

Zakład Farmacji Stosowanej. Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej.  
Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: prof. dr Henryk Nerlo

Ewa EUSTACHIEWICZ

**Wpływ wielokrotnej sterylizacji na jakość opakowań z polipropylenu  
przeznaczonych do płynów parenteralnych**

Влияние многократной стерилизации на качество упаковок из полипропилена,  
предназначенных для инъекционных жидкостей

The Influence of Multiple Sterilization on the Quality of Polypropylene Containers  
for Parenteral Solutions

Tworzywa sztuczne, z których wykonuje się pojemniki do roztworów iniekcyjnych, powinny cechować się trwałością w czasie wyjaławiania w temperaturze nie niższej niż 110°C (1, 12, 16, 17). Pierwszym problemem jest zagadnienie wyjaławiania samego opakowania, a drugim — napełnionego. W obu wypadkach nie powinny zachodzić niekorzystne zmiany w materiale wyjaławianym. W suchym powietrzu o temp. 150—200°C większość tworzyw sztucznych mięknie i odkształca się, dlatego ta metoda wyjaławiania nie znalazła zastosowania. Działanie temp. 100°C w środowisku pary wodnej niszczy jedynie wegetatywne formy drobnoustrojów, nie niszczy zarodników. Najpewniejszym sposobem jest wyjaławianie w autoklawie w środowisku nasyconej i sprężonej pary wodnej w temp. 110—132°C. Niestety dużo tworzyw sztucznych nie wytrzymuje takiej sterylizacji (7). Do wyjaławiania w autoklawie nadają się tylko niektóre tworzywa o wyższych temperaturach mięknięcia, np. poliwęglany, polipropylen oraz niektóre gatunki polietylenu i polichlorku winylu. Uważa się, że pojemniki wykonane z tych tworzyw charakteryzują się wytrzymałością na warunki wyjaławiania w autoklawie, lecz nie jest pewne, czy nie dotyczy to jedynie zmian wizualnych. Bucher i Bakal (2, 5) donieśli, że po sterylizacji roztworów w opakowaniach z polichlorku winylu stwierdzono w nich obecność śladów chlorków, substancji redukujących w ilości-

ciach przekraczających normy farmakopealne, a także zaszło zjawisko częściowej ekstrakcji substancji toksycznych, natomiast roztwory sterylizowane w opakowaniach z polietylenu nie wykazały żadnych zmian.

Tworzywa sztuczne można wyjaławiać również za pomocą promieni jonizujących. Zaletą tej metody jest doskonała penetracja czynnika sterylizującego przy równoczesnym nieznacznym podwyższeniu temperatury. Stosowanie takiej sterylizacji budzi jednak wątpliwości, ponieważ odporność poszczególnych tworzyw na działanie promieni jonizujących jest różna, a leki zawarte w takich opakowaniach mogą ulegać zmianom (7, 15). Inną metodą, która znalazła zastosowanie na skalę przemysłową do wyjaławiania termolabilnych tworzyw, jest wyjaławianie tlenkiem etylenu (10). Ujemną stroną tej metody jest możliwość sorbcji gazu w wyjaławianych tworzywach oraz wtórnej desorbpcji do środowiska otaczającego, co jest niebezpieczne ze względu na toksyczne właściwości tego gazu (9). Z tego, co przedstawiono wyżej, wynika, że metody wyjaławiania opakowań mogą się nie nadawać do sterylizacji leków w nich zawartych.

Celem pracy było badanie wpływu wielokrotnej sterylizacji na dostępne opakowania z polipropylenu, który stosuje się w farmacji do produkcji strzykawkę jednorazowego użytku, pojemników do płynów parenteralnych i krwi konserwowanej (4, 6, 10).

#### MATERIAŁ I METODY BADAŃ

Materiałem do badań były butelki z polipropylenu o poj. 1,5 l, produkowane przez Krakowskie Zakłady Przemysłu Gumowego „Stomil”. Butelki po pięciokrotnym płukaniu wstępnym napełniano wodą, zamykano i sterylizowano w autoklawie w temp. 110°C przez 30 min. Taki sposób sterylizacji powtarzano 10-krotnie na tych samych butelkach. Jednocześnie w naczyniu ze szkła obojętnego wyjaławiano wodę, która służyła jako próba kontrolna. Po każdej sterylizacji wodę z wyjaławianych butelek poddawano badaniom organoleptycznym, fizykochemicznym i biologicznym oraz przeprowadzono wnikliwą obserwację tworzywa i badanie niektórych jego właściwości, jak przepuszczalność pary wodnej i drobnoustrojów. Badania biologiczne przeprowadzono wg FP IV, zaś pozostałe w oparciu o normy Farmakopei Francuskiej VIII i Farmakopei Szwajcarskiej VI dla opakowań z tworzyw sztucznych przeznaczonych na płyny iniekcyjne (8, 13, 14).

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wyniki badań podano w tab. 1. Cechy zewnętrzne tworzywa po 10-krotnym wyjałowieniu w autoklawie w temp. 110°C przez 30 min. nie wykazały zmian w porównaniu z opakowaniami nie wyjaławianymi. Woda z butelek poddanych 10-krotnej sterylizacji była bezbarwna, bez smaku i zapachu, a także nie stwierdzono w niej zanieczyszczeń w postaci chlorków, siarczanów, metali ciężkich oraz substancji powierzchniowo czyn-

Tabela 1

	Sterylizacja										Norma	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Wygląd prób wodnych												bez zmian
Różnica pH pomiędzy próbą kontrolną a próbami wody	1,1	0,8	0,4	0,4	0,4	0,1	0,15	0,1	0,1	0,1	0,1	maks. 1,0
Zasadowość w cm <sup>3</sup> 0,01n HCl	0,3	0,35	0,2	0,2	0,2	0,25	0,2	0,15	0,2	0,2	0,2	2 cm <sup>3</sup> w 100 cm roztworu
Substancje powierzchniowo czynne	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	2 min.
Jony amonowe	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
Siarczany	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.
Metale ciężkie												
Substancje redukujące w cm <sup>3</sup> 0,01n KMnO <sub>4</sub>	0,45	0,1	0,05	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	nb.	maks. 1 cm <sup>3</sup> 0,01n KMnO <sub>4</sub>
Sucha pozostałość	0,0062	0,003	0,0018	0,002	0,002	0,0009	0,0015	0,001	0,0004	0,0004	0,0004	maks. 5 mg
Przepuszczalność pary wodnej w %	0,04	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,10	0,12	0,12	0,1	0,1	0,2%
Przepuszczalność drobnoustrojów												—
Substancje pirogenne	nb.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	nb.	nb.
Substancje toksyczne	nb.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	nb.

Objaśnienia: nb. — nieobecne.

nych. Zasadowość wszystkich prób wodnych utrzymywała się w granicach normy. Różnica *pH* pomiędzy próbą kontrolną a badaną wodą była największa w wodzie z pierwszej i drugiej sterylizacji; wynosiła 1,1 i 0,8, zaś w następnych sterylizacjach różnica ta ulegała znacznemu zmniejszeniu, osiągając wartości 0,15—0,1 w ostatnich pięciu. Sucha pozostałość po odparowaniu wody z pierwszej sterylizacji była największa i w niewielkim stopniu przekraczała normę, po dalszych sterylizacjach wyraźnie ulegała obniżeniu i utrzymywała się w granicach normy. Substancje redukujące stwierdzono tylko w wodzie otrzymanej z 3 pierwszych sterylizacji; mieściły się one w granicach normy.

Badania biologiczne wody nie wykazały obecności substancji toksycznych i pirogennych. Przepuszczalność pary wodnej przez butelki poddane 10 sterylizacjom była bardzo nieznaczna i utrzymywała się w granicach normy, a także nie stwierdzono przechodzenia przez nie drobnoustrojów.

### Wnioski

1. Badane butelki z polipropylenu wytrzymują warunki 10-krotnej sterylizacji w autoklawie w temp. 110°C przez 30 min.
2. Cechy zewnętrzne tworzywa nie ulegają zmianie.
3. Próby wodne otrzymane z 10 kolejnych sterylizacji spełniają wymagania dotyczące cech organoleptycznych, suchej pozostałości, braku jonów Cl, SO<sub>4</sub>, NH<sub>4</sub>, metali ciężkich, substancji powierzchniowo czynnych, gorączkotwórczych i toksycznych.
4. Badane butelki mogą być wielokrotnie stosowane jako opakowania płynów parenteralnych.

### PIŚMIENNICTWO

1. Austian J.: *J. Pharm. Sci.* **53**, 1289—1295, 1964.
2. Bakal T.: *Biuletyn Inf. Inst. Przem. Farm.* **11**, 828—829, 1964.
3. Bednarska J.: *Farm. Pol.* **15**, 438—439, 1959.
4. Bersin T.: Bucher K. E., Schwarz.: *Arch. Pharm.* **291**, 599—610, 1958.
5. Bucher K.: *Schweiz. Apoth. Ztg.* **98**, 613—617, 1960.
6. Członkowski F., Sawnor B.: *Biul. Inst. Leków* **16**, 325—345, 1969.
7. Fluck H.: *Dtsch. Apoth. Ztg.* **107**, 69—74, 1967.
8. *Farmakopea Polska IV*. PZWL, Warszawa 1965, Suplement I 1970.
9. Homrowski S.: *Bromat. Chem. Toksykol.*, **8**, 425—429, 1973.
10. Krówczyński L.: *Technologia leków parenteralnych*. PZWL, Warszawa 1968.
11. Maly I.: *Pharm. Obzor* **37**, 175—178, 1968.
12. Muhleman H.: *Pharm. Acta Helvetica* **40**, 129—133, 1965.
13. *Pharmacopea Helvetica VI*, Bern 1971.
14. *Pharmacopee Francaise VIII*, Paris 1965.

15. Robalewski A.: Pol. Tyg. Lek. **28**, 1658—1659, 1972.
16. Tauschiński S.: Pharm. Industrie **23**, 592—597, 1961.
17. Zwolińska Z.: Farm. Pol. **9—10**, 355—359, 1965.

Otrzymano 2 II 1977.

#### РЕЗЮМЕ

Испытались бутылки из полипропилена, которые наполнялись водой и подвергались стерилизации в автоклаве при температуре 110°C в течении 30 минут. Стерилизацию проводили 10 раз на этих самых бутылках. После каждой стерилизации вода из этих бутылок подвергалась органолептическим, физико-химическим и биологическим исследованиям. Проведено также осмотр материала, исследуя его некоторые свойства, а именно такие как: пропускаемость водяного пара и микроорганизмов.

#### SUMMARY

Experiments on polypropylene bottles filled with water were carried out. The same bottles were exposed to sterilization 10 times in a temperature of 110°C for 30 minutes. Each time the water from bottles was organoleptically, physically and biologically examined. Moreover, the properties of plastic with regard to permeability of vapour and microbes were studied.

