



В.А. Шевченко<sup>1</sup>, В.С. Бондарь<sup>2</sup>, О.В. Лукиенко<sup>1</sup>, И.Г. Пересадыко<sup>2</sup>

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КОНТЕЙНЕРАХ ИЗ ПОЛИЭТИЛЕНА

<sup>1</sup>Институт повышения квалификации специалистов фармации, г. Харьков,

<sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

**Ключевые слова:** контейнеры, полиэтилен, технология, инъекции, диклофенак натрия.

**Ключові слова:** контейнери, поліетилен, технологія, ін'єкції, диклофенак натрію.

**Key words:** container, polyethylene, technology, injection, diclofenac sodium.

Вивчено деякі технологічні аспекти створення парентерального лікарського засобу «Диклофенак, розчин для інекцій, 2,5%» у поліетиленових контейнерах. Проведено порівняльний аналіз розробленого препарату в різних видах пакування. Результати дослідів впроваджено у промислове виробництво на підприємстві ВАТ «НІКО», м. Макіївка, Україна.

Изучены некоторые аспекты создания парентерального лекарственного средства «Диклофенак, раствор для инъекций, 2,5%» в полиэтиленовых контейнерах. Проведен сравнительный анализ разработанного препарата в различных видах упаковки. Результаты исследований внедрены в промышленное производство на предприятии ООО «НИКО», г. Макеевка, Украина.

Some aspects of development of the parenteral drug «Diclofenac, solution for injection, 2,5 %» in plastic containers have been studied. Comparative analysis of the parenteral drug in different primary packaging has been carried out. The results of researches have been applied in industry at «Niko Ltd», Makeevka, Ukraine.

Одними из самых распространенных лекарственных препаратов, применяемых в современной медицине, являются лекарственные средства для парентерального применения. Поэтому разработка и выпуск отечественными производителями новых препаратов в указанной форме является актуальным и способствует развитию фармацевтических предприятий и отрасли в целом.

Традиционная упаковка для инъекционных растворов – стеклянные ампулы. Однако они не индифферентны к растворам, ингредиенты которых взаимодействуют со стеклом, что вызывает разрушение последнего и переход его составных частей в жидкую фазу. Следует отметить высокую хрупкость стекла, его относительно большую тоннажность, а также необходимость проведения целого цикла дополнительных операций перед использованием стеклянных контейнеров (мойка, сушка, стерилизация ампул) [1]. Это свидетельствует о необходимости использования для упаковки парентеральных лекарственных средств более современных материалов, например, полиэтилена, обладающих комплексом ценных свойств, не присущих другим материалам. Среди преимуществ полиэтиленовых контейнеров выделяют эластичность; прозрачность, позволяющую проконтролировать наличие посторонних механических включений; легкость и удобство при транспортировке; возможность применения широкого температурного режима стерилизации (121°C); а также возможность использования препаратов в чрезвычайных ситуациях [2,3,4].

Исходя из вышесказанного, внедрение в промышленное производство современного вида упаковки для парентеральных растворов, включающих в свой состав субстанции различной химической структуры, является актуальным.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЙ** – определение технологических параметров приготовления инъекционного лекарственного средства в полиэтиленовых контейнерах, содержащего в составе субстанцию, имеющую щелочное значение pH

среды и неводные растворители. В исследовании использовался раствор диклофенака натрия с pH 7,8–8,8, в состав которого входит пропиленгликоль и спирт бензиловый, а также ампулы из полиэтилена марки Purrel PE 3020 D производства фирмы Basell Polyolefine GmbH, Германия вместимостью 5 мл.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В Украине зарегистрировано 19 зарубежных инъекционных препаратов диклофенака. Многие отечественные фармацевтические предприятия также выпускают препарат диклофенак натрия для инъекций: Диклофенак-Дарница (ЗАО «Дарница»), Диклофенак натрия (ОАО «Фармак»), Диклофенак-Авант (ООО «Авант») и др. В последнее время наблюдается рост производства инъекционных растворов в пластике. Инъекционный раствор диклофенака 2,5 % в пластиковых ампулах для парентерального применения выпускает фирма «Marck Biosciences LTD» (Индия) [5-7].

Нами проведены работы по апробации технологического процесса получения раствора диклофенака натрия 2,5% в полиэтиленовых ампулах по 3 мл и оптимизации значений критических параметров этого процесса. Производственный процесс проводили с использованием лабораторного оборудования, с использованием пилотного оборудования и промышленного оборудования на предприятии ООО «НИКО» (г. Макеевка, Украина).

Для получения стабильной лекарственной формы диклофенака натрия исследованы режимы растворения субстанции, длительность и скорость перемешивания при растворении, а также выбрана последовательность введения ингредиентов в раствор. В качестве вспомогательных веществ использовали маннитол, пропиленгликоль, спирт бензиловый, натрия метабисульфит.

Для изучения влияния pH среды на материал первичной упаковки наработаны опытные серии диклофенака натрия 2,5% с критическими значениями pH раствора. Оптималь-

ными пределами pH для аналогов данного препарата являются пределы 7,8–8,8, следовательно, критические значения pH для раствора диклофенака натрия должны быть ниже и выше этих пределов.

Нами проведены исследования влияния pH растворов установленного состава, ампулирование которых проводилось в ампулы из стекла марки УСП-1 и полиэтилена марки Purrel PE 3020 D с различным значением pH, которое достигалось добавлением 1М раствора натрия гидроксида, на материал первичной упаковки (табл. 1).

Результаты исследований: при критических значениях pH раствор не соответствует регламентирующей документации по показателям «Прозрачность», «Цветность», «Механические включения». Образцы препарата в традиционном виде упаковки (стеклянные контейнеры) идентичны по показателям качества раствора в упаковке из полиэтилена, что подтверждает возможность использования указанного вида упаковки при производстве раствора диклофенака натрия 2,5%.

Следующим этапом работы было изучение взаимного влияния раствора диклофенака натрия и фильтрующих материалов, используемых в производстве инъекционных

растворов. Наиболее распространенными являются фильтрующие мембраны из эфиров целлюлозы, капрона и нейлона. При подборе фильтров учитывались характеристика материала фильтров и свойства полученного раствора (pH раствора 7,8–8,8, наличие неводных растворителей).

Для проведения процесса фильтрации подбирали материал фильтра, наиболее совместимый с раствором, с размером пор, обеспечивающим необходимую очистку раствора от механических частиц и микроорганизмов. Использовались мембраны на основе эфиров целлюлозы, капрона и нейлона с размером пор от 0,8 до 0,2 мкм. Фильтрующий материал считался пригодным, если показатели 3-х испытаний совпадают с показателями контрольного раствора.

Определение пригодности фильтрующего материала проводили по методике: каждую мембрану помещали в держатель типа «Миллипор» (площадь фильтрующей поверхности 12,56 см<sup>2</sup>). Раствор диклофенака натрия пропускали через фильтр под давлением сжатого воздуха со скоростью потока 1 мл/мин. Собирали фракции фильтрованного раствора через 20, 30, 40 мин. [8-12]. Затем исследуемый раствор анализировали по показателям: прозрачность, pH и количественное содержание действующего вещества (табл. 2).

Таблица 1

**Влияние pH раствора диклофенака натрия на материал первичной упаковки**

Материал первичной упаковки	Номер серии	Показатели			
		pH раствора	Прозрачность (ГФУ 1 изд. 2.2.1)	Цветность (не интенсивнее эталона GY <sub>5</sub> )	Механические включения
Стекло марки УСП-1	серия 1	7,51	взвесь	соответствует	наличие
	серия 2	7,8	прозрачный	соответствует	отсутствие
	серия 3	8,05	прозрачный	соответствует	отсутствие
	серия 4	8,82	прозрачный	соответствует	отсутствие
	серия 5	9,36	прозрачный	не соответствует	наличие
Полиэтилен марки Purrel PE 3020 D	серия 1	7,51	взвесь	соответствует	наличие
	серия 2	7,8	прозрачный	соответствует	отсутствие
	серия 3	8,05	прозрачный	соответствует	отсутствие
	серия 4	8,82	прозрачный	соответствует	отсутствие
	серия 5	9,36	прозрачный	не соответствует	наличие

Примечание: количество измерений m=5, доверительный интервал P=95%.

Таблица 2

**Изучение взаимного влияния фильтрующих материалов и раствора диклофенака натрия 2,5%**

Показатель	Прозрачность (ГФУ 1 изд. 2.2.1)			pH раствора (7,8- 8,8)			Количественное содержание диклофенака натрия (0,0225-0,0275 г/мл)		
	20	30	40	20	30	40	20	30	40
Смесь нитрата и ацетата целлюлозы	прозрачный	прозрачный	прозрачный	8,0	8,0	8,0	соответствует	соответствует	соответствует
Нейлон	прозрачный	прозрачный	прозрачный	8,0	8,0	8,0	соответствует	соответствует	соответствует
Капрон	прозрачный	прозрачный	прозрачный	8,0	8,0	8,0	соответствует	соответствует	соответствует

Примечание: количество измерений m=5, доверительный интервал P=95%.



Сравнительная характеристика показателей качества раствора диклофенака натрия при ампулировании в ампулах, изготовленных из стекла и полиэтилена

Срок хранения	Прозрачность (ГФУ 1 изд. 2.2.1)		Цветность (не интенсивнее эталона GY <sub>5</sub> )		рН (7,8-8,8)	
	без азота	с азотом	без азота	с азотом	без азота	с азотом
Раствор диклофенака натрия в ампулах стекла марки УСП-1						
Исходные данные	прозрачный	прозрачный	соответствует	соответствует	8,0	8,1
6 мес.	прозрачный	прозрачный	соответствует	соответствует	8,1	8,15
12 мес.	прозрачный	прозрачный	не соответствует	соответствует	8,12	8,12
18 мес.	прозрачный	прозрачный	не соответствует	соответствует	8,1	8,1
24 мес.	прозрачный	прозрачный	не соответствует	соответствует	8,1	8,1
Раствор диклофенака натрия в ампулах из полиэтилена марки Purrel PE 3020 D						
Исходные данные	прозрачный	прозрачный	соответствует	соответствует	8,0	8,1
6 мес.	прозрачный	прозрачный	соответствует	соответствует	8,1	8,11
12 мес.	прозрачный	прозрачный	соответствует	соответствует	8,12	8,1
18 мес.	прозрачный	прозрачный	соответствует	соответствует	8,14	8,15
24 мес.	прозрачный	прозрачный	соответствует	соответствует	8,12	8,14

Примечание: количество измерений  $m=5$ , доверительный интервал  $P=95\%$ .

Полученные данные позволили сделать вывод о совместимости раствора диклофенака натрия 2,5% со всеми материалами фильтров, использованных в исследовании. Кроме того, материал указанных типов фильтров по рабочему диапазону рН соответствует исследуемому раствору, выдерживает термическую стерилизацию и хорошо совместим с действующим веществом.

Одним из факторов, влияющих на стабильность растворов для инъекций, является действие компонентов воздуха, а наличие в молекуле натрия диклофенака группы NH является одним из потенциальных факторов его нестабильности и окисления под влиянием кислорода воздуха [13,14]. Поэтому нами проведены исследования по выбору способа ампулирования раствора.

Ампулирование препарата проводилось в условиях газовой защиты азотом и без газовой защиты при шприцевом наполнении ампул, изготовленных из полиэтилена и стекла марки УСП-1 (замены воздушной фазы над раствором на инертный газ азот при наполнении и запайке ампул). Проводился контроль показателей качества серий препарата, приготовленных без газовой защиты, а также серий, приготовленных с запайкой ампул в токе азота (табл. 3).

Результаты позволяют сделать вывод, что при ампулировании препарата в стеклянные ампулы без газовой защиты, препарат не соответствует АНД по показателю «Цветность». Технология ампулирования раствора в ампулы из полиэтилена осуществляется в автоматическом режиме в течение одного технологического цикла, во время которого происходит формование первичной упаковки из термопластичного гранулята, ее дозированное наполнение раствором, герметизация в течение небольшого промежутка времени (около 10-15 сек), что значительно сокращает контакт раствора с кислородом воздуха. Это позволило при промышленном производстве исключить технологический цикл газовой защиты.

## ВЫВОДЫ

1. Одним из факторов, обеспечивающих сохранность лекарственного препарата, является материал первичной упаковки. Исследования показали возможность использования полимерной упаковки в виде ампул из полиэтилена марки Purrel PE 3020 D производства фирмы Basell Polyolefine GmbH, Германия при производстве раствора диклофенака натрия 2,5%.

2. Доказана совместимость раствора и фильтрующих материалов, наиболее часто используемых в производстве инъекционных растворов (фильтрующие мембраны из эфиров целлюлозы, капрона и нейлона).

3. Особенности технологии производства инъекционного раствора диклофенака натрия в ампулах из полиэтилена позволили исключить цикл газовой защиты при ампулировании и запайке ампул.

4. Выпуск препарата «Диклофенак, раствор для инъекций, 2,5% в ампулах из полиэтилена по 3 мл» ведется на ООО «НИКО», г. Макеевка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – ООО «РИРЕГ», 1996. – 784с.
2. Андрюкова Л.Н. Первичная упаковка глазных капель: состояние вопроса, проблемы и пути их решения // Фармаком. – 2003. – № 4. – С. 57-63.
3. Андрюкова Л.Н. Первичная упаковка офтальмологических растворов: материалы, используемые для производства контейнеров, и фармацевтическая разработка // Фармаком. – 2004. – № 1. – С. 78-84.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ. – Доповнення 1. – 2004. – 520с.
5. Компендиум 2006 – лекарственные препараты /Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова – Киев: Морион, 2006. – 2270 с.
6. Насонова В.А. Вольтарен (диклофенак натрия) в ревматологии в начале XXI века //Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 6. – С. 392-396.

7. Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення (Наказ Кабінету Міністрів України від 29 березня 2006 р. №400.) // Офіційний вісник України. – 2006. – № 13. – С. 898.
8. Millipore. Life Science Catalogue. 2002–2003. – USA, 2002. – 256 p.
9. Millipore. BioPharmaceutical Catalogue. 2002 – 2003. – USA, 2002. – 304 p.
10. Фетисова Е.Г. Изучение совместимости фильтрующих материалов с раствором глазных капель 2 % кромогликата натрия / Фетисова Е.Г., Андриюкова Л.Н. // Фармаком. – 2005. – № 3. – С. 32-37.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: PIPEG, 2001. – 531с.
12. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Good manufacturing practice for medicinal products / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – Киев: МОРИОН, 1999. – 896с.
13. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – Киев: МОРИОН, 2001. – 472с.
14. Вологопроникимость полівінілхлоридних упаковок – один з критеріїв якості інфузійних розчинів [Тихонов О.І., Гудзенко О.П., Орловецька Н.Ф. та ін.] // Вісник фармації. – 2001. – № 2(26). – С. 29-31.

**Сведения об авторах:**

Шевченко Вячеслав Александрович, к. фарм. наук, ст. преподаватель каф. технологии лекарств и клинической фармакологии с фармацевтической опекой, Институт повышения квалификации специалистов фармации, НФаУ.

Бондарь Владимир Степанович, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой токсикологической химии, НФаУ.

Лукиенко Ольга Васильевна, к. фарм. наук, доцент кафедры технологии лекарств и клинической фармакологии с фармацевтической опекой, Институт повышения квалификации специалистов фармации, НФаУ.

Пересадько Ирина Геннадиевна, к. фарм. наук, доцент кафедры косметологии и ароматологии, НФаУ.

**Адрес для переписки:** НФаУ, ул. Блюхера 4, г. Харьков, 61001, тел.: (0572) 67-87-75.

УДК 547.857.4'417.057:543.42

**О.С. Шкода, М.І. Романенко, К.В. Александрова, Б.О. Прийменко, О.Ю. Черчесова, Д.М. Юрченко****СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 8-ГІДРАЗИНО-7-β-ГІДРОКСИ-γ-АРИЛОКСИПРОПІЛКСАНТИНІВ***Запорізький державний медичний університет***Ключові слова:** синтез, гідразиноксантини, іліденопохідні, ПМР-спектроскопія.**Ключевые слова:** синтез, гидразиноксантины, илиденпроизводные, ПМР-спектроскопия.**Key words:** synthesis, hydrazinoxanthines, ylydenoderivatives,  $^1\text{H}$  NMR-spectroscopy.

Вивчено реакцію 8-бромо-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропіл-3-метил (1,3-диметил) ксантинів з гідразингідратом та розроблено просту препаративну методику отримання невідомих 8-гідразиноксантинів, на основі яких взаємодією з моно- та дикарбонільними сполуками синтезовано ряд неописаних раніше 8-ариліденгідразиноксантинів та 8-(піразоліл-1)ксантинів. Проведено ПМР-спектроскопічне вивчення отриманих речовин.

Изучена реакция 8-бром-7-β-гидрокси-γ-арилоксипропил-3-метил (1,3-диметил) ксантинов с гидразингидратом и разработан простой препаративный метод получения неизвестных 8-гидразиноксантинов, на основе которых взаимодействием с моно- и дикарбонильными соединениями синтезирован ряд не описанных ранее 8-арилиденгидразиноксантинов и 8-(пиразоллил-1) ксантинов. Проведено ПМР-спектроскопическое изучение полученных веществ.

The reaction of 8-bromo-7-β-hydroxy-γ-aryloxypropylxanthines with hydrazine hydrate was studied and simple preparative method for obtaining of the unknown 8-hydrazinoxanthines was developed by the interaction with mono- and dicarbonyl compounds, a number of undescribed early 8-arylydenhydrazinoxanthines and 8-(pyrazolyl-1)xanthines was synthesized.  $^1\text{H}$  NMR-spectroscopy has been used for obtained compounds.

Раніше нами було встановлено, що 8-ариліденгідразиноксантини виявляють високу антиоксидантну дію [1-4].

З метою пошуку нових антиоксидантних сполук нами було розроблено метод синтезу 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантинів та вивчено їх реакції з карбонільними сполуками.

Як показано на схемі (рис. 1) нетривале нагрівання 8-бромоспиртів 1a-h з надлишком гідразингідрату в середовищі водного діоксану приводить до утворення відповідних 8-гідразиноксантинів 2a-h (табл. 1).

В ПМР-спектрах гідразиноксантинів (2a; 2c; 2e; 2g) реєструються сигнали протонів урацілової частини молекули в інтервалі 10,40-10,25 м.ч. ( $\text{N}^1\text{H}$ ) та 3,4-3,37 м.ч. ( $\text{N}^3\text{CH}_3$ ) (табл. 2).

Нами встановлено, що отримані 8-гідразиноксантини є досить реакційноздатними сполуками. Як показано на схемі гідразиноксантини (2a-f) при короткочасному кип'ятінні з еквімолярною кількістю відповідного альдегіду або аліфатичного чи гетероциклічного кетону в присутності каталітичної кількості  $\text{HCl}$  в середовищі водного діоксану утворюють відповідні 8-іліденгідразиноксантини (3a-j, 4a-e, 5a-e, 6a-d, табл. 3 та 5).

В ПМР-спектрах гідразонів 3a-j, 4a-e, 5a-e, 6a-d (табл. 4 та б) в порівнянні зі спектрами вихідних 8-гідразиноксантинів з'являються інтенсивні синглети в інтервалі 8,47-7,61 м.ч., обумовлені резонансним поглинанням азометинових протонів альдегідного залишку. В спектрах продуктів конденсації з похідними ацетофенону (4a-e) фіксуються додаткові інтенсивні синглети інтенсивністю в 3 протонні