обеспечивать защиту ЛП от микробного загрязнения;
- обеспечивать дозированное или поштучное извлечение ЛП;
- иметь эстетичный внешний вид и быть удобной для использования;
- включать стандартизированные элементы, не имеющие отклонений от геометрических размеров;
- включать элементы, которые сконструированы с возможностью их автоматической обработки и герметичного соединения на автоматическом оборудовании.

Первичная упаковка выполняет несколько функций, важнейшими из которых являются сохранение качества и свойств ЛП в течение обусловленного срока хранения, а также удобство использования. Именно в этих направлениях ведутся инновационные разработки, целью которых является усовершенствование функциональных характеристик упаковки.

Наиболее распространенным видом сырья для производства фармацевтической упаковки парентеральных ЛС является специальное стекло. Контейнеры из стекла более инертны и являются хорошей защитой для лекарства даже при длительном хранении. Однако в некоторых случаях стекло влияет на стабильность препарата (изменение рН, вымывание металлов). Ко-

нечно, это зависит от качества стекла, которое характеризуется его гидrolитическим классом.

К недостаткам стеклянных контейнеров можно отнести большую массу и более высокий риск разрушения в случае падения [2,3].

Вид упаковки и материалы, которые используются при этом, во многом определяют не только качество продукции, но и условия хранения, способы складирования и др. [4].

В последнее время в европейских странах наблюдается рост нового более прогрессивного вида упаковки – полимерной упаковки. Потому альтернативной стеклу в качестве материала для первичной упаковки ЖЛС являются полимеры (прозрачность, отсутствие ионов на поверхности, удобство дизайна и стерилизации) [5,6].

Разнообразие полимерных материалов, их особый химический состав, необходимость точных сведений о поведении материала упаковки в контакте с упакованной продукцией – все это требует тщательных исследований при отборе упаковочного материала для фармацевтических препаратов.

На основании вышесказанного, возникла необходимость проведения исследований для обоснования выбора первичной упаковки которое является неотъемлемой частью фармацевтической разработки лекарственного средства.

Цель исследования. Изучение взаимного влияния первичной упаковки с растворами для ряда препаратов по таким показателям, как максимальная потеря растворителя при хранении, сорбция материала первичной упаковки, коэффициент проникновения для полиэтиленовых ампул с растворами.

Материал и методы исследования. В качестве материалов использовали контейнеры из полиэтилена марки Purrel PE 3020 D производства фирмы Basell Polyolefine GmbH (Германия) и растворы лекарственных веществ различной химической структуры. В своих исследованиях использовали фармако-технологические методы.

Результаты исследования и их обсуждение. Одним из факторов, обеспечивающих качество и стабильность лекарственных средств (ЛС) в процессе хранения, является первичная упаковка и, прежде всего, материал, из которого изготовлен контейнер. Серьезной комплексной проблемой при выборе материала упаковки является отсутствие взаимодействия

между материалом упаковки и лекарственным препаратом, что устанавливается, прежде всего, при проведении фармацевтической разработки.

Согласно требованиям ГФУ и ЕФ п. 3.1.4 к материалам, применяемым в производстве парентеральных лекарственных средств, предъявляются следующие требования: идентификация, прозрачность, цветность, кислотность или щелочность, оптическая плотность, восстанавливающие вещества, вещества, растворимые в гексане, добавки, экстрагируемые тяжелые металлы, сульфатная зола.

Для подтверждения совместимости контейнера, его содержимого и уверенности в отсутствии изменений, которые негативно действуют на качество препарата, проводили различные испытания. Это проверка отсутствия изменений физических характеристик; оценка каких-либо потерь или прироста, связанных с проницаемостью; определение изменений pH; оценка изменений, вызванных действием света; химические испытания; биологические испытания.

Для оценки возможности применения полиэтиленовой первичной упаковки в производстве ЖЛС использовали схему исследований для предоставления документации, представленную на (рис. 1).

Поскольку используемый нами материал первичной упаковки – полиэтилен марки Purrel PE 3020 D производства фирмы Basell Polyolefine GmbH, Германия, соответствует требованиям, описанным в ДФУ и ЕФ п. 3.1.4, проводили исследования по следующим параметрам:

1. Общая информация: изучался полный качественный состав пластикового материала (включая добавки, такие как антиоксиданты, стабилизаторы, пластификаторы, смазывающие вещества, растворители и красители).

2. В разделе спецификации определены показатели качества материала, согласно требованиям ГФУ и ЕФ.

3. Проведены исследования взаимного влияния ЖЛС с первичной упаковкой, для подтверждения отсутствия значительных изменений, приводящих к ухудшению качества активной субстанции или готового лекарственного средства.

Данные проведенных исследований при выборе первичной упаковки представлены для

Схема решений для представления документации по пластиковым упаковочным материалам для готовых ЛС



Рис. 1. Данные по пластиковым упаковочным материалам, которые зависят от лекарственной формы и пути введения готового лекарственного средства

Таблица 1

Показатели, полученные при использовании полиэтиленовых ампул с исследуемыми разрабатываемыми растворами

Название препаратов	Сорбция, %	Коэффициент проницаемости, г×мм/см ²	Изменения веса, %
Раствор диклофенака натрия 2,5%	0,438	6,61×10 ⁻⁷	2,10
Раствор лидокаина гидрохлорида 2%	0,395	1,62×10 ⁻⁷	1,95
Раствор папаверина гидрохлорида 2%	0,440	2,31×10 ⁻⁷	2,28
Раствор 3-(2,2,-триметил-гидразиний) – пропионата 10%	0,405	2,28×10 ⁻⁷	2,19
Раствор эуфиллина 2%	0,440	2,39×10 ⁻⁷	2,30
Раствор пираретама 20%	0,384	2,33×10 ⁻⁷	2,49
Раствор магния сульфата 25%	0,435	2,51×10 ⁻⁷	2,30
Раствор 3-(2,2,2-триметил-гидразиний) – пропионата 5%	0,356	1,59×10 ⁻⁶	1,61
Раствор L-орнитина-L-аспартата 30%	0,374	1,67×10 ⁻⁶	1,69

некоторых разрабатываемых ЛС (табл. 1).

Таким образом, как видно из таблицы 1, изменения веса и максимальная потеря растворителя при хранении разрабатываемых растворов в полиэтиленовых ампулах в течение регламентированного срока хранения составляет не более 3% (максимально допустимые пределы не более 5%).

Сорбция веществ материалом упаковки для растворов составляет 0,5%. Определенный теоретически коэффициент проникновения материала подтвердил незначительную проницаемость полиэтилена, что доказывает возможность использования нового вида упаковки при производстве парентеральных ЛС.

Результаты анализов разработанных препаратов соответствуют требованиям аналитической документации, подтверждающей их стабильность в течение регламентированных сроков хранения.

Выводы:

1. За последние годы номенклатура требований к упаковке серьезно расширилась, параметры и критерии оценки качества ужесточились, что привело к полному исключению одних видов упаковки, сокращению объемов других и появлению принципиально новых видов упаковки.

2. Изменение динамики развития упаковок иллюстрирует резкое улучшение упаковки за счет широкого использования современных высокотехнологичных полимерных упаковок.

3. Разнообразие полимерных материалов, их особый химический состав, необходимость точных сведений о поведении пластмасс в контакте с упакованной продукцией – все это требует тщательных исследований при отборе упаковочного материала для фармацевтических препаратов.

4. Изучено взаимное влияние первичной упаковки с раствором для всех исследуемых препаратов по таким показателям как: максимальная потеря растворителя при хранении, сорбция материала первичной упаковки, коэффициент проникновения для полиэтиленовых ампул с растворами доказал возможность использования в качестве первичной упаковки ампул, изготовленных из полиэтилена марки Purrel PE 3020 D производства фирмы Basell Polyolefine GmbH (Германия).

ЛИТЕРАТУРА

1. ОСТ 64-803-01. Тара транспортная, групповая и потребительская для лекарственных средств.
2. Дегенхард М., Маттиас Б. Многодозовые контейнеры для назальных и офтальмологических лекарственных средств: будущее без консервантов? // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – № 5 (46). С. 96 – 102. (в журнале).
3. Качественному продукту – качественная упаковка // Фармацевтическая отрасль. – 2013. – № 6 (41). С. 82 – 84. (в журнале).
4. Келтерборн У. Рынок полимерной упаковки в условиях кризиса / Тара и упаковка. – 2009. – № 1. С. 32 – 33. (в журнале).
5. Lind B. Trendbericht: Pharmazeutische Primärverpackungen // Pharma + Food. – 2004. – № 4. P. 22 – 24.
6. Sigg J., Luginbühl R., Kossinna J. Evaluation and qualification of containers for parenteral drug products incompatible with pharmaceutical glass vials // Farm. Vestn. – 2003. – V. 54, SI. P. 331 – 332.
7. Ruiz L., Reyes N., Aroche K. et al. Influence of packaging material on the liquid stability of interferon-alpha2b // Journ. Pharm. Pharm. Sci. – 2005. – V. 8 (2). P. 207 – 216.
8. Андрюкова Л. Н. Первичная упаковка офтальмологических растворов: материалы, используемые для производства контейнеров, и фармацевтическая разработка // Фармаком. – 2004. – № 1. С. 78 – 84. (в журнале).
9. Шевченко В. А., Бондарь В. С. Первичная упаковка парентеральных растворов: контейнеры и материалы, используемые для производства контейнеров // Вісник арматій. – 2010. – № 3. С. 9 – 12. (в журнале).
10. Самая современная фармуупаковка из пластика – НРТ Pharma Packaging / Фармацевтическая отрасль. – 2014. – № 4 (45). С. 84 – 87. (в журнале).
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х: РИРЕГ, 2001. – 531 с.
12. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – 7th ed. – Council of Europe, 2010. – 3308 p.
13. СТ-Н МОЗУ 42-3.16:2014. Настанова. Лікарські засоби. Пластикові матеріали для первинної упаковки лікарських засобів. – 30 с.

REFERENCES

1. OST 64-803-01. Tara transportnaya, gruppovaya i potrebitelskaya dlya lekarstvennyih sredstv [Shipping, group and consumer packing for medicines].
2. Degenhard M, Mattias B. Mnogodozovyye konteynery dlya nazalnyih i oftalmologicheskikh lekarstvennyih sredstv: budushee bez konservantov?

[Multidose containers for nasal and ophthalmologic medicines: the future without preservatives?]. Farmatsevticheskaya otrasl – Pharmaceutical industry. 2014, 5 (46): 96–102.

3. Kachestvennomu produktu – kachestvennaya upakovka [The quality packing – to the quality product]. Farmatsevticheskaya otrasl – Pharmaceutical industry. 2013, 6 (41): 82–84.

4. Kelterborn U. Ryinok polimernoy upakovki v usloviyah krizisa [Market of the polymeric packing under the conditions of crisis] / Tara i upakovka – Container and packing. 2009, 1: 32–33.

5. Lind B. Trendbericht: Pharmazeutische Primärverpackungen. Pharma+Food. 2004, 4: 22–24.

6. Sigg J, Luginbühl R, Kossinna J. Evaluation and qualification of containers for parenteral drug products incompatible with pharmaceutical glass vials. Farm. Vestn. 2003, 54, SI: 331–332.

7. Ruiz L, Reyes N, Aroche K et al. Influence of packaging material on the liquid stability of interferon-alpha2b. Journ. Pharm. Pharm. Sci. 2005, 8(2): 207–216.

8. Andryukova LN. Pervichnaya upakovka oftalmologicheskikh rastvorov: materialyi, ispolzuemye dlya proizvodstva konteynerov, i farmatsevticheskaya razrabotka [Primary packing of ophthalmologic solutions: materials used for the production of containers and pharmaceutical development]. Farmakom. 2004, 1: 78–84.

9. Shevchenko VA, Bondar VS. Pervichnaya upakovka parenteralnykh rastvorov: konteyneryi i materialyi, ispolzuemye dlya proizvodstva konteynerov [Primary packing of parenteral solutions: containers and materials used for the production of containers]. Visnyk farmatsii – News of pharmacy. 2010, 3: 9–12.

10. Samaya sovremennaya farmupakovka iz plastika – НРТ Pharma Packaging [The most modern pharmpacking from plastic – НРТ Pharma Packaging]. Farmatsevticheskaya otrasl – Pharmaceutical industry. 2014, 4(45): 84–87.

11. Derzhavna Farmakopeya Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]. Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertniy farmakopeyniy tsentr». 1st ed. Kharkiv, RIREG, 2001: 531.

12. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). 7th ed. Council of Europe, 2010: 3308.

13. ST-N MOZU 42-3.16:2014. Nastanova. Likarski zasoby. Plastykovi materialy dlya pervyinnoi upakovky likarskykh zasobiv [Directive. Medicines. Plastic materials for primary packing of medicines]: 30.

Хулоса

В.А. Шевченко, В.С. Бондар, С.Н. Ролик, И.Г. Пересада,

ОМУЗИШИ ТАЪСИРИ МУТАҚОБИЛИ БОРЧОМАИ ИБТИДОИ БО МАҲЛУЛҲО БАРОИ ТАЙЁР КАРДАНИ ЯК ҚАТОР ДОРУҲО

Мухимият. Гуногунии маводи полимерӣ, таркиби химиявии ба худ хоси онҳо, зарурияти маълумоти дақиқ оид ба таъсири мутақобилаи маводи борчома бо моли баста бандишуда, тадқиқи муфассали интихоби борчомаро барои маҳсулоти фарматсевтӣ тақозо мекунад.

Мақсади тадқиқот. Омузиши таъсири мутақобилаи борчомаи ибтидоӣ бо маҳлулҳо барои тайёр кардани як қатор доруҳо.

Мавод ва усулҳои тадқиқот. Контейнерҳои полиэтиленӣ тамғаи Purrel 3020 PE D истеҳсоли ширкати Basell Polyolefine GmbH (Олмон) ва маҳлулҳои моддаҳои доруворӣ сохти химиявиашон мухталиф; усулҳои фармако-технологӣ.

Натиҷаҳо тадқиқ ва арзёбии онҳо. Ба мақсади тасдиқи ҳамчурӣ контейнер, қисмҳои таркибии он ва эътиод ба набудани тағйироте, ки ба сифати дору таъсири манфӣ мерасонанд, тадқиқоти мухталиф гузаронида шуд: санҷиши тағйироти нишондандандаҳои физикӣ; баҳогузори камузиёдшавӣ, ки ба гузаронандаги алоқаманд аст; муайян кардани тағйироти рН; баҳогузори тағйироте, ки бо таъсири рушнӣ рух медиҳанд; санҷишҳои химиявӣ биологӣ. Тағйирёбии вазн ва талафи максималии вазн ҳангоми ниғаҳдошти маҳлулҳои таҳияшаванда дар ампулаҳои полиэтиленӣ на зиёда аз 3%-ро ташкил мекунад (ҳадди имконпазир 5% муқаррар шудааст). Ҷаббиши моддаҳо дар маводи борчома 0,5%-ро ташкил медиҳад. Забири назариявӣ муайяншудаи гузариши мавод гузаронандагии ночизи полиэтиленро тасдиқ кард, ки ин исботи имконияти истифодаи намуди нави борчома барои истеҳсоли доруҳои парентерали мебошад.

Хулоса. Имконияти истифодаи полиэтиленӣ тамғаи Purrel 3020 PE D истеҳсоли ширкати Basell Polyolefine GmbH (Олмон) ҳамчун борчомаи ибтидоӣ барои ампулаҳо исбот шудааст.