

Zakład Farmacji Stosowanej, Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej.

Akademia Medyczna w Lublinie

Kierownik Zakładu: prof. dr Henryk Nerlo

Maria KRASOWSKA

Pojemniki z tworzyw sztucznych dla roztworów do wstrzykiwań

Емстители из полимерных материалов для растворов до впрыскивания

Plastic Containers for Injections

W technice sporządzania płynów iniekcyjnych ważną rolę spełniają odpowiednie pojemniki (8, 9). Są one jednym z podstawowych czynników decydujących o pełnej wartości roztworu do wstrzykiwań, zwłaszcza podczas jego przechowywania i transportu.

Obecnie coraz częściej do produkcji pojemników używa się tworzyw sztucznych, takich jak: polietylen, polipropylen oraz z pewnymi zastrzeżeniami polichlorek winylu i poliamid (1, 2).

Wśród dostępnych na krajowym rynku farmaceutycznym płynów parenteralnych, przygotowywanych w pojemnikach z tworzyw sztucznych, wymienić należy:

- | | |
|---|--------------------------------------|
| 1) izotoniczne roztwory chlorku sodowego | 6) płyn Ringera-Locka |
| 2) 5, 10 i 20% roztwory glukozy | 7) izotoniczny płyn żołądkowy |
| 3) izotoniczne roztwory mleczanu sodowego | 8) pediatryczny płyn jelitowy |
| 4) wodę do wstrzykiwań | 9) interwencyjny płyn nawadniający |
| 5) płyn Ringera | 10) płyn do dializy otrzewnowej nr 1 |

Tworzywom sztucznym, przeznaczonym do produkcji takich pojemników, stawiane są odpowiednie wymagania (5—8).

Pojemniki te powinna charakteryzować całkowita obojętność w stosunku do płynów w nich zawartych, zarówno w warunkach temperatury wyjaławiania, jak i podczas dalszego przechowywania.

Podstawowym warunkiem, jaki powinny spełniać, jest ich przydatność do wyjaławiania w autoklawie w temp. 110—120°C. Wiele gatunków tworzyw sztucznych nie wytrzymuje jednak takiej temperatury. Jedynie niektóre z nich, jak np. polipropylen, polichlorek winylu oraz

pewne gatunki polietylenu, nadają się do wyjaławiania tą metodą.

W podwyższonej temperaturze może nastąpić zjawisko przejścia krystalicznej postaci tworzywa w formę bezpostaciową. Obserwuje się to na przykład podczas wyjaławiania w wysokiej temperaturze pojemników z polietylenu i polipropylenu.

Zwiększa się również przepuszczalność gazów (dwutlenek węgla, tlen) i pary wodnej przez ścianki tworzywa, ponieważ znacznie rozszerzają się odstępy między łańcuchami mikrodrobin — z wartości 25 μm do 43 μm .

Pod wpływem dwutlenku węgla następuje zmiana pH , a tlen może spowodować utlenienie substancji leczniczej. Przenikające zaś powietrze i para wodna przyczynia się do zwiększenia ciśnienia wewnątrz opakowania i do jego deformacji. Przenikanie pary wodnej i lotnych rozpuszczalników na zewnątrz opakowania może powodować następnie zagęszczenie czynnego składnika leku.

Inne metody wyjaławiania (np. metoda radiacyjna) mogą prowadzić do rozkładu tworzywa na wiele produktów radiolizy. Różna jest także odporność tworzyw sztucznych na działanie promieniowania jonizującego. Wyjaławianie natomiast tlenkiem etylenu budzi zastrzeżenia ze względu na możliwości adsorpcji tego gazu w wyjaławianych tworzywach oraz wtórnej desorpcji do otaczającego środowiska, którym jest lek.

Ze względu na złożoną budowę tworzyw istnieje również możliwość przechodzenia („migracji”) z pojemników do roztworów parenteralnych pewnych składników tworzywa podczas procesu wyjaławiania i przechowywania. Zdolność taką wykazują:

- 1) monomery, obecne w tworzywie na skutek niedostatecznie przeprowadzonej polireakcji (polimeryzacji) lub wtórnej degradacji;

- 2) wielocząsteczkowe związki chemiczne, stosowane jako inicjatory i katalizatory reakcji, emulgatory i inne, oraz dodawane do tworzyw podczas ich produkcji (np. zmiękczacze, czyli plastyfikatory, stabilizatory, barwniki i inne);

- 3) zanieczyszczenia chemiczne obecne w tworzywie, które mogły dostać się przypadkowo w czasie produkcji lub przetwórstwa monomerów.

Zwykle te dodatki i zanieczyszczenia techniczne polimerów mogą być toksyczne dla chorych.

Doniesiono na przykład o migracji z tworzyw jonów: Pb, Ni, Fe, Cr, Zn i Sb oraz związków aromatycznych i alifatycznych do roztworów związków leczniczych.

Powszechnie stosowany w produkcji tworzyw sztucznych plastyfikator DEHP (*di-2-ethyl-hexylphthalate*) ulega metabolizacji w wątrobie oraz powoduje zaburzenia pracy serca, krzepliwości krwi oraz zmiany alergiczne (7).

Dodawane do produkcji tworzyw niektóre związki jako katalizatory, np. cynkowo-wapniowe, zmieniają we krwi chorego pierwotne stężenie cynku i mogą prowadzić do stanów zapalnych, stanowiąc potencjalne zagrożenie dla organizmu.

Uwalniające się z tworzyw sztucznych substancje mogą wywoływać w organizmie chorego zjawiska hematolityczne, powodujące zmiany w błonie komórkowej erytrocytów oraz w obrazie krwi i w innych narządach.

Tworzywa pozostające w stałym kontakcie z krwią krążącą wywołują niekiedy rozpad krwinek czerwonych (hemolizę), powstawanie anemii, wydalenie hemoglobiny z moczem. Zaobserwowano również, że po kilkukurazowym wstrzyknięciu zwierzętom doświadczalnym roztworów z pojemników z tworzyw sztucznych następują istotne zmiany w wartościach wybranych wskaźników hematologicznych krwi, tj. wzrost liczby leukocytów oraz zwiększenie opadu krwinek czerwonych (OB).

Substancje chemiczne w roztworach, pozostające w styczności z tworzywem sztucznym, mogą gromadzić się na powierzchni tworzywa i gdy stężenie leku na powierzchni jest wystarczająco duże, następuje jego dyfuzja w głąb tworzywa i absorpcja, która może powodować pęcznienie lub reakcje chemiczne.

Natomiast sorpcja tworzywa może prowadzić do zmniejszenia stężenia środka leczniczego w preparatach. Stwierdzono znaczny spadek stężenia trójazotanu glicerylu w roztworach przygotowywanych i przechowywanych w pojemnikach z polietylenu wysokociśnieniowego.

Badania wykazały również, że pojemniki z tworzyw sztucznych mogą adsorbować octan witaminy A z wodnych roztworów Methexinalu.

Wydaje się zatem celowe, aby badania przydatności tworzyw sztucznych do produkcji pojemników na roztwory do wstrzykiwań były prowadzone oddzielnie dla każdego tworzywa.

Tworzywa znane pod ogólnymi nazwami, np. polietylen, polipropylen czy polichlorek winylu, w zależności od procesu wytwórczego i przetwórczego charakteryzują niejednakowe właściwości mechaniczne, fizyczne, chemiczne lub biologiczne. Stosowano wiele różnych testów (3, 4, 5, 6, 9), które ogólnie można podzielić na:

- 1) metody fizykochemiczne,
- 2) metody biologiczne.

W Polsce nie ma oficjalnych przepisów dotyczących metod badania pojemników z tworzyw sztucznych do leków, a krajowi producenci tych wyrobów oceniają je według własnych norm zakładowych. Jak dotąd, do nielicznych farmakopei włączono przepisy dotyczące badania tworzyw sztucznych metodami chemicznymi i biologicznymi, a wśród krajów socjalistycznych — jedynie w NRD. Obok norm międzynarodowych —

WHO i ISO — zaakceptowano wiele norm regionalnych (RWPG i EWG) oraz krajowych. Za najbardziej nowoczesne uważane jest stanowisko Komisji Farmakopei Europejskiej, której monografie 4 podstawowych tworzyw sztucznych zawierają ograniczenia dotyczące składu oraz związków „migrujących” z polimerów do roztworów.

Próby standaryzacji tworzyw sztucznych dla farmacji podjęto również w skali międzynarodowej. W ramach stałej Komisji Ochrony Zdrowia RWPG powołana została grupa robocza do opracowania wspólnej farmakopei krajów socjalistycznych pod nazwą *Compendium Medicamentorum* (CM). Jedną z monografii tej farmakopei dotyczy „metod badania wyrobów z tworzyw sztucznych i gum, przeznaczonych do kontaktu z płynami parenteralnymi”.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zleciła grupie ekspertów z różnych krajów opracowanie projektu badań pojemników z tworzyw sztucznych do leków z przeznaczeniem do włączenia tych badań do Farmakopei Międzynarodowej (10).

Pomimo bowiem zdobycia już znacznego doświadczenia w produkcji tworzyw sztucznych, nie zdołano opracować uniwersalnej receptury na tworzywo sztuczne, z którego wytworzone opakowania i pojemniki nadawałyby się bez zastrzeżeń do kontaktu ze wszystkimi postaciami leków.

Dokładna znajomość składu polimerów umożliwia odpowiedni wybór badań, najbardziej przydatnych do ich oceny. Powinny one dotyczyć nie tylko tworzyw i wyrobów z nich wykonywanych, lecz także surowców i substancji pomocniczych, wśród których znajdują się różnorodne mało zbadane związki chemiczne.

Dlatego też dalsze badania tworzyw sztucznych będą dotyczyć „migracji” substancji pomocniczych z tworzyw do roztworów. Prace te koncentrują się przede wszystkim na określeniu dopuszczalnych ilości produktów, które mogą przechodzić do roztworów z tworzyw sztucznych drogą migracji.

PIŚMIENNICTWO

1. Bighley L. D., Wille J., Lach J. L.: Mieszanki infuzyjne w pojemnikach z tworzyw sztucznych. *Am. J. Hosp. Pharm.* **31**, 736, 1974.
2. Block B. P.: Tworzywa sztuczne stosowane w medycynie i w farmacji. *Die Pharmazie* **27**, 683, 1972.
3. *Compendium Medicamentorum*. Berlin 1977. XI. Badanie wyrobów z tworzyw sztucznych i gum.
4. Cooper J.: *Plastic Containers for Pharmaceuticals, Testing and Control*, WHO Offset Publication Nr 4, Genewa 1974.

5. Homrowski S., Zalewski W.: Ocena tworzyw sztucznych przeznaczonych do kontaktu ze środkami leczniczymi. [w:] Polimery w medycynie i farmacji. 1, Warszawa 1971.
6. Homrowski S.: Aktualne problemy zdrowotnej oceny tworzyw sztucznych. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 32, 65, 1980.
7. Moorhatch P., Chion-Win L.: Wpływ pojemników z tworzyw sztucznych na jakość płynów infuzyjnych. Am. J. Hosp. Pharm. 31, 149, 1974.
8. Stożek S.: Problem opakowań z tworzyw sztucznych do roztworów parenteralnych. Farm. Pol. 25, 1045, 1965.
9. Tworzywa sztuczne w medycynie. WNT, Warszawa 1970.
10. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Genewa 1977, 25—43: Wymagania dotyczące pojemników z tworzyw sztucznych do preparatów farmaceutycznych.

Otrzymano 2 VI 1983.

РЕЗЮМЕ

В данной работе обсуждено пригодность полимерных материалов для изготовления вместителей для растворов для впрыскивания. Проведено анализ влияния таких вместителей на качество инъекционных растворов. Представлено также перспективы дальнейших исследований полимерных материалов, предназначенных к контакту с растворами для впрыскивания.

SUMMARY

In the paper the usefulness of plastics for production of containers for injections has been discussed. The authors have analysed the influence of these containers on the quality of injections and the use of plastic containers in the future.

