

ANALIZA CALITĂȚII MEDICAMENTELOR

STUDII CLASICE (ÎN TIMP REAL) DE STABILITATE ALE SOLUȚIILOR INJECTABILE ȘI PERFUZABILE ÎN AMBALAJ DE STICLĂ ȘI DE PLASTIC

Classical stability studies (in real time) of injections and perfusions in glass and plastic package

¹Livia Uncu, ¹Oxana Vişlouh, ²Elena Bobrov, ²Vladimir Valica,
³Olga Suvorchina, ²Rodica Păduraru

¹Laboratorul «Analiza, Standardizare și Controlul Medicamentelor» al CȘDM

²Catedra Chimie Farmaceutică și toxicologică

³Laboratorul «Plante medicinale și fitochimie» al CȘDM

Rezumat

Stabilitatea soluțiilor injectabile și perfuzabile în ambalaj de sticlă și de plastic a fost cercetată conform DAN, în condiții normale la temperatura 25°C și umiditatea relativă de 60 ± 5%, urmărindu-se aceiași parametri de calitate în timp real. Periodicitatea testărilor pentru soluțiile injectabile și perfuzabile în ambalaj de sticlă a fost 12 zile, iar pentru cele în ambalaj din plastic – 3 luni. Cercetările efectuate au stat la baza determinării termenelor de valabilitate și a condițiilor optime de depozitare pentru aceste formele farmaceutice.

Summary

It was researched the stability of injectable and infusion solutions according with DAN. It was studied the injectable and infusion solutions' stability during certain time, 12 days in normal condition at temperature 25 ± 2°C and relative humidity 60 ± 5%; following the same parameters as time. The researches will be used for studying the period of validity and the optimal, storage conditions for this pharmaceutical forms.

Introducere

Actualmente există o gamă destul de variată de soluții injectabile, abalate în containere din plastic [1]. Ne-am propus să studiem gradul de influență a tipului ambalajului asupra stabilității soluțiilor. În calitate de obiect de cercetare au fost utilizate soluțiile perfuzabile de ciprofloxacina, metronidazol, glucoză și clorură de sodiu, condiționate în ambalaj din sticlă și din plastic. Aceste studii vor contribui substanțial la îmbogățirea arsenalului de cunoștințe în domeniul stabilității medicamentelor și va servi ca un argument în plus la dezvăluirea rolului ambalajului primar în sporirea calității produselor farmaceutice.

Materiale și metode

Cercetările au fost efectuate în cadrul Laboratorului Analiză, Standardizare și Controlul Medicamentelor al CSDM USMF "Nicolae Testemițanu". Au fost utilizate produsele farmaceutice condiționate în ambalaj din plastic de la producătorii: Polyamp Duofit, Purrel PE 3020 D, Euro-Med Laboratories Phill, Inc., Marck Biosciences LTD și abalate în flacoane de sticlă marca MTO, astupate cu dopuri de cauciuc marca 52-369-1, producător „Kievguma” și marca V9263, FM 140, producător „Helvet Farma”, Belgia.

Studiul stabilității soluțiilor injectabile și perfuzabile au fost efectuate în conformitate cu exigențele Farmacopeei Europene, prin metode fizice, fizico-chimice.

Aparatj utilizat: Spectrofotometrul UV-VIS Agilent 8453, SUA; pH-metrul Consort C861, Belgium; refractometrul ATAGO WE-T3, Japan; reagenți chimici ce corespund cerințelor Ph. Eur.

Rezultate obținute și discuții

S-a efectuat analiza primară a produselor farmaceutice condiționate în ambalaj din sticlă și din plastic prin determinarea parametrilor de calitate, pentru a putea monitoriza indicii specifici la depozitare pentru toate soluțiile luate în studiu. La efectuarea studiilor de stabilitate, soluțiilor injectabile și perfuzabile au fost depozitate în condiții normale: la temperatură de 25 ± 2°C și umiditate relativă de 60 ± 5% în timp real. În procesul testării s-a exclus acțiunea luminii asupra probelor analizate. În procesul studiului s-a respectat periodicitatea testărilor de 12 zile pentru soluții injectabile și perfuzabile cu ambalaj din sticlă și pentru soluții injectabile și perfuzabile cu ambalaj din plastic cu periodicitatea testărilor 3 luni.

Parametrii de calitate s-au determinat în conformitate cu DAN după indicii: aspect, identificarea principiilor active; dozarea principiilor active din soluțiile cercetate [3]. Pentru determinările calitative și cantitative a principiilor activi s-au utilizat metodele: refractometrică (clorura de sodiu și glucoza) și spectrofotometrică (metronidazol și ciprofloxacina).

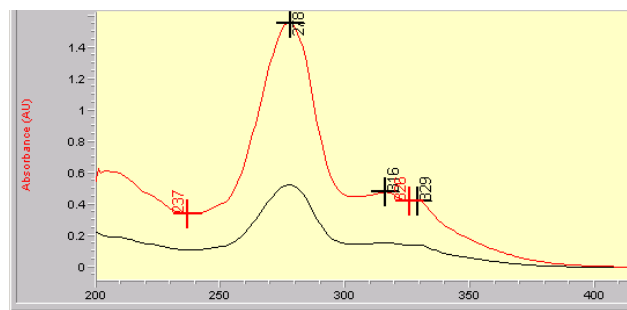
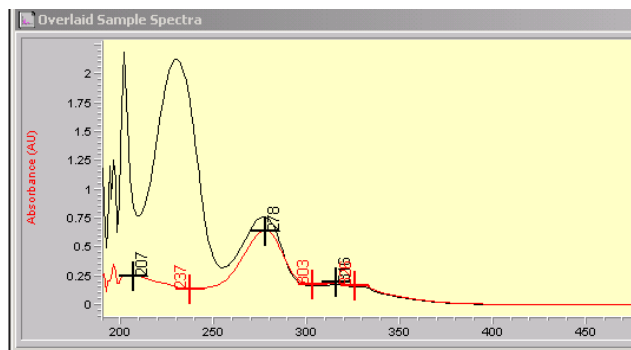


Fig. 1. Spectrele de absorbție în UV ale metronidazolului (1) și ciprofloxacinii (2).

Spectrofotometria în UV este o metodă sensibilă și oferă posibilitatea detectării schimbărilor minore pe parcursul depozitării, de asemenea permite și determinarea exactă a conținutului cantitativ de substanță activă [4]. Pentru identificarea substanțelor active în soluții perfuzabile și injectabile au fost înregistrate spectrele de absorbție în UV ale metronidazolului (1) și ciprofloxacinii (2). Spectrele obținute sunt prezentate în figura 1.

Tehnica de lucru de determinare cantitativă a metronidazolului:

Pregătirea soluției standard de metronidazol:

0,2 g (masă exactă) metronidazol se trec într-un balon cotelat cu capacitatea de 50 ml, se dizolvă în 20 ml alcool etilic, apoi se aduce pînă la cotă cu același solvent (soluția A). 1 ml soluție A obținută se trece într-un balon cotelat cu volumul de 200 ml și se aduce pînă la cotă cu soluție de acid clorhidric 0,1 mol/l.

Pregătirea soluției de analizat de metronidazol:

0,05 g (masă exactă) metronidazol se trec într-un balon cotelat cu capacitatea de 50 ml, se dizolvă în 20 ml alcool etilic, apoi se aduce pînă la cotă cu același solvent (soluția A). 1 ml soluție A obținută se trece într-un balon cotelat cu volumul de 200 ml și se aduce pînă la cotă cu soluție de acid clorhidric 0,1 mol/l.

Se determină absorbanta soluției standard de metronidazol la spectrofotometru, la lungimea de undă 276 nm în cuva cu grosimea 10 mm. Soluția de referință este soluția de acid clorhidric 0,1 mol/l. În paralel se măsoară absorbanta soluției de analizat de metronidazol la spectrofotometru, la lungimea de undă 276 nm în cuva cu grosimea 10 mm. Soluția de referință este soluția de acid clorhidric 0,1 mol/l.

Tehnica de lucru de determinare cantitativă a ciprofloxacinii:

Pregătirea soluției standard de ciprofloxacină:

0,01 g (masă exactă) ciprofloxacină se trec într-un balon cotelat cu capacitatea de 50 ml, se dizolvă în soluție de acid clorhidric 0,1 mol/l, apoi se aduce pînă la cotă cu același solvent (soluția A). 1 ml soluție A obținută se trece într-un balon cotelat cu volumul de 50 ml și se aduce pînă la cotă cu soluție de acid clorhidric 0,1 mol/l. Soluția conține 0,000004 g/ml substanță.

Pregătirea soluției de analizat de ciprofloxacină:

1 ml soluție ciprofloxacină se trece într-un balon cotelat cu capacitatea de 100 ml, se dizolvă în soluție de acid clorhidric 0,1 mol/l, apoi se aduce pînă la cotă cu același solvent (soluția A). 5 ml soluție A obținută se trec într-un balon cotelat cu volumul de 25 ml și se aduce pînă la cotă cu soluție de acid clorhidric 0,1 mol/l.

Se determină absorbanta soluției standard de metronidazol la spectrofotometru, la lungimea de undă 276 nm în cuva cu grosimea 10 mm. Soluția de referință este soluția de acid clorhidric 0,1 mol/l. În paralel se măsoară absorbanta soluției de analizat de metronidazol la spectrofotometru, la lungimea de undă 278 nm în cuva cu grosimea 10 mm. Soluția de referință este soluția de acid clorhidric 0,1 mol/l.

Conținutul de metronidazol și ciprofloxacină s-a calculat conform formulei:

$$X = \frac{A_1 \cdot b \cdot D \cdot 100}{A_2 \cdot a}, \text{ în care}$$

X – cantitatea de substanță în proba de analizat (%);

A_1 – absorbanta soluției cercetate;

A_2 – absorbanta soluției standard;

D – diluția (ml)

b – masa probei standard, g;

a – volumul soluției cercetate, ml.

Rezultatele tuturor analizelor efectuate în cursul studiilor de stabilitate pentru soluțiile condiționate în ambalaje de sticlă sunt prezentate în tab.1.

Rezultatele tuturor analizelor efectuate în cursul studiilor de stabilitate pentru soluțiile condiționate în ambalaje de plastic sunt prezentate în tab. 2.

Studiul fenomenului de adsorbție a soluțiilor de către materialul de plastic

Permeabilitatea este unul dintre parametrii foarte importanți pentru ambalajul din material de plastic [1]. Acesta este un fenomen complex de sorbție și desorbție, fiind influențat de următorii factori: adjuvanții adăugați, impuritățile din atmosfera ambiantă (gaze, vapori de solvenți, umiditate), pigmenții opacifianți și temperatura.

S-a studiat gradul de adsorbție a soluțiilor cercetate de

Tabelul 1

Parametri de calitate determinați pentru soluțiile condiționate în ambalaje de sticlă (condiții normale, 25°C)

Parametrii analizați și condiții de admisibilitate									
Produsul	Data testării	Descriere Conform DAN	Identificare Spectrofo- tometric/ Refracto- metric	Transpa- rență soluției Conform DAN	Culoare soluției	pH Potențio- metric	Volum nominal	Particule în suspensie	Dozare Spectrofoto- metric,% refracto- metric, %
Ciprofloxa- cină 0.2%100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,20	Coresp.	Coresp.	0,21
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21	Coresp.	Coresp.	0,21
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21	Coresp.	Coresp.	0,21
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,25	Coresp.	Coresp.	0,20
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,29	Coresp.	Coresp.	0,19
Glucoză 10%200 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,45	Coresp.	Coresp.	10,01
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,55	Coresp.	Coresp.	10,01
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,57	Coresp.	Coresp.	10,01
	02.04.03	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,65	Coresp.	Coresp.	10,00
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,66	Coresp.	Coresp.	9,99
Clorură de sodiu 09%100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,50	Coresp.	Coresp.	0,91
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,51	Coresp.	Coresp.	0,91
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,55	Coresp.	Coresp.	0,90
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,59	Coresp.	Coresp.	0,90
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,62	Coresp.	Coresp.	0,90
Metrnida- zol 0.5% 100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,59	Coresp.	Coresp.	0,51
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,60	Coresp.	Coresp.	0,51
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,61	Coresp.	Coresp.	0,50
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,62	Coresp.	Coresp.	0,50
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,63	Coresp.	Coresp.	0,49

Tabelul 2

Parametri de calitate determinați pentru soluțiile condiționate în ambalaje de plastic (25°C)

Parametrii analizați și condiții de admisibilitate									
Produsul	Data testării	Descriere Conform DAN	Identificare Spectrofo- tometric/ Refractome- tric	Transpa- rență soluției Conform DAN	Culoare soluției	pH Potențio- metric	Volum no- minal	Particule în suspensie	Dozare Spectrofoto- metric,% refracto- metric, %
Ciprofloxa- cină 0.2%100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,20	Coresp.	Coresp.	0,21
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21	Coresp.	Coresp.	0,21
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21	Coresp.	Coresp.	0,21
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21	Coresp.	Coresp.	0,20
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21	Coresp.	Coresp.	0,19
Glucoză 10%200 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,45	Coresp.	Coresp.	10,01
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,55	Coresp.	Coresp.	10,01
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,55	Coresp.	Coresp.	10,01
	02.04.03	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,56	Coresp.	Coresp.	10,00
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,56	Coresp.	Coresp.	9,99

Clorură de sodiu 0,9%100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,50	Coresp.	Coresp.	0,91
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,51	Coresp.	Coresp.	0,91
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,51	Coresp.	Coresp.	0,90
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,51	Coresp.	Coresp.	0,90
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,52	Coresp.	Coresp.	0,90
Metronidazol 0,5% 100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,55	Coresp.	Coresp.	0,51
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,56	Coresp.	Coresp.	0,51
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,56	Coresp.	Coresp.	0,50
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,56	Coresp.	Coresp.	0,50
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,57	Coresp.	Coresp.	0,49

clorură de sodiu, glucoză și metronidazol prin metoda gravimetrică, la depozitarea soluțiilor ambalate în material de plastic la temperatura de 25°C timp de 15 luni.

Modificarea concentrațiilor soluțiilor (%), legate de pierderea solventului la depozitarea din cauza permeabilității materialului plastic se calculează după formula:

$$C_2 = P_0 \times C_1 / (P_0 - \Delta g), \quad \text{în care:}$$

C_2 — concentrația soluției la finele păstrării, %;

C_1 — concentrația soluției la începutul păstrării, %;

P_0 — cantitatea inițială de soluție în ambalaj, g;

Δg — pierderi de solvent din contul permeabilității, g.

Pierderile teoretic admisibile de solvent se determină conform relației:

$$\Delta g = P_0 \times (1 - C_1 / C_2), \quad \text{în care:}$$

Δg — pierderea permisă de solvent, g;

P_0 — volumul mediu de soluție în ambalaje, ml;

C_1 — concentrația nominală a substanțelor în soluții, %;

C_2 — concentrația maximală admisibilă a soluțiilor conform DAN, %.

Concentrația teoretică admisibilă (%) la sfârșitul depozitării (15 luni) constituie 0,91% pentru soluția de clorură de sodiu; 10,1602% pentru soluția de glucoză și 0,5202% pentru soluția de metronidazol (tabelul 3).

Tabelul 3

Dependența concentrației soluțiilor de pierderea masei soluției ambalate în recipiente de plastic

Concentrația inițială a soluțiilor	Temperatura de depozitare, °C	Durata păstrării, luni	Masa medie inițială a soluției, g	Pierderi de masă a soluției, Δg , g		Concentrația finală a soluției, %	
				teoretic	practic	teoretic	practic
Clorură de sodiu	25	15	100,18	1,1008	0	0,91	0,9
Glucoză	25	15	200,2	2,9586	0,01	10,1602	10
Metronidazol	25	15	100,1	1,9627	0,01	0,5202	0,5

Concluzii:

În urma analizei primare a soluțiilor din ambalajul de sticlă și de plastic, distribuite de la producător, s-a constatat corespunderea formelor farmaceutice studiate cerințelor DAN. Soluțiile ambalate în containere din plastic sunt mai stabile, atât după valoarea pH-ului, cât și a conținutului cantitativ de substanțe active.

Studiul fenomenului de adsorbție a soluțiilor de către materialul de plastic a demonstrat că, polietilena nu influențează negativ calitatea soluțiilor cercetate pe perioada reglementată de testare, iar adsorbția solventului în ambalajele din plastic constituie cel mult 10%; respectiv, conținutul de principii activi în soluții se află în limitele stabilite.

Bibliografie:

1. Agenția Națională a Medicamentului, Ghid privind testarea stabilității substanțelor medicamentoase existente și produselor finite care le conțin, Buletin informativ an 2, nr. 2(6), trim.II, 2000.
2. Bodea M., Mihut I., Turic L., Tipunov V. Aparatură electronică pentru măsurare și control, București, Editura Didactică și pedagogică, 1985.
3. Farmacopeea Română. Ediția X-a – București: Editura medicală, 1993.-1315 p.
4. Bojiță M., Roman L., Săndulescu R., Opresan R. Analiza și Controlul medicamentelor. Vol. I. – Cluj-Napoca: Editura Intelcredo, 2003. – 495 p.