

Maria KRASOWSKA

Roztwory do wstrzykiwań w pojemnikach z tworzyw sztucznych

Растворы для впрыскивания сохраняемые в пластмассовых емкостях

The Solutions for Injections in Plastic Containers

Zastosowanie odpowiedniej techniki sporządzania roztworów do wstrzykiwań decyduje o utrzymaniu pełnej wartości środka leczniczego, zarówno podczas przygotowywania, przechowywania, jak i transportu od producenta do pacjenta.

Obecnie, obok tradycyjnie stosowanych butelek szklanych z zatyczkami gumowymi, coraz częściej używa się do produkcji pojemników do roztworów iniekcyjnych tworzyw sztucznych, takich jak: polietylen, polipropylen itp. (10).

Duże niebezpieczeństwo dla chorych stwarza w płynach infuzyjnych obecność zanieczyszczeń nierozpuszczalnych oraz rozpuszczalnych, powstałych podczas produkcji i przechowywania roztworów (2, 4, 5, 6, 7).

Jak wykazały badania (4), z pojemników z tworzyw sztucznych do roztworów mogą „migrować” niektóre składniki, które wpływają na jakość leku. Zdolność do migracji 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 itp., a ponadto substancje dodawane do tworzyw podczas ich przerobu (plastyfikatory, stabilizatory, barwniki itp.);
- 3) inne zanieczyszczenia mechaniczne, które dostają się w czasie produkcji lub przetwórstwa monomerów.

Zwykle dodatki te oraz zanieczyszczenia monomerów są toksyczne dla chorych. Doniesiono na przykład o migracji z opakowań z tworzyw sztucznych do roztworów leków jonów: Pb, Ni, Fe, Cr, Zn, Sb oraz związków aromatycznych i alifatycznych, jak: aminy, nitrozwiązki, ksantogeniny itp.

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

Przechodzący do płynów z pojemników z tworzyw sztucznych, powszechnie stosowany plastifikator DEHP (di-2-ethylhexylphthalate) ulega metabolizacji w wątrobie oraz powoduje zaburzenia pracy serca i zmiany alergiczne.

Badania Garwana i Gumnara (1) wykazały, że zanieczyszczeniami nierozpuszczalnymi w roztworach do wstrzykiwań są również: 1) cząstki gumowe i inne, 2) włókna celulozowe, 3) grzybki. Obecnie uważa się, że pomiar zanieczyszczeń nierozpuszczalnych powinien obejmować cząstki o średnicy 5–10 μm , podczas gdy przy kontroli wizualnej zauważa się cząstki większe od 50 μm .

Na podstawie wielu prac badawczych (3) można wyciągnąć wniosek, że zanieczyszczenia nierozpuszczalne wykazują niekorzystne zmiany w ustroju, objawiające się powstawaniem mikrozatorów, skrzepów i ziarniaków. Badania Nielsen i Amiado dowiodły, że w następstwie zanieczyszczeń nierozpuszczalnych może wystąpić bradykardia (wolne tętno), a nawet bezdech.

Klaus stwierdził (9), że ilość zanieczyszczeń zarówno rozpuszczalnych, jak i nierozpuszczalnych w roztworach do wstrzykiwań zależy od rodzaju płynu i od opakowania. Ilość ta może ulec zmianie podczas dalszego okresu przechowywania roztworów, a także w czasie długotrwałego transportu, w czasie którego płyn uderza o ściany pojemnika i powoduje wymywanie zanieczyszczeń z powierzchni jego wewnętrznych ścian.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Celem pracy było badanie jakości płynów infuzyjnych, przygotowanych w pojemnikach z polietylenu wysokociśnieniowego i w butelkach szklanych z zatyczkami gumowymi, przez oznaczanie wybranych wskaźników hematologicznych krwi zwierząt doświadczalnych.

Do badań użyto 0,9% roztworów chlorku sodowego do wstrzykiwań, które poddano mechanicznym wstrząsom na wytrząsarce z szybkością 60 obr./min., naśladując w ten sposób warunki transportu. Grupę kontrolną stanowiły analogiczne roztwory nie wstrząsane. Następnie badane płyny wstrzykiwano zdrowym królikom rasy Albino w wieku 1 roku, wagi 3–4 kg, wolnych biologicznie od objawów chorobowych, do żyły brzożnej ucha w ilości 10 cm^3/kg wagi ciała.

Krew do badań pobierano przed podaniem płynu, a następnie po 1, 2, 3, 4 godz. od chwili wstrzyknięcia, oznaczając wybrane wskaźniki hematologiczne, tj. liczbę leukocytów, erytrocytów, szybkość opadania krwinek czerwonych (OB), poziom hemoglobiny i wartości hematokrytu (8).

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Wyniki otrzymane podczas badań zestawiono w tab. 1. Stwierdzono, że 0,9% roztwory chlorku sodowego w pojemnikach z polietylenu wysokociśnieniowego, poddane mechanicznym wstrząsom i nie wstrząsane, po

podaniu zwierzętom doświadczalnym powodowały we krwi znaczny wzrost liczby leukocytów i szybkości opadania krwinek czerwonych (OB) po 2 godz. badania.

Mechaniczne wstrząsy, jakim zostały poddane te płyny, spowodowały dodatkowe istotne obniżenie poziomu hemoglobiny po 2 godz. od chwili wstrzyknięcia płynów. Potem obserwowano wzrost wartości tego wskaźnika. Inne badane wskaźniki, tj. liczba erytrocytów i wartości hematokrytu, nie ulegały wyraźnym zmianom.

Natomiast 0,9% roztwory chlorku sodowego w butelkach szklanych z zatyczkami gumowymi, poddane mechanicznym wstrząsom oraz nie wstrząsane, nie powodowały istotnych zmian w wartości badanych wskaźników hematologicznych krwi królików.

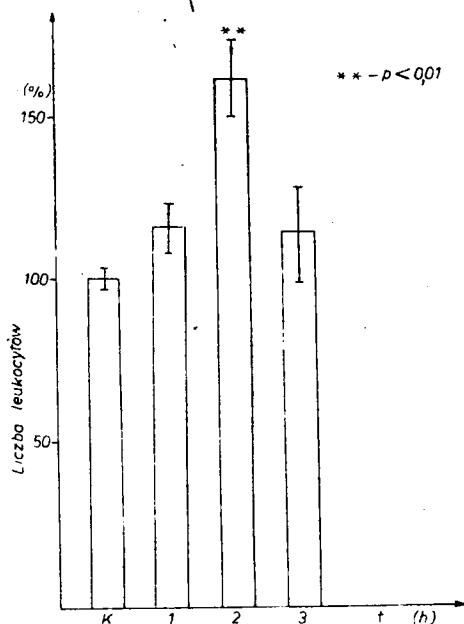
Ponieważ liczba leukocytów oraz poziom hemoglobiny podczas całego okresu badań ulegały znacznym zmianom, postanowiono dane te zanalizować statystycznie. Otrzymane dane przedstawiono na ryc. 1 i 2.

Tab. 1. Obraz krwi królików (wskaźniki wybrane) po podaniu 0,9% roztworów chlorku sodowego w różnych pojemnikach

Picture of rabbits blood (several hematic indicators) after administration of 0.9% NaCl solutions in various containers

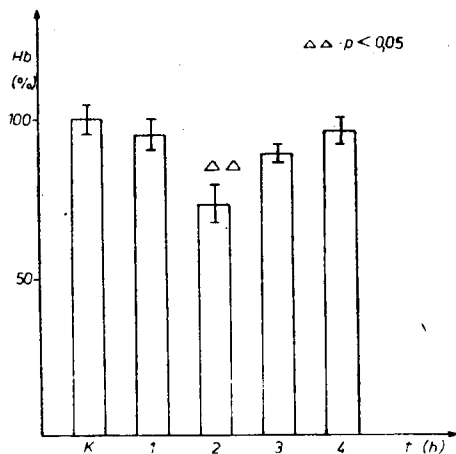
Pojemniki z polietylenu	Poddane mechanicznemu wstrząsaniu	Czas oznaczeń godz.	Leukocyty tys./mm ³	Erytrocyty mln/mm ³	Hemoglobina %	Hematokryt %	OB	
							1 godz.	2 godz.
Pojemniki z polietylenu	Poddane mechanicznemu wstrząsaniu	przed podaniem	5,4	3,465	71,0	35	2	3
		po 1	6,0	3,225	67,5	34	2	4
		2	7,9	2,940	53,0	28	3	6
		3	7,0	2,940	67,0	30	2	5
		4	6,0	3,150	68,2	35	2	3
	Nie wstrząsane	przed podaniem	6,2	3,675	77,0	35	2	3
		po 1	6,5	3,580	74,0	34	2	5
		2	9,0	3,560	74,0	34	3	7
		3	6,8	3,675	68,0	35	3	4
		4	6,0	3,660	69,0	35	2	3
Butelki szklane z zatyczkami gumowymi	Poddane mechanicznemu wstrząsaniu	przed podaniem	5,2	3,570	80,0	34	2	3
		po 1	5,0	3,570	76,8	34	2	4
		2	5,8	3,150	73,7	30	3	5
		3	5,2	3,225	77,0	31	2	4
		4	5,0	3,225	78,0	31	2	3
	Nie wstrząsane	przed podaniem	5,8	3,675	89,6	32	2	3
		po 1	6,0	3,780	86,3	29	2	4
		2	6,6	3,675	86,5	30	3	5
		3	6,0	3,780	87,0	32	2	3
		4	6,6	3,780	88,0	31	2	3

Stwierdzono, że istnieje zależność liczby leukocytów od czasu badania. Następuje wyraźny — istotny statystycznie — wzrost wartości tego wskaźnika ($p < 0,01$). Po 3 godz. badania obserwuje się powrót wartości tego wskaźnika do poziomu wyjściowego. Natomiast obserwuje się (istotnie statystycznie) obniżenie poziomu hemoglobiny po 2 godz. od chwili podania roztworów, potem następuje wzrost wartości tego wskaźnika.



Ryc. 1. Zależność zmian liczby leukocytów we krwi królików od czasu po podaniu dożylnych 0,9% roztworów chlorku sodowego w pojemnikach z polietylenu wysokociśnieniowego

Dependence of changes in the number of leukocytes on time in rabbits' blood after administration of 0.9% NaCl solutions in the containers from high-pressure plastic



Ryc. 2. Zależność zmian poziomu hemoglobiny we krwi królików od czasu po podaniu dożylnych 0,9% roztworów chlorku sodowego w pojemnikach z polietylenu wysokociśnieniowego

Dependence of changes in the level of hemoglobine on time in rabbits' blood after administration of 0.9% NaCl solutions in the containers from high-pressure plastic

Wnioski

1. Wzrost liczby leukocytów (istotny statystycznie) i szybkości opadania krwinek czerwonych następuje po wstrzyknięciu królikom 0,9% roztworów chlorku sodowego w pojemnikach z polietylenu wysokociśnieniowego, zarówno poddanych mechanicznym wstrząsom, jak i nie wstrząsanym.

2. Mechaniczne wstrząsy 0,9% roztworów NaCl w pojemnikach z polietylenu powodują dodatkowe obniżenie poziomu hemoglobiny (istotne statystycznie) we krwi zwierząt doświadczalnych; nie zaszły natomiast zmiany w wartościach takich wskaźników, jak w liczbie erytrocytów i w wartościach hematokrytu.

3. Roztwory 0,9% chlorku sodowego w butelkach szklanych z zatycz-

kami gumowymi, poddawane mechanicznym wstrząsom oraz nie wstrząsane, nie powodowały istotnych zmian w wartości badanych wskaźników hematologicznych krwi zwierząt doświadczalnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Biesiedina I. W.: Prisutstwie nierastworimych zagriaznienij w rastworach dla wpryskiwanija. *Farmacyja* 25, 80, 1976.
2. Bieskrownyj R. P.: Miechaniczieskije zagriaznienija w rastworach dla wpryskiwanija. *Farmacyja* 20, 59, 1971.
3. Gałęcki Z.: Zanieczyszczenia nierozpuszczalne w płynach parenteralnych. *Farm. Pol.* 30 (3), 203, 1974.
4. Homrowski S.: Current Problems in Safety Evalution of Plastics. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 32, 65, 1980.
5. Krówczyński L., Danek A.: Zarys farmacji klinicznej. Wyd. I, PZWL, Warszawa 1982.
6. Parafińska Z.: Zanieczyszczenia mechaniczne w płynach parenteralnych. *Farm. Pol.* 27, 761, 1971.
7. Pawlaczek J., Nowacka D.: Badanie zanieczyszczeń nierozpuszczalnych w płynach parenteralnych o dużej objętości. *Acta Pol. Pharm.* 38, 478, 1981.
8. Pinkiewicz E.: Podstawowe badania laboratoryjne w chorobach zwierząt. PZWL, Warszawa 1971.
9. Whitlow R. J., Needhem T. E., Luzzi L. A.: Generation of Particulate Matter in Large Volume Parental Containers. *J. Pharm. Sci.* 63, 1610, 1974.
10. Zakrzewski Z., Prokopczyk G., Figurski R.: Badanie cząstek nierozpuszczalnych w płynach do wstrzykiwań. *Farm. Pol.* 31, 981, 1975.

Otrzymano 3 VIII 1984 r.

РЕЗЮМЕ

В данной работе определено качество растворов для впрыскивания сохраняемых в пластмассовых вместителях, опираясь на исследование избранных гематологических показателей крови кроликов. Полученные данные статистически обработано.

SUMMARY

On the basis of several hematic indicators of rabbits' blood the paper determines the quality of solutions for making injections in plastic containers. The obtained results were subject to a statistical analysis.

