

ДЕЯКІ ПИТАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ТАРОПАКУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ РОЗЧИНІВ

Р. С. Коритнюк¹, Н. І. Гудзь², Л. Л. Давтян¹, А. О. Дроздова¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ,

²Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів

Вступ. Одним з основних принципів фармацевтичної якості парентеральних розчинів є виробництво лікарських засобів (ЛЗ), які вільні від забруднень мікробіологічного, хімічного і фізичного походження. На якість ЛЗ впливає багато факторів, у тому числі і таропакувальні матеріали. Паро- та газообмін з атмосферою, світлопроникність, негерметичність тари, а також погіршення властивостей у процесі зберігання обумовлює можливість взаємодії ЛЗ з таропакувальним матеріалом.

Мета. Узагальнення даних літературних джерел і результатів власних досліджень щодо взаємодії парентеральних розчинів і таропакувальних матеріалів.

Методи дослідження. Бібліосемантичний, загальнонауковий діалектичний метод пізнання, узагальнюючий.

Результати і обговорення. Взаємодія між компонентами таропакувальних матеріалів і лікарського засобу поділяється на два види: перший вид взаємодії призводить до утворення домішок і/або механічних включень; другий тип — до зменшення концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і допоміжних речовин (ДР). Парентеральні розчини необхідно розглядати як комплекс АФІ, ДР, розчинника і системи упакування, яка може бути скляна, закупорена корками, і полімерна — тверда, напівтверда, гнучка [9, 10].

Технологічні дослідження показали, що скляна упаковка, яка закупорена резиновими сірими корками, не рекомендується для парентеральних розчинів, що містять натрію гідрокарбонат або солі магнію у зв'язку з утворенням завису.

У медицині широко застосовується полівінілхлорид (ПВХ) завдяки інертності та хімічній стабільності при тепловій стерилізації. При контакті з кров'ю або тканинами пацієнта ПВХ має високу біосумісність. ПВХ сумісний з багатьма АФІ і ДР, він стійкий до хімічних реакцій і води. Особливо це важливо для великих об'ємів перитонеальних

ФАРМАЦІЯ

діалізних розчинів, що застосовуються при хронічній хворобі нирок для корекції водно-електролітного балансу організму при гемофільтрації та гемодіафільтрації. Як таропакувальні матеріали використовуються також полімери — поліолефіни. Найбільш поширеними різновидами поліолефінів є поліетилен і поліпропілен.

Узагальнено і систематизовано дані літературних джерел і результати власних досліджень, щодо критеріїв вибору таропакувальних матеріалів для парентеральних розчинів за показниками сумісності, атмосферної стійкості та захисними властивостями.

Ключові слова: таропакувальні матеріали, парентеральні розчини, фармацевтична якість, скло, полімери.

Вступ. Одним з основних принципів фармацевтичної якості парентеральних розчинів є виробництво лікарських засобів (ЛЗ), які вільні від забруднень мікробіологічного, хімічного і фізичного походження. Препарати на основі водного або водно-етанольного дисперсійного середовища характеризуються високим ступенем ймовірності взаємодії з первинною упаковкою. На якість ЛЗ впливає багато факторів, у тому числі і таропакувальні матеріали. Паро-, та газообмін з атмосферою, світлопроникність таропакувальних матеріалів, негерметичність тари, а також погіршення властивостей матеріалів в процесі зберігання обумовлює можливість ЛЗ взаємодії з матеріалом [2,3,12,15]. З позицій безпеки для пацієнта та відповідно до вимог керівництва для промисловості Адміністрації з контролю за продуктами харчування і ліками США «Container Closure systems for Packaging Human Drugs and Biologicals» парентеральні лікарські засоби відносяться до лікарських форм з найбільш високим ризиком небезпеки щодо шляху введення [13]. У зв'язку з цим, при виборі таропакувальних засобів для стерильних розчинів необхідно враховувати хімічний склад як таропакувальних засобів, так і ЛЗ, а також захисні властивості таропакувальних засобів [14].

Мета. Узагальнити дані літературних джерел і результати власних досліджень щодо взаємодії парентеральних розчинів і таропакувальних матеріалів.

Методи дослідження. Бібліосемантичний, загальнонауковий діалектичний метод пізнання, узагальнюючий.

Результати і обговорення. Відповідно до вимог нормативних документів всі пакувальні матеріали поділяються на дві основні групи: первинні пакувальні матеріали і вторинні пакувальні матеріали. Первинна упаковка — індивідуальна упаковка, яка безпосередньо контактує з лікарським засобом та сприяє збереженню його основних

властивостей. Вторинна упаковка — упаковка, в яку вкладається лікарський засіб у первинній упаковці і яка виконує захисну функцію щодо лікарського засобу та первинної упаковки [6]. Деякі автори відносять первинну і вторинну упаковку до споживчої тари, розрізняючи таким чином споживчу і транспортну тару.

Взаємодія між компонентами упаковки і ЛЗ поділяється на два види: перший вид взаємодії призводить до утворення домішки і/або механічних включень; другий тип — до зменшення концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) в результаті їх адсорбції або абсорбції [16].

Парентеральні розчини і розчини для перитонеального діалізу необхідно розглядати як комплекс АФІ, допоміжних речовин (ДР), розчинника і системи упакування, яка може бути як скляна, закупорена корками, або полімерна — тверда, напівтверда, гнучка. У даний час промисловість виготовляє скляні ампули об'ємом від 1 до 6 мл, флакони — від 9 до 25 мл і пляшки від 50 до 500 мл, виготовлені з нейтрального боросилікатного або кальцій силікатного скла [3]. За винятком ампул, усі скляні контейнери герметизуються пробками [7,8].

Залежно від якісного і кількісного складу медичного скла розрізняють декілька його марок, які володіють різною хімічною стійкістю. При тривалому контакті з водою чи водними розчинами, особливо при термічній стерилізації, скло із своєї поверхні віддає окремі компоненти, тобто піддається процесу вилуження або розчинення верхнього шару скла. Як показали власні дослідження, після стерилізації та подальшого зберігання парентеральних розчинів відбувається зменшення концентрації допоміжної речовини — динатрію едетату в результаті вимивання іонів кальцію і магнію із скляної упаковки і утворення розчинних комплексних сполук. Дослідження показали, чим нижчий гідролітичний клас скла, тим нижча концентрація розчину вільного динатрію едетату в розчині. Таким чином, скляна упаковка II–III гідролітичних класів не рекомендується для парентеральних розчинів, що містять натрію гідрокарбонат або солі магнію з метою запобігання завису через утворення нерозчинних карбонатів або силікатів [3]. Деякі типи взаємодії можна спостерігати тільки протягом тривалого зберігання. Структуру внутрішньої поверхні скляного упакування покращують методом обробки поверхні скла газовими реагентами або сірковмісними сполуками, що сприяє підвищенню хімічної стійкості [19].

Якість інфузійних розчинів залежить також від властивостей гумових корків. Як свідчать літературні і власні дослідження, спостерігається утворення різних суспензій при закупорюванні гідрокарбона-

ФАРМАЦІЯ

товмісних розчинів пробками, що містять сполуки магнію або цинку. Корки, які виготовлені із гуми марки IP-21 (на основі силіконового каучуку) і 25П (на основі натурального каучуку), не відповідають сучасним вимогам — перші проникні для кисню і змінюють рН ЛЗ, а другі призводять до утворення завесу в ЛЗ. На основі оптимального поєднання бутилового, хлорбутилового і силіконового каучуків, тиураму та сірки була створена гума марки 52–369/1, корки з якої є оптимальними для закупорювання парентеральних полііонних розчинів з енергетичними субстратами і гідрокарбонатами [1, 16].

Більше п'ятдесяти років у медицині застосовується ПВХ (полімер вінілхлориду). Його використання продовжує зростати. Завдяки інертності та хімічній стабільності ПВХ став найпопулярнішим полімером. Він використовується як пакувальний матеріал для стерильних ЛЗ, які у більшості випадків піддаються тепловій стерилізації. ПВХ пройшов величезну кількість тестів, результати яких допомогли прийняти його багатьма організаціями охорони здоров'я світу [3].

Ухвалення ПВХ країнами Євросоюзу до використання в медицині говорить про його медичну безпеку. ПВХ володіє дуже значимую властивістю: композиція полівінілхлориду залишається незмінною, контактуючи з різними рідинами. При контакті з кров'ю або тканиною пацієнта, надзвичайно важлива хімічна сумісність, саме ПВХ має високу біосумісність. Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям вироб з ПВХ мають високу прозорість і, відповідно, їм може бути надано будь-який колір. Так само всій продукції з ПВХ притаманна висока гнучкість і міцність (при будь-яких умовах). Полівінілхлорид сумісний з багатьма АФІ, він стійкий до хімічних реакцій і води. При хронічній хворобі нирок для заміщення об'єму плазми, корекції водно-електролітного балансу організму при гемофільтрації та гемодіафільтрації і як діалізні розчини застосовуються перитонеальні діалізні розчини (ПДР), які випускаються у ПВХ-контейнерах по 2–5л [1, 11].

На підставі результатів оцінки безпеки, Центр пристроїв і радіологічного здоров'я Адміністрації харчових продуктів і лікарських засобів США (Center for Devices and Radiological Health US Food and Drug Administration) вважає, що для пацієнта не існує ніякого ризику, пов'язаного з використанням ПВХ -контейнера, після інфузії кристалоїдних розчинів (наприклад, фізіологічного розчину, D5W, Рінгера лактату). Однак, існує невеликий ризик при зберіганні в ПВХ контейнерах ЛЗ, які вимагають розведення перед медичним застосуванням [13, 14].

У світі продовжують проводитися дослідження з вивчення ризиків при застосуванні ЛЗ в ПВХ-контейнерах, заміні ПВХ на інші полімери, а також по модифікації вже існуючих матеріалів. Наприклад,

використовуються поліолефіни, які представляють собою типові полімери, що складаються з одного типу мономерів, і не містять пластифікаторів [17]. Найбільш поширеними різновидами поліолефінів є поліетилен (ПЕ) і поліпропілен. ПЕ характеризується високою газопроникністю, хорошою термостійкістю і високою стійкістю [11,18,19].

Вищенаведені положення свідчать про те, що під час фармацевтичної розробки необхідно ретельно розглядати будь-які зміни в ЛЗ після термічної стерилізації і в процесі зберігання і приймати відповідні рішення.

Вибір ефективних таропакувальних засобів для інфузійних розчинів здійснюється за критеріями сумісності препаратів з матеріалами: захисних властивостей матеріалів з урахуванням дифузної взаємодії матеріалів з препаратами і атмосферою (міграція, сорбція, проникність) і герметичності виробів.

Ми узагальнили та систематизували дані літературних джерел і результати власних досліджень [1–5,7,8–10], щодо критеріїв вибору використання таропакувальних матеріалів для стерильних розчинів у таблицях 1–3.

А. Критерії вибору первинної упаковки для стерильних розчинів.

1. Упаковка (тара і закупорювальні засоби) повинна бути виготовлена з нетоксичних матеріалів, біосумісних з АФІ і ДР, які дозволені до застосування.

2. Упаковка повинна дозволяти стерилізувати ЛЗ одним із загальноприйнятих фармакопейних методів: паром під тиском, сухим гарячим повітрям, газовими сумішами, радіаційним опроміненням [5,7].

3. З таропакувальних матеріалів не повинні виділятися пірогенні речовини, за винятком матеріалів для упакування очних крапель, стерильних м'яких лікарських форм.

4. Таропакувальні матеріали повинні бути непроникними для мікроорганізмів.

5. Таропакувальні матеріали повинні бути хімічно і фізико-хімічно сумісні з АФІ і ДР: не повинні вступати в хімічні реакції, набухати, розчинятися, розтріскуватися, камутніти, змінювати забарвлення, втрачати механічну міцність тощо, а також не виділяти до складу ЛЗ домішки хімічної природи і механічні включення [9,10].

6. Ступінь взаємодії скляної чи полімерної поверхні з водними розчинами, в першу чергу залежить від складу скла чи полімеру [9,10].

7. Таропакувальні матеріали не повинні адсорбувати або абсорбувати АФІ і ДР у кількості, що впливає на зменшення їх вмісту в ЛЗ понад встановлені критерії прийнятності.

ФАРМАЦІЯ

8. Проникність таропакувальних матеріалів для летких або рідких інгредієнтів, а також (при необхідності) для кисню повітря та інших газів і парів не повинна впливати на зміну кількісного вмісту нормованих речовин в препараті і на інші показники його якості понад встановлені норми.

9. Таропакувальні матеріали для світлочутливих (ЛЗ) повинні володіти світлозахисними властивостями у відповідній області спектра [9,10].

11. Таропакувальні матеріали, незалежно від способу герметизації, повинні володіти герметичністю, достатньою для забезпечення стерильності ЛЗ протягом зберігання.

12. Таропакувальні матеріали повинні забезпечувати збереження маси (об'єму) стерильних розчинів протягом встановлених термінів придатності, зокрема матеріали для упаковки ЛЗ на жировій чи водній основі повинні мати низьку жиропроникність чи водопроникність, відповідно [9,10].

13. Таропакувальні матеріали повинні відповідати вимогам безпеки (нешкідливості) для організму, умов і тривалості зберігання, транспортування, встановлених вимог до зберігання маси (об'єму) та якості препаратів. Нешкідливість передбачає відсутність важких металів, канцерогенних речовин [9,10].

15. Таропакувальні матеріали повинні бути придатними для етикетування або нанесення друку.

16. Таропакувальні матеріали повинні бути зручними при транспортуванні і застосуванні.

17. У ряді випадків тарозакупорювальні засоби повинні бути стерильними і витримувати відповідно стерилізацію. Стерильність забезпечується стерилізацією етиленоксидом (шприци попереднього наповнення), парою під тиском або гамма-опроміненням (закупорювальні засоби, виготовлені з гуми) [9,10,].

Оскільки відсутні пакувальні матеріали, які не взаємодіють з вмістом ЛЗ, необхідно контролювати речовини, які можуть дифундувати у вміст ЛЗ, на етапі фармацевтичної розробки. Серед таких речовин є антиоксиданти, пластифікатори, каталізатори, ініціатори тощо. Зокрема, для ПВХ — це фталати, адипати і олововмісні сполуки [9,10].

Б. Класифікація парентеральних розчинів за показниками сумісності з таропакувальними матеріалами.

Парентеральні розчини сумісні з таропакувальними і укупорювальними матеріалами, якщо після їх контакту залишаються незмінними або змінюються в межах встановлених критеріїв прийнятності: маса (об'єм) і показники якості препаратів: зовнішній вигляд; прозо-

рість; колір; запах; смак; рН; спектр поглинання в ультрафіолетовій або видимій ділянці; сухий залишок; домішки низькомолекулярних речовин (органічних і мінеральних); абсолютна кількість АФІ і нормованих ДР, пірогенні речовини. Основним фактором сумісності є властивості дисперсійного середовища в складі препарату (табл. 1).

Таблиця 1

Показники сумісності, що визначаються в парентеральних розчинах.

Група	Матеріал тари, упаковки, укупорки	Показники сумісності
Лікарські засоби на основі водного або водно-етанольного дисперсійного середовища	Скло	Колір, запах, смак, прозорість, механічні включення, сухий залишок, рН, вміст аніонів: фтору, силікат-іона, сульфат-іона; вміст катіонів: натрію, калію, кальцію, магнію, алюмінію, кобальту, миш'яку, амонію, заліза, цинку, хрому, свинцю, міді
	Полімери	Колір, запах, смак, прозорість, рН, сухий залишок, механічні включення, пірогенні речовини, УФ-спектр і спектр у видимій області, домішки органічних і мінеральних речовин, що вимиваються з полімерів

В. Класифікація парентеральних розчинів за показниками атмосферостійкості.

Парентеральні розчини атмосферостійкі, якщо після зберігання їх в тарі (упаковці) залишаються незмінними або змінюються в межах встановлених норм маса (об'єм) препаратів і показники їх якості: зовнішній вигляд, колір, прозорість, запах, смак (присмак), рН, спектр поглинання в УФ- і у видимій областях спектра, домішки продуктів окислення, гідролізу або фотодеструкції інгредієнтів; вміст нормованих АФІ і ДР (концентрація і абсолютна кількість в обсязі препарату).

Упаковка повинна бути герметичною, так як маса (об'єм) і якість препаратів можуть змінюватися під впливом зовнішніх чинників (атмосферних) тільки внаслідок негерметичності матеріалу, тобто його проникності для рідин, парів і газів, а також внаслідок світлопроникності.

З таропакувальних і закупорювальних матеріалів, що застосовуються для пакування стерильних розчинів, до світлопроникних відносяться скло і полімери; до паро- і газопроникних — полімери і гуми; інші матеріали — світло, газо- і паронепроникні в межах вимог до зберігання препаратів.

ФАРМАЦІЯ

Перелік домішок, що утворюються внаслідок процесів окиснення, гідролізу або фотодеструкції, залежить від складу і властивостей його компонентів.

Показники атмосферостійкості перевіряють у всіх ЛЗ в усіх типах тари, упаковки незалежно від типу закупорювання.

Г. Класифікація таропакувальних матеріалів за показниками сумісності зі стерильними парентеральними розчинами.

Таро-пакувальні матеріали сумісні зі стерильними парентеральними розчинами, якщо після їх безпосереднього контакту якість матеріалів (скло і полімери) залишається незмінною або змінюється в межах встановлених норм наступні показники: зовнішній вигляд; колір, запах, прозорість; гладкість (блиск) поверхні; товщина зразка, щільність матеріалу; маса (об'єм) зразка; механічні властивості матеріалу (показники міцності, твердість або м'якість, пластичність, жорсткість або гнучкість, розтяжність і ін.).

Д. Класифікація таропакувальних матеріалів за захисними властивостями.

Захисні властивості таропакувальних (матеріалів і виробів) для парентеральних розчинів характеризуються здатністю матеріалів і виробів захищати ЛЗ від впливу зовнішніх атмосферних чинників (світла, мікрофлори, атмосферних парів і газів), а також від втрати летких і рідких інгредієнтів (розчинників і розчинних АФІ і ДР).

Тара (упаковка) повинна бути герметичною або герметизуватися термозварюванням або склеюванням країв упаковки, або із застосуванням закупорювальних засобів (кришок, ковпачків, пробок, прокладок). Обидва варіанти конструкції тари повинні забезпечувати її герметичність. Тому захисні властивості виробів визначаються захисними властивостями таропакувальних матеріалів: світлопроникністю; проникністю для атмосферних газів, парів; для летючих і рідких інгредієнтів.

Захисні властивості тари і упаковки задовільні, якщо після зберігання розчинів залишаються незмінними або змінюються в межах встановлених норм маса (об'єм) препарату і його якість за показниками: зовнішній вигляд; прозорість; запах, смак (присмак); рН; абсолютна кількість або концентрація нормованих АФІ і ДР в об'ємі (масі) зразка препарату; домішки, поява яких в препараті пояснюється фотодеструкцією його інгредієнтів або проникненням в тару (упаковку) парів і газів, що містяться в атмосфері приміщення зберігання і при транспортуванні.

Скло непроникне для рідин, парів і газів, але проникне для світла. При відсутності вторинної світлозахисної упаковки і при тривалому впливі прямих сонячних променів у ЛЗ, які перебувають у скляних контейнерах і містять світлолабільні речовини, можуть накопичуватися продукти їх фотодеструкції і, як наслідок, можуть змінюватися показники якості ЛЗ: рН, колір, прозорість, запах і смак, а також може зменшуватися кількісний вміст специфікованих світлолабільних речовин. У світлозахисному (коричневому) склі протікають ті ж процеси, але значно повільніше.

Полімери і гуми, що містять наповнювачі, барвники або так звані замутнювачі, захищають препарати від впливу світла. Їх прозорість, як правило, дорівнює 10 % від падаючого потоку світла. Полімери, що не містять барвників або замутнювачів (натурального кольору), не захищають препарати від впливу світла.

Усі типи полімерів і гуми проникні для рідин, парів і газів. Їх проникність і обумовлений ним вплив на збереження парентеральних розчинів залежить від типу (марки) матеріалу, складу і маси (об'єму) препаратів, температури, часу та інших умов зберігання і транспортування лікарських засобів.

Е. Таропакувальні матеріали, рекомендовані для парентеральних розчинів.

Для первинного пакування та закупорювання парентеральних розчинів ЛЗ можуть застосовуватися види (типи) тари, упаковки і закупорювання, зазначені в табл. 2.

Таблиця 2

Таропакувальні матеріали, рекомендовані для парентеральних розчинів.

Тара, упаковка, укупорка	Матеріал тари, упаковки	Лікарська форма
Контейнери з скломаси з горловиною під гумову пробку і обкатку алюмінієвим ковпачком, скляні ампули	Скло відповідного гідролітичного складу	Ін'єкційні та інфузійні розчини, розчини для ПД різної рецептури
Об'ємна тара полімерна (пляшки, «балони») зі спеціальною укупоркою з гуми і полімерів	Поліпропілен, полікарбонат, поліетилен високого тиску, його сплав з поліетиленом низького тиску	ЛЗ на основі водного або водно-етанольного дисперсійного середовища

Висновок. Для запобігання розкладу діючих речовин і утворення токсичних сполук в парентеральних розчинах або переходу токсичних сполук з таропакувальних засобів необхідно вивчити вплив різних чинників на стабільність парентеральних розчинів, розробити технологію ЛЗ із врахуванням цього впливу і в подальшому дотримуватися вимог щодо технології як на основних, так і допоміжних стадіях приготування цих розчинів.

Застосування скляної і полімерної тари показує, що жоден з матеріалів не є універсальним. Вибір оптимальних таропакувальних засобів за показниками їх сумісності з лікарськими препаратами і захисних властивостей таропакувальних матеріалів сприяє збереженню якості препаратів, збільшенню термінів їх придатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гудзь Н. И. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов // Вестник фармации. — 2015. — № 2(68). — С. 33–40.
2. Гудзь Н. И. Особые требования к упаковке для жидких парентеральных и глазных лекарственных форм / Н. И. Гудзь // Товарознавчий аналіз товарів обмеженого апетчного асортименту: матеріали III науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю (15 квітня 2016 р.) — Х.: Вид-во НФаУ, 2016. — С. 90–91.
3. Гудзь Н. И. Проблемы использования стеклянных контейнеров для стерильных растворов / Н. И. Гудзь // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник науч. трудов, вып. 70. — Волгоград, 2015. — С. 104–107.
4. Гульпа, В. С. Визначення рівня міграції діетилгексилфталату в інфузійні розчини з полівінілхлоридних упаковок / В. С. Гульпа, Р. С. Коритнюк, В. В. Трохимчук // Вісник фармації. — 1999. — № 2. — С. 65–66.
5. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Т. 1. Харків: ДП «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2015. — Т. 1. — 1128 с.
6. Наказ № 426 від 26.08.2005 р. «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» зі змінами. — Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — Київ, МОЗ України, 2015. — 336 с. — Режим доступу: <http://www.diklz.gov.ua/doccatalog/document;jsessionid=9FBD8B3279E376DC36415264F1FCF55D?id=746089>.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). — Київ, МОЗ України, 2011. — 26 с.
9. Стольпин В., Гурарий Л. Требования GMP к упаковке. Лекарственных средств (часть 1) // Практикум по GMP. — 2004. — С. 89–92.
10. Стольпин В., Гурарий Л. Требования GMP к упаковке. Лекарственных средств (часть 2) // Практикум по GMP. — 2004. — С. 86–88.
11. Технологія виробництва інфузійних розчинів у полівінілхлоридних контейнерах / І. В. Шевченко [та інш.] // Вісник фармації. — 2005. — 3 (43). — С. 76–78.
12. CAPD Solution Packaging System [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.renolit.com/medical/en/products/capd-solution-packaging-system/>. — Дата доступу: 09.05.2017.

13. European Pharmacopoeia, 8-rd ed. — 2014. — 3656 p.
14. European Union Risk Assessment Report. bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). 2nd Priority List Volume: 80. Swedish Chemical Agency, 2008.
15. Jenke D. Extractables characterization for five materials of construction representative of packaging systems used for parenteral and ophthalmic drug products / D. Jenke [et al.] // PDA J. Pharm. Sci. and Tech. — 2013. — № 67. — P. 448–511.
16. Langille S. E. Particulate matter in injectable drug products // PDA J. Pharm. Sci. and Tech. — 2013. — № 67. — P. 186–200. — Режим доступу: <http://journal.pda.org/content/67/3/186>.
17. Latini, G. Materials degradation in PVC medical devices, DEHP leaching and neonatal outcomes / G. Latini, M. Ferri, F. Chiellini // Curr. Med. Chem, 2010. — № 17 (26). — P. 2979–2989. — Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858177>.
18. Safety and effectiveness evaluation of a domestic peritoneal dialysis fluid packed in non-PVC bags: study protocol for a randomized controlled trial / J. Zhou [et al.] // Trials. — 2015. — № 16. — С. 592–596.
19. Journal of Non-Crystalline Solids Volume 102, Issues 1–3, 1 June 1988, Pages 1–10 Glass-water interactions H. Scholze. — Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022309388901056>.

Некоторые вопросы использования тароупаковочных материалов для парентеральных растворов

Р. С. Коритнюк, Н. И. Гудзь, Л. Л. Давтян, А. А. Дроздова

**Национальная медицинская академия последипломного
образования имени П. Л. Шупика, г. Киев,
Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, г. Львов**

Введение. Одним из основных принципов фармацевтического качества парентеральных растворов является производство лекарственных средств (ЛС), которые свободны от загрязнений микробиологического, химического и физического происхождения. На качество ЛС влияет много факторов, в том числе и тароупаковочные материалы. Паро- и газообмен с атмосферой, светопроницаемость, негерметичность тары, а также ухудшение свойств в процессе хранения обуславливает возможность взаимодействия ЛС с тароупаковочным материалом.

Цель. Обобщение данных литературных источников и результатов собственных исследований по взаимовлиянию на качество парентеральных растворов и тароупаковочных материалов.

Методы исследования. Библиосемантический, общенаучный диалектический метод познания, обобщающий.

Результаты и обсуждение. Взаимодействие между компонентами тароупаковочных материалов и лекарственного средства делится на два вида: первый вид взаимодействия приводит к обра-

ФАРМАЦІЯ

зованию примесей и / или механических включений; второй тип — к уменьшению концентрации активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) и вспомогательных веществ (ВВ). Парентеральные растворы необходимо рассматривать как комплекс АФИ, ВВ, растворителя и системы упаковки, которая может быть стеклянной, закупоренной пробками, и полимерной — твердой, полутвердой или гибкой.

Опыты показали, что стеклянная упаковка, закупоренная резиновыми пробками, не рекомендуется для парентеральных растворов, содержащих натрия гидрокарбонат или соли магния в связи с уменьшением ВВ и образованием взвесей.

В медицине широко применяется поливинилхлорид (ПВХ) благодаря инертности и химической стабильности при тепловой стерилизации. При контакте с кровью или тканями пациента ПВХ имеет высокую биосовместимость. ПВХ совместим со многими АФИ и ВВ, он устойчив к химическим реакциям и воде. Особенно это важно для больших объемов перитонеальных диализных растворов, применяемых при хронической болезни почек для коррекции водно-электролитного баланса организма при гемофильтрации и гемодиализации. Как тароупаковочные материалы используются также полимеры — полиолефины. Наиболее распространенными разновидностями полиолефинов являются полиэтилен и полипропилен.

В статье обобщены и систематизированы данные литературных источников и результаты собственных исследований, относительно критериев выбора тароупаковочных материалов для парентеральных растворов по показателям совместимости, атмосферной устойчивости и защитным свойствам.

Ключевые слова: тароупаковочные материалы, парентеральные растворы, фармацевтическое качество, стекло, полимеры.

Some issues related to the use of packaging materials for parental solutions

R. S. Korytniuk, L. L. Davtian, N. I. Gudz, A. A. Drozdova

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

Introduction. One of the basic principles of pharmaceutical quality of parenteral solutions is the production of medicines (pharmaceuticals), which are free of microbiological, chemical and physical contaminants. The quality of drugs is affected by many factors, including packaging materials. Steam and gas exchange with the atmosphere, transparency, leakage of the container, as well as deterioration of properties during

storage, makes it possible for the drug to interact with the packaging material.

Purpose. Generalization of data from literary sources and findings of our own research into the mutual influence on the quality of parenteral solutions and packaging materials.

Research methods. Bibliosemantic, a general scientific dialectical method of obtaining knowledge, generalizing.

Results and discussion. There are two types of interaction between the components of packaging materials and medicines. Interaction of type I leads to the formation of impurities and / or mechanical inclusions; interaction of type two involves a reduction in the concentration of active pharmaceutical ingredients (API) and excipients. Parenteral solutions should be considered as a complex of APIs, excipients, solvents, and packaging systems, which can be glass, plugged, and polymeric — solid, semi-solid, or flexible.

Experiments have shown that glass packaging sealed with rubber stoppers is not recommended for parenteral solutions containing sodium bicarbonate or magnesium salts in order to prevent the reduction of excipients and the formation of suspensions.

Polyvinyl chloride (PVC) is widely used in medicine owing to inertness and chemical stability during thermal sterilization. While contacting with the patient's blood or tissue, PVC has a high biocompatibility. PVC is compatible with many APIs and excipients; it is resistant to chemical reactions and water. This is especially important for large volumes of peritoneal dialysis solutions used in chronic kidney disease to correct the body's water-electrolyte imbalance during hemofiltration and hemodiafiltration. Such polymers as polyolefins are also used as packaging materials. Polyethylene and polypropylene are the most common types of polyolefins.

The article summarizes and systematizes the data of literary sources and the results of research regarding the criteria for selecting packaging materials for parenteral solutions in terms of compatibility, atmospheric stability and protective properties.

Key words: packaging materials, parenteral solutions, pharmaceutical quality, glass, polymers.

Відомості про авторів:

Коритнюк Раїса Сергіївна — доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

ФАРМАЦІЯ

Давтян Лена Левонівна — доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Гудзь Наталія Іванівна — кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 75, тел.: (032) 276-85-84.

Дроздова Анна Олександрівна — доктор фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК 665.585.56:615.014.22

ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ПІНОМИЙНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ НЕМОВЛЯТ ТА ДЛЯ ІНТИМНОЇ ГІГІЄНИ В ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ

Л. С. Петровська, І. І. Баранова, С. М. Коваленко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Резюме. Невід'ємною характеристикою якості, як лікарських препаратів, так і парафармацевтичних засобів є термін придатності, протягом якого не спостерігаються зміни фізико-хімічних, структурно-механічних та споживчих властивостей засобу. Метою дослідження було вивчення стабільності розроблених шампуню для немовлят та гелю для інтимної гігієни. Проведені експериментальні дослідження стабільності, під час зберігання нових піномийних засобів на відповідність діючої нормативної документації. На підставі отриманих даних, доведена стабільність розроблених піномийних засобів: шампуню для немовлят та гелю для інтимної гігієни протягом 2 років при кімнатній температурі.

Ключеві слова: гель, піномийний засіб, стабільність, термін зберігання, шампунь.

Вступ. Нерідко перед вітчизняними виробниками постає нелегке завдання, водночас розробити якісні та недорогі піномийні засоби, які б були стабільними протягом всього терміну зберігання, а саме зберігали свої споживчі властивості та основний склад рецептури.