



УДК 615.014.24:615.032:615.456:615.451.2

INNOVATIVE PHARMACEUTICAL SOLUTIONS IN THE PROCESS OF CREATING MEDICINES FOR PARENTERAL AND ORAL APPLICATIONS

НОВАТОРСКИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО И ОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Shevchenko V.A. / Шевченко В. А.

с.farm.s., as.prof. / к.фарм.н., доц.

ORCID: 0000-0003-3078-1744

Rolik-Attia S. N. / Ролик-Аттия С. Н.

с.farm.s., as.prof. / к. фарм. н., доц.

ORCID: 0000-0002-0299-5895

Domar N. A. / Домар Н.А.

с.farm.s., sen. lect. / к. фарм. н., ст. препод.

ORCID: 0000-0002-1867-309X

Институт повышения квалификации специалистов фармации
Национального фармацевтического университета, Украина, Харьков, пл.Защитников
Украины 17, 61001

Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement
National University of Pharmacy, Ukraine, Kharkiv,
sq. Zashchitnikov of Ukraine 17, 61001

Аннотация. Проведены исследования материала (полиэтилена марки Purell) и самих контейнеров из этого материала с целью определения возможности их использования при производстве лекарственных средств для парентерального и орального применения.

Ключевые слова: полиэтилен, контейнер, упаковка, лекарственное средство.

Вступление. Здоровье человека, сохранять и корректировать которое помогает качественная медикаментозная помощь, является одной из главных составляющих его благополучия, залога его уверенности в себе и обеспечения гармоничных взаимоотношений людей в современном обществе. Однако на фармацевтическом рынке Украине, представленном многообразием лекарственных форм, не достаточно уделяется внимание предъявляемым требованиям, таким как удобство в применении пациентом, доступность удобных в применении лекарственных форм рядовому пациенту и т.п. [3].

В создании качественных препаратов для парентерального и орального применения важное место занимает первичная упаковка и, прежде всего, материал контейнера, который должен обеспечивать защиту лекарственного препарата от влияния неблагоприятных факторов внешней среды, механических воздействий, в то же время гарантируя герметичность, стабильность, защиту от микробного загрязнения, дозированность и удобство для использования пациентами [4].

Таким образом, поиск новых фармацевтических решений при создании парентеральных и оральных лекарственных средств с использованием инновационных технологий промышленного производства и полной автоматизацией процесса в соответствии с правилами GMP, на сегодняшний



день является достаточно актуальным вопросом современной фармации [5].

Основной текст.

Вопрос упаковки лекарственных препаратов всегда был и остается актуальным на различных этапах развития фармацевтического производства. Гармонизация требований с Европейским Союзом в области анализа и производства лекарственных средств, проводимая на Украине, в настоящее время выдвигает эту проблему для первоочередного решения. Требования к упаковке содержатся в общих статьях на лекарственные формы Государственной фармакопеи Украины, а также в руководствах ЕС, изложены и в других документах. [2, 7]. Включение информации об упаковке в состав досье для получения торговой лицензии на лекарственный препарат является обязательным. Актуальность рассмотрения вопросов упаковки готовых лекарственных средств наглядно можно проследить на примере препаратов для парентерального и орального применения. Она должна быть простой и удобной в применении, недоступной для детей и экономически выгодной для производителя и потребителя. Первичная упаковка является одним из факторов, обеспечивающих стабильность препарата в процессе хранения, что определяется материалом, из которого изготовлены контейнеры. Материалы, используемые для изготовления упаковки, должны не только обеспечивать сохранность препарата, но и не изменять свои физико-химические свойства в процессе контакта с лекарственной средой, быть инертными. Согласно ГФУ первичная упаковка для парентеральных лекарственных средств должна соответствовать требованиям статей Европейской фармакопеи «Материалы, используемые для производства контейнеров» (3.1 и подразделы) и «Контейнеры» (3.2 и подразделы). В соответствии с определением ГФУ контейнеры для фармацевтического применения представляют собой изделия, содержащие продукцию или предназначенные для хранения продукции, и находятся или могут находиться в непосредственном контакте с продукцией [1].

Фармацевтическая компания «Nikopharm» при производстве растворов для парентерального и орального применения использует полиэтилен низкой плотности (высокого давления) марки Purell, который предназначен специально для использования в медицине и фармации, а также соответствует требованиям фармакопейной статьи 3.1.4 «Полиэтилен без добавок для контейнеров для лекарственных средств для парентерального применения и глазных лекарственных средств» [2]. Сырьем для полиэтилена служит газ этилен, его синтезируют путем полимеризации этилена при высоком и низком давлениях. Существует два основных класса полиэтиленов: Полиэтилен Низкой Плотности (Высокого Давления) LDPE и Полиэтилен Высокой Плотности (Низкого Давления) HDPE.

Полиэтилен, получаемый при высоком давлении, называют полиэтиленом высокого давления (ПЭВД, HDPE) или низкой плотности (ПЭНП, LDPE) (табл. 1). Как правило, он выпускается в виде гранул диаметром 2-5 миллиметров (намного крупнее порошка). Этот материал относится к полиолефинам – термическим полимерам, мономеры которых состоят как минимум из двух атомов углерода. Полиэтилен без добавок, используемый для изготовления



контейнеров для парентеральных и оральных лекарственных средств получают полимеризацией этилена под высоким давлением до 25 МПа в присутствии кислорода или инициаторов образования свободных радикалов пероксидов в качестве катализаторов.

Таблица 1

Характеристика полиэтилена низкой плотности

Молекулярная масса	Плотность, г/см ³	Температура плавления, °С	Модуль упругости, МПа	V _{раст.} , МПа	Относит. удлинение, %
50 тыс.- 3*10 ⁶	0,919-0,973	125-137	400-1250	15-45	100-1200

Основной причиной, вызывающей различия в свойствах полиэтилена, является разветвленность макромолекул: чем больше разветвлений в цепи, тем выше эластичность и меньше кристалличность полимера. Разветвления затрудняют более плотную упаковку макромолекул и препятствуют достижению степени 100 % кристалличности; наряду с кристаллической фазой всегда имеется аморфная, содержащая недостаточно упорядоченные участки макромолекул. Соотношение этих фаз зависит от способа получения полиэтилена и условия его кристаллизации, что определяет свойства полимера.

Механические показатели полиэтилена возрастают с увеличением плотности (степени кристалличности) и молекулярной массы. В виде тонких пленок полиэтилен (особенно полимер низкой плотности) обладает большей гибкостью и некоторой прозрачностью, а в виде листов приобретает большую жесткость и непрозрачность, он также устойчив по отношению ко многим агрессивным средам (кислотам, щелочам и т.д.) и органическим жидкостям [6].

На сегодняшний день при изготовлении контейнеров для парентеральных и оральных препаратов используется полиэтилен марки Purell PE 3020D с относительной плотностью 0,926 г/см³, разрешенный МЗ Украины к использованию в фармацевтической промышленности для изготовления контейнеров для жидких лекарственных средств.

При фармацевтической разработке лекарственных средств для парентерального и орального применения были изготовлены опытные образцы препаратов в полимерной упаковке из полиэтилена марки Purell. Для подтверждения совместимости контейнера и его содержимого, а также отсутствия изменений, оказывающих отрицательное воздействие на качество препарата, были проведены такие испытания в условиях предполагаемого использования (включая стерилизацию): проверка неизменности физических характеристик; оценка потерь или прироста, связанных с проницаемостью; определение изменений pH; воздействие света; химические испытания; биологические испытания.

Предварительно были проведены исследования материала (полиэтилен марки Purell) и самих контейнеров из этого материала с целью определения возможности их использования в процессе производства лекарственных средств для парентерального и орального применения. Качество исходного



материала и контейнеров определяли по показателям: прозрачность испытуемого раствора, полученного путем выдерживании воды в контейнере при 100 °С в течение 120 мин; цветность раствора испытуемого образца, полученного при определении показателя «Прозрачность»; кислотность или щелочность; оптическая плотность; вещества способные восстанавливаться. Исходный материал и контейнер из этого материала полностью прошли все испытания по показателям качества и свободно могут применяться в процессе производства жидких лекарственных средств.

Заключение и выводы.

Были проведены исследования, которые показали, что использование полимерной упаковки в виде ампул и флаконов из полиэтилена марки Purell PE 3020 D производства фирмы Basell Polyolefine GmbH, Германия при производстве растворов для парентерального и орального применения является целесообразным.

Было доказано, что полиэтилен данной торговой марки не оказывает негативного влияния на качество создаваемых лекарственных препаратов в течение установленного срока хранения.

Литература.

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

3. Коломиец Л. Украинские технологии европейского качества / Л. Коломиец // Навигатор фармации. – 2013. – № 3 (15). – С. 8-11.

4. Современное состояние создания жидких лекарственных средств в полимерной упаковке / В. А. Шевченко, В. С. Бондарь, С. Н. Ролик, И. Г. Пересадыко // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – № 4. – С. 69-74.

5. Шевченко В. О. Розробка технології комбінованого лікарського засобу для орального застосування в поліетиленових ампулах / В. О. Шевченко, С. М. Ролік, С. О. Поветкін // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупіка. – Випуск 28. – Київ, 2017. – С. 147-152.

6. Широкова Е. С. Материалы на основе термоэластопластов для применения в медицине и фармацевтической промышленности / Е. С. Широкова, Р. Л. Веснин, А. Д. Хусаинов // Вестник технологического университета. – 2016. – Т.19, № 11. – С. 106-110.

7. European Pharmacopoeia. – 8th Edition. – Strasborg Cedex, France, 2013. – 3655 p.

References.

1. Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny : v 3 t. / Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayins'kyi naukovyyi farmakopeynyyi tsentr yakosti likars'kykh zasobiv». – 2-e vyd. – Kharkiv: Derzhavne



- pidpryyemstvo «Ukrayins'kyi naukovyy farmakopeynyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.
2. Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny / Derzhavne pidpryyemstvo «Naukovo-ekspertnyy farmakopeynyy tsentr». – 1-e vyd. – Kharkiv: RIREH. – Dopovnennya 1. – 2004. – 520 s.
3. Kolomiyets L. Ukrainskiye tekhnologii yevropeyskogo kachestva / L. Kolomiyets // Navigator farmatsii. – 2013. – № 3 (15). – S. 8-11.
4. Sovremennoye sostoyaniye sozdaniya zhidkikh lekarstvennykh sredstv v polimernoy upakovke / V. A. Shevchenko, V. S. Bondar', S. N. Rolik, I. G. Peresad'ko // Zdravookhraneniye Tadzhikistana. – 2015. – № 4. – S. 69-74.
5. Shevchenko V. O. Rozrobka tekhnolohiyi kombinovanoho likars'koho zasobu dlya oral'noho zastosuvannya v polietylenovykh ampulakh / V. O. Shevchenko, S. M. Rolik, S. O. Povyetkin // Zbirnyk naukovykh prats' spivrobitnykiv NMAPO imeni P.L. Shupika. – Vypusk 28. – Kyiv, 2017. – S. 147–152.
6. Shirokova Ye. S. Materialy na osnove termoelastoplastov dlya primeneniya v meditsine i farmatsevticheskoy promyshlennosti / Ye. S. Shirokova, R. L. Vesnin, A. D. Khusainov // Vestnik tekhnologicheskogo universiteta. – 2016. – T.19, № 11. – S. 106-110.
7. European Pharmacopoeia. – 8th Edition. – Strasborg Cedex, France, 2013. – 3655 p.

Abstract.

Studies of the material (Purell brand polyethylene) and the containers themselves from this material in order to determine the possibility of their use in the manufacture of medicines for parenteral and oral administration were carried out.

Key words: polyethylene, container, packaging, medicine.

Статья отправлена: 17.05.2019 г.

© Шевченко В.А.