

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком

УДК 615.014.24:615.014.83

## ВИЗНАЧЕННЯ КОЕФІЦІЄНТА ПРОНИКНОСТІ РОЗЧИНУ В КОНТЕЙНЕРАХ ІЗ ПОЛІЕТИЛЕНУ

© В. О. Шевченко

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** розраховано максимальну сорбцію розчинника матеріалом первинного пакування та втрату розчину в процесі зберігання. Використовуючи коефіцієнти проникності при різних температурах, проведено екстраполявання коефіцієнта проникності на більш низьку температуру зберігання.

**Ключові слова:** коефіцієнт проникності, розчин лідокаїну гідрохлориду 2%, сорбція, пакування, зберігання, поліетилен.

**Вступ.** Застосування нових видів пакування у виробництві парентеральних лікарських засобів дозволить наситити фармацевтичний ринок України більш зручними у застосуванні ін'єкційними препаратами, які випускають в поліетиленових контейнерах [1–3].

В Україні в 2009 році ТОВ «Нікофарм», (м. Маїївка) освоєний випуск ін'єкційних лікарських засобів в ампулах із поліетилену марки Purell PE 3020 D [4, 5].

Мета роботи – вивчення можливості тривалого зберігання препаратів в ампулах із поліетилену високого тиску (ТУ У 25.2– 20390397 – 001:2007) за допомогою методу прогнозування.

**Методи дослідження.** Як об'єкт дослідження обрано розчин лідокаїну гідрохлориду 2 %. Площа пакування, що контактує з розчином, становить 12,81 см<sup>2</sup>, повна площа поверхні ампул у середньому дорівнює 23,18 см<sup>2</sup>. Товщина стінок ампул становить у середньому 0,4 мм. Ампули вручну заповнювали розчином та герметизували термозварюванням. Готові ампули зберігали при кімнатній температурі та при підвищеній у термо-

статі (30 °С, 40 °С та 60 °С). У процесі зберігання ампули з розчином зважували з точністю до 0,0001 г на аналітичних терезах марки ВЛР – 200 з періодичністю 7 діб. Сорбцію первинного пакування визначали гравіметричним методом [6–8].

**Результати й обговорення.** Сорбцію первинного пакування визначали так. Порожні ампули зважували, потім заповнювали повністю розчином лідокаїну гідрохлориду 2 %, герметизували та знову зважували. Зразки зберігали при температурі 30 °С протягом 56 діб, 40 °С – 34 діб та 60 °С – 14 діб.

Після закінчення часу утримання ампули з розчином зважували, звільняли первинне пакування від розчину та зважували після відмивання пакування від розчину водою очищеною й висушування при кімнатній температурі. Проводили визначення зміни маси кожної ампули (у грамах і у відсотках) та обчислювали втрату розчину (у відсотках) за рахунок сорбції його поліетиленом.

Результати досліджень представлено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Сорбція розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % матеріалом первинного пакування

№ зразка	Маса порожньої ампули до наповнення, г	Маса ампули з розчином, г	Маса ампули після зберігання, г	Збільшення маси порожньої ампули після зберігання, %	Втрата розчину, %
температура 30 °С					
Σ (n=5)	0,5019	2,6541	0,5097	0,41	0,09
температура 40 °С					
Σ (n=5)	0,5014	2,6549	0,5133	0,43	0,10
температура 60 °С					
Σ (n=5)	0,5012	2,6512	0,5187	0,46	0,11

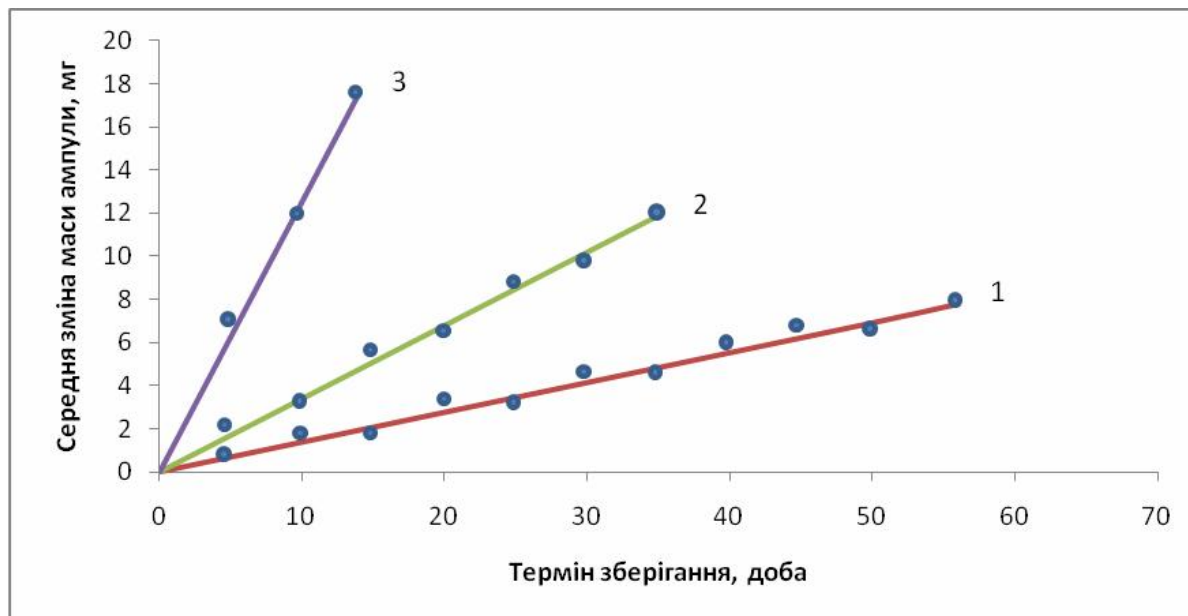
Як видно з таблиці 1, максимальна сорбція розчину матеріалом пакування склала 0,46 %

від маси матеріалу, тому можна зробити висновок про те, що температура на величину сорбції

помітного впливу не виявляє. Максимальна втрата розчину за рахунок сорбції матеріалом пакування склала 0,11 %, що дозволить не враховувати даний показник при визначенні втрати розчинника за рахунок проникності через матеріал первинного пакування.

Наступним етапом наших досліджень було вивчення проникності розчинника через матеріал первинного пакування [9–11].

Кінетика проникності розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % при різних температурах представлена на рисунку 1.



**Рис. 1.** Кінетика проникності розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % при температурі 30 °С – (1), 40 °С – (2), 60 °С – (3).

Як видно з рисунка 1, залежність проникності від температури має лінійний характер при різних температурах, що дозволило використовувати будь-яку пару крапок для екстраполяції коефіцієнта проникності.

Для розрахунків коефіцієнта проникності розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % використовували таку формулу:

$$K = \Delta P \cdot l / S \cdot \Delta \tau,$$

де  $K$  – коефіцієнт проникності,  $г \cdot мм / см^2$  за добу;

$\Delta P$  – зміна маси пакування, г;

$l$  – товщина стінки пакування, мм;

$S$  – робоча площа пакування,  $см^2$ ;

$\Delta \tau$  – відрізок часу, доба.

Результати розрахунків коефіцієнтів проникності при різних температурах представлено в таблиці 2.

**Таблиця 2.** Коефіцієнти проникності при різних температурах,  $г \cdot мм / см^2$

Температура, °С	$K$	$Lg K$	Метрологічні характеристики
30	$2,12 \cdot 10^{-5}$	- 4,6737	$X_{cp} = 4,2229$ $S_{cp} = 0,2765$ $\varepsilon = \pm 18,2 \%$
40	$5,31 \cdot 10^{-5}$	- 4,2749	
60	$19,04 \cdot 10^{-5}$	- 3,7203	

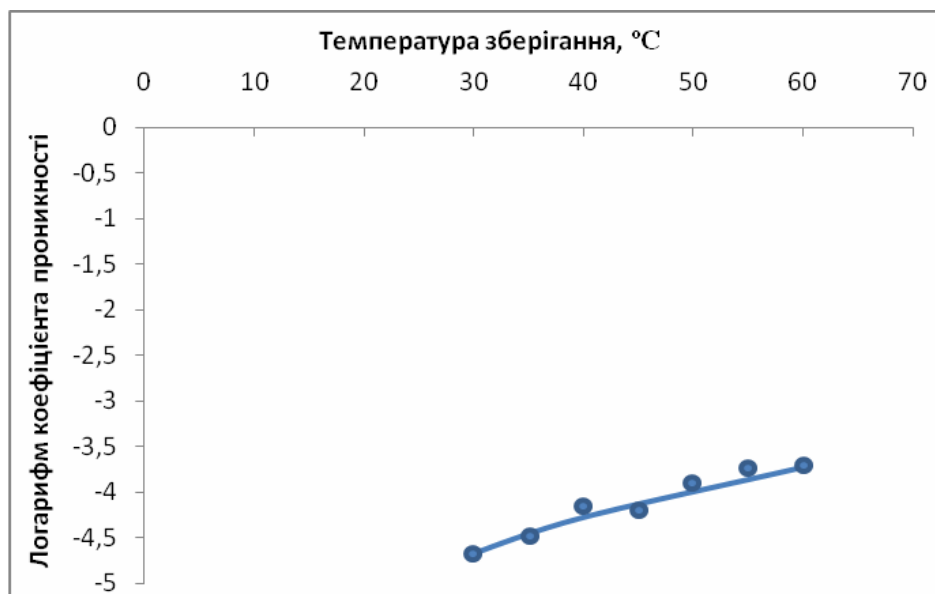
Дані, наведені в таблиці 2, дозволили екстраполювати їх на експериментальну температуру зберігання 20 °С. В основу покладено лінійну залежність зворотного логарифму коефіцієнтів проникності від температури, представленої на рисунку 2, яка показує, що залежність  $Lg K$  від температури є лінійною, отже можливе екстраполювання коефіцієнта проникності на кімнатну температуру за формулою:

$Lg K_1 = (Lg K_2 - C \cdot Lg K_3) / 1 - C,$   
де  $K_1, K_2, K_3$  – коефіцієнти проникності при зростанні температур  $T_1, T_2, T_3$ .

$$C = T_3 (T_2 - T_1) / T_2 (T_3 - T_1).$$

Розрахунки, наведені в таблиці 2, показали, що максимальна помилка екстра- та інтерполяції на 20 °С для розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % склала  $\pm 18,2 \%$ .

Середній коефіцієнт проникності для температури 20 °С склав:  $3,34 \cdot 10^{-6} г \cdot мм / см^2$ .



**Рис. 2.** Залежність коефіцієнта проникності розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % в поліетиленовому пакуванні від температури зберігання.

**Висновки.** 1. На основі проведених досліджень поліетиленового пакування встановлена залежність коефіцієнта проникності від температури зберігання.

2. Встановлена максимальна сорбція розчину матеріалом пакування та максимальна втрата розчину за рахунок сорбції матеріалом паку-

вання, а також її залежність від температури.

3. Використовуючи кінетику проникності розчину при різних температурах, проведено екстраполявання коефіцієнта проникності на більш низьку температуру зберігання, що дозволить прогнозувати строк зберігання препаратів у контейнерах із поліетилену.

#### Література

1. Полиэтилен: производство, рынок и перспективные направления переработки / Р. С. Яруллин, Р. К. Сабиров, С. И. Вольфсон, В. И. Кимельблат. – Казань: Экс-Пресс, 2003. – 192 с.
2. Гоцуля Т. С. Полімерні матеріали у фармації / Т. С. Гоцуля, А. В. Самко // Запорожский медицинский журнал – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 153 – 156.
3. Чубарев В. Н. Фармацевтическая информация / В. Н. Чубарев; под ред. акад. РАМН А.П. Арзамасцева. – М., 2003. – 150 с.
4. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. J. Swarbrick, I.C. Boylan. – 2-nd – New-York, Basel: Marcek Dekker, Inc., 2002. – Vol. 3. – 3032 p.
5. Nikopharm – инновационные технологии от ответственного производителя! / Еженедельник АПТЕКА №37 (708) – С. 9.
6. Артемьев А. И. Требования к качеству упаковки для лекарственных средств / А. И. Артемьев // Новая аптека. – 2003. – № 3. – С. 59–61.
7. Артемьев А.И. Требования к материалам упаковки

для лекарственных средств / А. И. Артемьев // Новая аптека. – 2003. – № 5. – С. 72–75.

8. Stability of nizatidine in commonly used intravenous fluids and containers / D. D. Raineri, M. J. Cwik, K. A. Rodvold [et al] // Amer. J. Hosp. Pharm. – 1988. – V.45, №7. – P. 1523–1529.

9. Артемьев А. И. Концепция оценки пригодности пластмассовой тары, упаковки и укупорки для хранения лекарственных средств / А. И. Артемьев // Фармация. – 1993. – № 6. – С. 46–50.

10. Артемьев А. И. Прогнозирование срока хранения лекарственных порошков “ангро” в упаковках из полимерных, комбинированных и бумажных материалов по коэффициентам проницаемости / А. И. Артемьев, И. В. Филиппова // МРЖ. – 1991. – № 1. – Публ. 72.

11. Stolk L. M. L. Stability after freezing and thawing of solutions of mitomicin C in plastic minibags for intravesical use / L. M. L. Stolk, A. Fruijtjer, R. Umans // Pharm.Wbl. Sci. Ed. – 1986. –Vol.6. – P.286 – 288. 477, P.576–577.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТА ПРОНИЦАЕМОСТИ РАСТВОРА В КОНТЕЙНЕРАХ ИЗ ПОЛИЭТИЛЕНА

**В. А. Шевченко**

*Институт повышения квалификации специалистов фармации  
Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** рассчитана максимальная сорбция растворителя материалом первичной упаковки и потеря раствора в процессе хранения. Используя коэффициенты проницаемости при различных температурах, проведено экстраполирование коэффициента проницаемости на более низкую температуру хранения.

**Ключевые слова:** коэффициент проницаемости, раствор лидокаина гидрохлорида 2 %, сорбция, упаковка, хранение, полиэтилен.

## DETERMINATION OF COEFFICIENT OF PERMEABILITY OF SOLUTION IN CONTAINERS FROM POLYETHYLENE

**V. O. Shevchenko**

*Institute of qualification heightening of specialists of pharmacy,  
National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the maximal persorption of solvent is expected by material of the primary packing and loss of solution in the process of storage. Using the coefficients of permeability for different temperatures, extrapolation of coefficient of permeability is conducted on more low temperature of storage.

**Key words:** coefficient of permeability, solution lidocaine of hydrochloride 2 %, persorption, packing, storage, polyethylene.