

Прогнозування стабільності парентеральних лікарських засобів у контейнерах з поліетилену

В.О.Шевченко, В.С.Бондар, О.В.Лукієнко

Національний фармацевтичний університет
Харків, Україна

Вивчено стабільність парентеральних лікарських засобів у контейнерах з поліетилену на прикладі лідокаїну гідрохлориду 2%, розчину для ін'єкцій. Використовуючи розрахований коефіцієнт проникності матеріалу пакування, визначено теоретичний термін придатності препарату, який підтверджено експериментально.

Ключові слова: стабільність, розчин лідокаїну гідрохлориду 2%, поліетиленовий контейнер, коефіцієнт проникнення.

ВСТУП

На ТОВ «Нікофарм» освоєне виробництво парентеральних лікарських засобів у контейнерах з поліетилену високого тиску низької щільності [1, 2].

Якість пакування та його конструкція дозволять перейти на більш високий рівень виробництва парентеральних лікарських засобів відповідно до вимог GMP [3, 4].

Для виключення різних негативних факторів, які впливають на якість продукції, що випускається, необхідним є належний всебічний методологічний підхід до фармацевтичної розробки конкретного лікарського препарату [6]. Так, невід'ємною частиною фармацевтичної розробки є вивчення стабільності розроблюваного лікарського засобу.

Метою дослідження було прогнозування стабільності парентеральних лікарських засобів у контейнерах з поліетилену на прикладі лідокаїну гідрохлориду 2%, розчину для ін'єкцій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження був розчин лідокаїну гідрохлориду 2%, який поміщали в ампули з поліетилену марки Purell PE 3020 D за ТУ У 25.2-20390397-001:2007 із загальною площею поверхні пакування 23,18 см².

Поліетиленові ампули заповнювали розчином лідокаїну гідрохлориду 2% з об'ємом наповнення 2,15 мл згідно з ДФУ [7], герметизували термозварюванням.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Полімерний матеріал залежно від температури має різні агрегатні стани, які характеризуються різною внутрішньою енергією зв'язків між полімерними ланцюгами [8]. Кількісною характеристикою дифузії через матеріал пакування служить коефіцієнт проникності.

Коефіцієнт проникності при температурі 20°C обчислювали за формулою: $Lg K_1 = (Lg K_2 - C \cdot Lg K_3) / (1 - C)$, де K_1 , K_2 – дані для температури 20°C і 30°C; K_3 – дані для наступних температур у зростаючому порядку.

Результати розрахунків наведені в табл. 1.

Розрахунки показали, що логарифм коефіцієнта проникності поліетиленового пакування становить -5,4754, що відповідає коефіцієнту проникності $3,34 \cdot 10^{-6}$.

Для прогнозування стабільності лікарських засобів у поліетиленовому пакуванні нами

ТАБЛИЦЯ 1
Теоретичні коефіцієнти проникності поліетиленового пакування при різних температурах

K ₂		K ₃		K ₁	
T ₂	Lg K ₂	T ₃	Lg K ₃	T ₁	Lg K ₁
323	-4,6737	333	-4,2749	293	-5,4754
		353	-3,7203		

ТАБЛИЦЯ 2

Порівняльний аналіз зразків розчину лідокаїну гідрохлориду 2% у різних видах пакування протягом зберігання

Скляні ампули			Поліетиленові ампули		
Температура зберігання, °С	Вміст лідокаїну гідрохлориду, г/мл (0,018-0,022 г/мл)		Температура зберігання, °С	Вміст лідокаїну гідрохлориду, г/мл (0,018-0,022 г/мл)	
	початковий (C ₁)	кінцевий (C ₂)		початковий (C ₁)	кінцевий (C ₂)
8	0,023	0,0195	8	0,0203	0,0207
20	0,023	0,0191	20	0,0203	0,0214
30	0,023	0,0187	30	0,0203	0,0226

розрахована припустима зміна маси розчину за наступною формулою: $\Delta P = P_0 (1 - C_1/C_2)$, де ΔP — припустима зміна маси розчину в процесі зберігання, г; P_0 — початкова маса препарату, г; C_1 — початковий вміст основної речовини в розчині, %; C_2 — припустимий кінцевий вміст основної речовини, %.

Припустиме змінення маси розчину (ΔP) для лідокаїну гідрохлориду, розчину для ін'єкцій з концентрацією 2%, та максимально припустимим значенням кількісного вмісту наприкінці терміну придатності 2,2% становить: $\Delta P = 2,16 (1 - 2/2,2) = 0,1963$ г.

Використовуючи даний показник, нами розрахований максимально припустимий час зберігання розчину лідокаїну гідрохлориду в поліетиленових ампулах за наступною формулою: $\tau = \Delta P \cdot t / K_1 \cdot S$, де τ — припустимий час зберігання препарату, доба; ΔP — припустиме змінення маси розчину в процесі зберігання, г; t — товщина стінки контейнера, мм; K_1 — коефіцієнт проникності пакування при 20°C; S — загальна площа поверхні пакування, см².

Відповідно: $\tau = 0,1963 \cdot 0,4 / 3,34 \cdot 10^{-6} \cdot 23,18 = 1014$ діб.

Отже, теоретичний термін придатності для розчину лідокаїну гідрохлориду 2% у контейнерах з поліетилену при температурі 20°C становить 1014 діб, або 2,8 року.

Для підтвердження теоретичних розрахунків нами напрацьовано зразки препарату в ампулах з поліетилену марки Purell PE 3020 D та скляних ампул марки УСП-1 (препарат порівняння). Зразки зберігали при температурах 8°C, 20°C і 30°C протягом 1014 діб з періодичністю зважування на аналітичних вагах марки ВЛР-200 три місяці.

Дані, наведені в табл. 2, показують, що спостерігається суттєве збільшення концентрації лідокаїну гідрохлориду 2% в результаті проникності розчинника крізь матеріал пакування при зберіганні зразків при температурі 30°C, у той час як при 8°C та 20°C концентрація діючої речовини змінювалась у припустимих межах.

ВИСНОВКИ

Теоретично розрахований термін придатності препарату лідокаїну гідрохлориду 2%, розчину для ін'єкцій у контейнерах з поліетилену марки Purell PE 3020 D, який склав 2,8 року.

Результати теоретичних розрахунків підтверджені експериментальним шляхом.

Доведено, що при підвищеній температурі проникність поліетилену значно зростає, на підставі чого було визначено температурний режим зберігання готового препарату в поліетиленовому пакуванні — при температурі не вище 25°C.

ЛІТЕРАТУРА

1. Nikopharm — инновационные технологии от отечественного производителя! / Еженедельник АПТЕКА. — №37 (708). — С. 9.
2. Полиэтилен: производства, рынок и перспективные направления переработки / Р.С.Яруллин, Р.К.Сабиров, С.И.Вольфсон, В.И.Кимельлат. — Казань: Экс-Пресс, 2003. — 192 с.
3. Артемьев А.И. Требования к материалам упаковки для лекарственных средств / А.И.Артемьев // Новая аптека. — 2003. — №5. — С. 72-75.
4. Артемьев А.И. Требования к конструкции упаковки для лекарственных средств / А.И.Артемьев // Новая аптека. — 2003. — №6. — С. 46-50.
5. РД 64-800-01. Руководящий нормативный документ. Тара потребительская полимерная для лекарственных средств. Общие технические условия.
6. Безуглая Е.П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и стандартизация / Е.П.Безуглая, Н.А.Ляпунов, В.А.Бовтенко // Фармаком. — 2008. — №4. — С. 75-82.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. — Х.: ВАТ ПІРЕГ. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
8. Гульпа В.С. Визначення проникності полівінілхлоридних контейнерів при зберіганні інфузійних розчинів / В.С.Гульпа // Фармацевтичний журнал. — 1999. — №5. — С. 72-74.

В.А.Шевченко, В.С.Бондарь, О.В.Лукиенко.
Прогнозирование стабильности парентеральных лекарственных средств в контейнерах из полиэтилена. Харьков, Украина.

Ключевые слова: стабильность, раствор лидокаина гидрохлорида 2%, полиэтиленовый контейнер, коэффициент проникновения.

Изучена стабильность парентеральных лекарственных средств в контейнерах из полиэтилена на примере лидокаина гидрохлорида 2%, раствора для инъекций. Используя рассчитанный коэффициент проницаемости материала упаковки, определен теоретический срок годности препарата, который подтвержден экспериментально.

V.O.Shevchenko, V.S.Bondar, O.V.Lukienko.
Prognosis of stability of parenterally medications is in containers from polyethylene. Kharkiv, Ukraine.

Key words: stability, solution lidocaine of hydrochloride 2%, polyethylene container, coefficient of penetration.

Stability of parenteral medications is studied in containers from a polyethylene on the example lidocaine of hydrochloride 2%, solution for injections. Using the expected coefficient of permeability of packing material, theoretical shelf-life preparation which is confirmed experimentally is certain.

Надійшла до редакції 19.03.2011 р.