

# Параметри за процена на квалитетот на полиетиленска и на полипропиленска амбалажа и на гумени затвораѝи наменети за фармацевтски препарати

Лилјана Угринова<sup>1</sup>, Анета Димитровска<sup>1\*</sup>, Сузана Трајковиќ-Јолевска<sup>1</sup>,  
Тодор Гаврилов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт за испитување и контрола на лекови, Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Водњанска 17,

1000 Скопје, Македонија; <sup>2</sup>ОХИС А.Д., 1000 Скопје, Македонија

Примен март 2001, прифатен март 2002

---

## Апстракт

Направен е преглед на параметрите за процена на квалитетот на полиетиленска и на полипропиленска амбалажа и на гумени затвораѝи наменети за фармацевтски препарати. За процена на квалитетот на испитуваниот материјал беа извршени физички, хемиски и биолошки испитувања според постапките дадени во Ph. Eur., DIN и според DIN ISO стандардите. Барањата за квалитет на овој вид амбалажа пропишани според Ph. Eur., DIN и DIN ISO стандардите се разликуваат во однос на предвидените параметри за физички, за хемиски и за биолошки испитувања. Исто така, пропишани се и различни граници на дозволено отстапување на одделни параметри.

**Клучни зборови:** полиетиленска и полипропиленска амбалажа; гумени затвораѝи; фармацевтски препарати, процена на квалитет

---

## Вовед

Европската фармакопеа (1) пластичната амбалажа наменета за фармацевтски препарати ја дефинира како пластичен производ што содржи или треба да содржи фармацевтски препарат и е или може да биде во директен контакт со него. Затвораѝот е дел од амбалажата.

Материјалот од кој е направена пластичната амбалажа за фармацевтска употреба, во својот состав не смее да содржи супстанции што можат да бидат екстрахирани од содржината на амбалажата во количина што може да ја промени ефикасноста и стабилноста на фармацевтскиот препарат или да ја зголеми неговата токсичност. Одржувањето на квалитетот на лекот во голем дел зависи и од квалитетот на затвораѝот и од начинот на затворање.

Полиетиленот (PE) со ниска и со висока густина и полипропиленот (PP) главно се користат за производство на шишиња наменети за амбалажа за водени раствори за

интравенски инфузии. Тие се лесни, флексибилни, некршливи, хемиски инертни, не содржат пластификатори, содржат мал број адитиви и не се потполно транспарентни (2).

Гумените затвораѝи како дел од амбалажата наменета за водени препарати за парентерална употреба, според Европската фармакопеа, се изработуваат од материјали добиени по пат на вулканизација на макромолекуларни органски супстанции (еластомери) со примена на соодветни адитиви. Еластомерите се произведуваат од природни или од синтетски супстанции по пат на полимеризација, полиадиција или поликондензација (1, 3).

Целта на оваа студија е да се изврши процена на квалитетот на PE и на PP шишиња за водени раствори за интравенски инфузии, како и на гумените затвораѝи преку избор на параметри групирани во физички, во хемиски и во биолошки испитувања и да се направи преглед и споредба на параметрите предвидени за испитување и контрола на овој вид амбалажа, пропишани во Ph. Eur., DIN и со DIN ISO стандардите.

---

\* e-mail: aneta.dimitrovska@baba.ff.ukim.edu.mk

tel.: 126 024; faks: 123 054

## Експериментален дел

### Материјал

- полиетиленско (PE) шише за водени раствори за интравенски инфузии (500 ml), (примерок бр. 1);
- полипропиленско (PP) шише за водени раствори за интравенски инфузии (500 ml), (примерок бр. 2);
- гумени затвораачи од природна гума за полиетиленско (PE) шише за водени раствори за интравенски инфузии (500 ml), (примерок бр. 3) и
- гумени затвораачи од природна гума за полипропиленско (PP) шише за водени раствори за интравенски инфузии (500 ml), (примерок бр. 4).

### Методи

За процена на квалитетот на испитуваниот материјал беа извршени физички, хемиски и биолошки испитувања според постапките дадени во:

- Ph. Eur. 3;
- DIN 53 363-15 - Infusion bags and bottles made of plastic (примерок бр. 1, 2);
- DIN ISO 8871- Elastomeric parts for aqueous parenteral preparations (оваа норма го содржи DIN 58 367 T1/T2) (примерок бр. 3, 4).

Подготовката на пробните раствори и на слепите проби за хемиските и за биолошките испитувања беше вршена според постапката дадена во Ph. Eur. (автоклавирање на: 100 °C, два часа со дестилирана вода за хемиските испитувања на примерок 1 и 2; 110 °C, 30 минути со стерилен, апиноген 0,9 % раствор на NaCl за биолошките испитувања на примерок 1 и 2; 121 °C, 30 минути со дестилирана вода за хемиските испитувања на примерок 3 и 4).

## Резултати и дискусија

### Физички испитувања

Хемиската структура на полимерните молекули (молекуларна маса, степен на кристалност, содржина на адитиви) ги определува физичките, хемиските и механичките својства на пластиката, како и отпорноста на температура.

Пропустливоста на пластичната амбалажа како физички параметар е функција од температурата и од дебелината на сидот. Со зголемување на температурата, пропустливоста се зголемува, а се намалува со зголемување на сидот на амбалажата. Производителите на различна пластична амбалажа наменета за фармацев-

тски препарати препорачуваат вредност за најмала дебелина на сидот на пластичното шише од 0,3 mm, со што со сигурност се обезбедува квалитетот на амбалажата во однос на пропустливоста за гасови, влага и микроорганизми. Добиените вредности за дебелината на сидот на пластичните шишиња наменети за амбалажа за водени раствори за интравенски инфузии се движат во дозволените граници пропишани од производителот и укажуваат на квалитетот на пластичната амбалажа. Транспарентноста на пластичната амбалажа за парентерални раствори е од голема важност. Таа треба да овозможи да се забележат сите органолептички промени на растворот, како и присуството на механички онечистувања од органско и од неорганско потекло. Испитуваната амбалажа одговара на параметарот транспарентност, како и на барањата за квалитет на останатите физички параметри пропишани во Ph. Eur. и DIN стандардот (Табела 1).

Резултатите од физичките испитувања на гумени затвораачи се дадени во Табела 2. Тврдината на испитуваните гумени затвораачи се движи во дозволените граници ( $45 \pm 50$  Shore A), пропишани во DIN ISO стандардот. Тврдина по Shore претставува отпор на гумата спрема игла со определено оптоварување. Тврдината е функција од составот на гумената формулација и од условите користени во процесот на производство и може да се искористи како показател кој укажува на степено на вулканизација.

Испитуваните гумени затвораачи за PE и за PP шише (примерок 3 и 4) одговараат и во однос на параметарот пенетрабилност (силата со која перпендикуларот со игла го прободува гумениот затвораач не е поголема од 10 N), како и во однос на фрагментацијата, на самозатворањето и на отпорноста на стерилизација, пропишани во соодветните прописи.

### Хемиски испитувања

Идентификацијата на основниот полимер, полиетилен и полипропилен, како и на еластомерот во гумени затвораачи беше извршена со примена на IR спектроскопија во споредба со соодветните референтни IR спектри (4). Во гумени затвораачи за PE и за PP шише наменети за водени раствори за интравенски инфузии утврдено е присуство на еластомер од полиизопренски тип.

Добиените вредности од хемиските испитувања на PE и на PP примарна амбалажа, како и на гумени затво-

Табела 1. Резултати од физичките испитувања на PE и на PP шише за водени раствори за интравенски инфузии

Испитувани параметри	Резултати		Користени стандарди и дозволени лимити	
	Примерок 1 (PE)	Примерок 2 (PP)	Ph. Eur.	DIN 58363-15
Отпорност на температура, притисок и заталеност	одговара <sup>DIN</sup>	одговара <sup>DIN</sup>	/*	- 25 °C до 50 °C за време од 24 h; внатрешен притисок: 20 kPa за 10 min.
Отпорност при паѓање	одговара <sup>DIN</sup>	одговара <sup>DIN</sup>	/*	Пад од 2 m на цврста подлога
Пропустливост на водена пара	одговара <sup>DIN</sup>	одговара <sup>DIN</sup>	/*	T = 20 ± 5 °C RH ≤ 60 % за 21 ден; загуба на маса: најмногу 5 % за време на рокот на употреба на препаратот
Транспарентност	одговара Ph.Eur.	одговара <sup>DIN</sup>	Примарна опалесцен. суспензија (1 во 200)	Примарна опалесцентна суспензија (1 во 100)
Прицврстување на инфузионо шише	одговара <sup>DIN</sup>	одговара <sup>DIN</sup>	/*	Делот наменет за прицврстување на шишето треба да издржи сила од 25 N за време од 60 min
Етикетирање	одговара <sup>DIN</sup>	одговара <sup>DIN</sup>	/*	Етикетата треба да остане јасно читлива и не смее да се одлепи ако инфузионото шише се потопи во вода за време од 24 h на T= 20 ± 1 °C
Изглед	одговара	одговара	Интерна спецификација	
Димензии	одговара	одговара	Интерна спецификација	
Маса на празно шише	28 g (дозв. од 27-29 g)	30,5 g (дозв. од 28,5-1,5g)	Интерна спецификација	
Дебелина на сидот (mm)	0,76 (дозв. мин. 0,3)	0,65 (дозв. од 0,35-0,90)	Интерна спецификација	

n = 6;

/\*- параметарот не е пропишан за испитување

рачи (Табела 3 и 4) се движат во дозволените граници пропишани со соодветните спецификации за квалитет.

Барањата за квалитет на PE и на PP амбалажата, како и на гумените затворачи пропишани според Ph. Eur., DIN и ISO стандардите, се разликуваат во однос на одделни параметри предвидени за физичките и за хемиските испитувања. Исто така, пропишани се и различни граници на дозволено отстапување на одделни

параметри.

Физичките испитувања на пластични шишиња за водени раствори за интравенски инфузии не се пропишани во барањето за квалитет регулирано со прописите на Ph. Eur. Од хемиските испитувања Ph. Eur. не пропишува испитување на присуство на тешки метали кај овој вид примарна пластична амбалажа за разлика од DIN и од DIN ISO стандардите кои пропишуваат испитување на те-

Табела 2. Резултати од физичките испитувања на гумени затвораџи наменети за РЕ и за РР шише

Испитувани параметри	Резултати		Користени стандарди и дозволени лимити	
	Примерок 3 (РЕ)	Примерок 4 (РР)	Ph. Eur.	DIN ISO 8871
Тврдина <sup>0</sup> Shore A	43 <sup>DIN ISO</sup>	42 <sup>DIN ISO</sup>	/*	45± 5 <sup>0</sup> Shore A
Пенетрабилност (N)	3,2 <sup>Ph. Eur.</sup>	9,83 <sup>Ph. Eur.</sup>	Силата потребна да се продупчи затвораџот со хиподермална игла со дијаметар од 0.8 mm, треба да изнесува најмногу до 10N	
Фрагментација	одговара Ph. Eur.	одговара Ph. Eur.	Најмногу 5 честички ≤ 50 μm видливи со голо око	
Самозатворање	одговара Ph. Eur.	одговара Ph. Eur.	Создадените отвори, кога гумениот затвораџ се продупчува 10 пати со хиподермална игла со дијаметар 0,8 mm, треба потполно да се затворат	
Отпорност на стерилизација	одговара DIN ISO	одговара DIN ISO	/*	Затвораџот не смее да ги промени своите физички, хемиски и биолошки својства, ако постапката на автоклав. (121 °C, 30 min) се повтори неколку пати
Изглед	одговара	одговара	Интерна спецификација	
Димензии	дијаметар: 29,0 mm висина: 5,0 mm (дозв. отст. ± 0,2 mm)	дијаметар: 30,0 mm висина: 5,0 mm (дозв. отст. ± 0,2 mm)	Интерна спецификација	

= 6;

- параметарот не е пропишан за испитување

шки метали изразени преку Pb<sup>2+</sup> или нивно поединечно определување (AAS), на пример: Ba, Cr, Cu, Pb, Sn, Cd и Al за пластична амбалажа за водени раствори за интравенски инфузии. За разлика од Ph. Eur., DIN стандардот предвидува и испитување на механички онечистувања кај пластични шишиња за водени раствори за интравенски инфузии со точно пропишан број и големина на честичките. Границата за дозволено присуство на растворлив цинк како параметар од хемиските испитувања на гумениот затвораџ, според Ph. Eur. изнесува 5ppm, а според DIN ISO стандардот 3 ppm; дозволена максимална вредност на апсорбацијата при хемиското испитување на гумениот затвораџ изнесува според Ph. Eur. 0,200, а

според DIN ISO стандардот 0,800 итн.

#### Биолошки испитувања

Биолошките испитувања, покрај физичките и хемиските, претставуваат значаен показател за проценка на квалитетот на примарната амбалажа наменета за фармацевтски препарати.

Испитуваната примарна амбалажа, пластични шишиња од РЕ и од РР за интравенски инфузии, е апиروجена, нетоксична, не предизвикува хемолиза на еритроцитите и е непропустлива за микроорганизми.

За утврдување на присуството на пирогени мате-

Табела 3. Резултати од хемиските испитувања на PE и на PP шише за водени раствори за интравенски инфузии

Испитувани параметри	Резултати		Користени стандарди и дозволени лимити	
	Примерок 1 (PE)	Примерок 2 (PP)	Ph. Eur.	DIN 58363-15
Изглед на автоклавотот бистрина/боја	одговара <sup>Ph.Eur</sup>	одговара <sup>Ph.Eur</sup>	Безбоен и бистар раствор	Безбоен раствор, помалку заматен од пропишаната референтна суспензија
Ацидитет или алкалитет	одговара <sup>Ph.Eur</sup>	одговара <sup>Ph.Eur</sup>	max. 0,4 ml 0,01 mol/l NaOH или max. 0,8 ml 0,01 mol/l HCl /4 % од деклариран волумен	max. 0,8 ml 0,01 mol/l NaOH или max. 0,8 ml 0,01 mol/l HCl /20 ml
pH (4,0 -7,5) DIN 13098	6,53 <sup>DIN 13098</sup>	5,63 <sup>DIN 13098</sup>	/*	/*
Механички онечистувања	одговара <sup>DIN</sup>	одговара <sup>DIN</sup>	/*	Честички ≥ 2 µm: max. 200/ml Честички ≥ 5 µm: max. 20/ml
Апсорбација 220 - 360 nm	0,024 <sup>Ph.Eur</sup> (250 nm)	не оказува <sup>Ph.Eur</sup>	max. 0,200	max. 0,250
Редуктивни материи (mlA- mlSl) 0,002 mol/L KMnO <sub>4</sub>	0,35 <sup>Ph.Eur</sup>	0,65 <sup>Ph.Eur</sup>	max. 1,5 ml	max. 3,0 ml
Остаток по испарување (mg/100 ml)	0,13 <sup>DIN</sup>	0,72 <sup>DIN</sup>	/*	5,0 mg/100 ml
Тешки метали (ppm)	Pb: 0,00 Cr: 0,07 Sn: 0,01 Cu: 0,00 Hg: 0,00 <sup>DIN</sup>	Pb: 0,00 Cr: 0,08 Sn: 0,01 Cu: 0,01 Hg: 0,00 <sup>DIN</sup>	/*	1. Pb <sup>2+</sup> : 1,6 ppm 2. AAS Ba, Cr, Cu, Pb: 1 ppm Sn, Cd: 0,1 ppm Al: 0,01 ppm

n = 6;

/\*- параметарот не е пропишан за испитување

рии од немикробно потекло, кои најчесто потекнуваат од материјалот за амбалажа, е предвиден пирогениот тест (5). Пластичните маси се инертни и не покажуваат токсичен ефект ако полимеризацијата на мономерот е потполна. Доколку крајниот продукт не е добро прочистен може да содржи појдовна супстанција или додадени адитиви кои хемиски не се врзале за полимерот. Мономерите, пластификаторите, стабилизаторите, катализаторите, полнителите и други адитиви, како молекули со мала молекуларна маса, може лесно да мигрираат во растворот и да предизвикаат токсичен ефект. Причина за токсичност може да биде и лепакот и печатарските бои од етикетата, ако мигрираат во растворот. Покрај мономерот и адитивите и присуството на калајот како онечистување може да доведе до хемолиза на еритроцитите (6). Од овие причини, за процена на квалитетот на пла-

стичната амбалажа се изведуваат тестот на абнормална токсичност и тестот на хемолиза. Пластичната амбалажа не смее да биде пропустлива за микроорганизми. Продорот на микроорганизми се спречува преку соодветна заталеност и дебелина на сидот на пластичната амбалажа. Параметарот пропустливост на микроорганизми беше испитуван со примена на тест микроорганизмот *Bacillus subtilis* вариетет *Niger* NCTC 10073.

Во прописите на Ph. Eur. не се пропишани биолошките испитувања за процена на квалитетот на пластични шишиња за водени раствори за интравенски инфузии, за разлика од DIN стандардот.

### Заклучок

Барањата за квалитет на PE и на PP амбалажа наменета за фармацевтски препарати и на гумените зат-

Табела 4. Резултати од хемиските испитувања на гумени затворачи наменети за РЕ и за РР шише

Испитувани параметри	Резултати		Користени стандарди и дозвољени лимити
	Примерок 3 (РЕ)	Примерок 4 (РР)	Ph. Eur. DIN ISO 8871
Изглед на автоклаватот	одговара <sup>Ph.Eur</sup>	одговара <sup>Ph.Eur</sup>	Бистрина: референтна суспензија II. Боја: референтен раствор GY <sub>5</sub>
Ацидитет или алкалитет	одговара <sup>Ph.Eur</sup>	одговара <sup>Ph.Eur</sup>	max. 0,3 ml 0,01 mol/L NaOH или max. 0,8 ml 0,01 mol/L HCl /20 ml
Апсорбанција 220 - 360 nm	0,05 <sup>Ph.Eur</sup> (272 nm)	0,08 <sup>Ph.Eur</sup> (272 nm)	max. 0,200
Редуктивни материи (mlA- mlSI) 0,002 mol/L KMnO <sub>4</sub>	1,7 <sup>Ph.Eur</sup>	1,9 <sup>Ph.Eur</sup>	max. 3,0 ml/20 ml
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> (ppm)	одговара <sup>Ph.Eur</sup>	одговара <sup>Ph.Eur</sup>	2 ppm
Cl <sup>-</sup> (ppm)	одговара <sup>DIN ISO</sup>	одговара <sup>DIN ISO</sup>	/*
Остаток по испарување (mg/50 ml)	0,17 <sup>Ph.Eur</sup>	0,12 <sup>Ph.Eur</sup>	2,0 mg/50 ml
Испарливи сулфиди (mg Na <sub>2</sub> S/ 20 cm <sup>2</sup> )	одговара <sup>Ph.Eur</sup>	одговара <sup>Ph.Eur</sup>	max. 0,05 mg
Растворлив цинк (ppm)	1,16 <sup>Ph.Eur</sup>	1,16 <sup>Ph.Eur</sup>	5 ppm
Тешки метали (ppm)	Pb: 0,00 Cd: 0,00 (DIN 58367/2)	Pb: 0,00 Cd: 0,01 (DIN 58367/2)	Pb <sup>2+</sup> : 2 ppm
			Cd: 1 ppm (DIN ISO 8871) Pb: 1 ppm (DIN 58367/2)

n = 6; /\*- параметарот не е пропишан за испитување

ворачи се регулирани со прописите на Ph. Eur., DIN и ISO стандардите. За целосна процена на квалитетот на овој вид амбалажа, спецификацијата за квалитет треба да ги обедини параметрите дадени во Ph. Eur., DIN и DIN ISO стандардите, како и да ги усогласи границите на дозволеното отстапување на одделни параметри.

## Литература

1. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> Edition, Council of Europe, Strasbourg, 1997
2. A. Kenneth, L. Herbert, L. Leon, *Pharmaceutical Dosage Form: Parenteral Medications*, Part 10: Use of Plastics for parenteral packaging,

2nd edition, Marcel Dekker, Inc., New York, 1992, pp 393- 433.

3. A. Kenneth, L. Herbert, L. Leon, *Pharmaceutical Dosage Form: Parenteral Medications*, Part 11: Elastomeric Closures for Parenterals, 2nd edition, Marcel Dekker, Inc., New York, 1992, pp 464 - 471.
4. Hummel/Scholl, *Infrared Analysis of Polimers, Resins and Additives An Atlas*, Wiley-interscience, A Division of John Wiley & Sons, Inc., New York, London, Toronto, 1969.
5. K. Richter, W. D. Grahlow and R. Wigert, *Acta Biol. med. Ger.*, **39**: 2-3, 277-280 (1980).
6. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Chapter 85: Plastic Packaging materials, 19th edition, MackPublishing company, Easton, Pennsylvania, 1995, pp 1487 - 1493.

Табела 5. Резултати од биолошките испитувања на PE и на PP шише наменети за водени раствори за интравенски инфузии

примерок бр.	пироген тест <sup>DIN</sup>	тест на абнормална токсичност <sup>DIN</sup>	пропустливост на микроорганизми <sup>DIN</sup>	хемолиза (%) <sup>DIN</sup> (дозв. најмногу 10%)							
				I кивета	контролна кивета I	Δ %	II кивета	контролна кивета II	Δ %		
1	одговара	одговара	одговара	10,52	17,36	6,84	57,14	60,81	3,66		
2	одговара	одговара	одговара	12,43	17,36	4,93	53,52	60,81	7,2		
Користени стандард		Тест на хемолиза		Пироген тест		Тест на абнормална токсичност		Пропустливост на микроорганизми		Цитотоксичност	
DIN 58363-15	Ph. Eur.	/*	/*	/*	/*	/*	/*	/*	/*	/*	/*
Најмногу 10% хемолиза		Амбалажата треба да биде апиروجена		Амбалажата треба да биде нетоксична		Амбалажата не треба да биде пропустлива за микроорганизми		Амбалажата не смее да предизвика промени на клетката			

/\* - параметарот не е предвиден за испитување во соодветниот пропис



**Summary****Parameters for the evaluation of the quality of polyethylene and polypropylene containers and rubber stoppers for pharmaceutical preparations**Liljana Ugrinova<sup>1</sup>, Aneta Dimitrovska<sup>1</sup>, Suzana Trajkovic-Jolevska<sup>1</sup>, Todor Gavrilov<sup>2</sup><sup>1</sup>*Institute of Drug Quality Control, Faculty of Pharmacy, Sts. Cyril and Methodius University, Vodnjanska 17, 1000 Skopje, Macedonia*<sup>2</sup>*OHIS A.D., 1000 Skopje, Macedonia***Key words:** polyethylene and polypropylene containers, rubber stoppers, pharmaceutical preparations, evaluation of the quality

An overview of the parameters for the evaluation of the quality of polyethylene (PE) and polypropylene (PP) containers and rubber stoppers for pharmaceutical preparations is made. For the evaluation of the quality of the material in question, physical, chemical and biological examination were conducted according to the steps outlined in Ph. Eur., DIN and DIN ISO standards. The requirements for the quality of the PE and PP containers and rubber stoppers regulated by Ph. Eur., DIN and ISO standards differ in the required parameters for physical, chemical and biological examination. There also exist different ranges of tolerance for certain parameters.

---