

ВИКОРИСТАННЯ ПЛАСТМАСОВОЇ ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ СУЛЬФАЦИЛУ НАТРІЮ

Зінькова Ю.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Діхтярьов С.І., Гой А.М.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м Київ, Україна, e-mail: 02061981z@ukr.net

В статті розглянуто удосконалення складу та технології виробництва очних крапель сульфацилу натрію шляхом застосування сучасної пластмасової первинної упаковки. Досліджено стабільність очних крапель сульфацилу натрію при заміні первинної упаковки зі скла на контейнери з поліетилену марки Purrel PE 3020 D. При заміні первинного пакування зі скла на пластикове було встановлено, що препарат із допоміжною речовиною натрію метабісульфіт змінює колір та втрачає діючу речовину в довгострокових та прискорених умовах дослідження стабільності. Запропоновано замінити антиоксидант натрію метабісульфіт на натрію тіосульфат. Вміст натрію тіосульфату у препараті було обрано за результатами дослідження стабільності різних складів в стресових умовах. При вивченні стабільності дослідних серій препарату з новим складом в довгострокових та прискорених умовах було встановлено стабільність препарату в пластиковому пакуванні.

Ключові слова: пластмасове первинне пакування, очні краплі, сумісність, стабільність.

USE OF PLASTIC PRIMARY PACKAGING FOR MANUFACTURE OF SODIUM SULFACYL EYE DROPS

Zinkova Yu.M., Bessarabov V.I., Kuzmina G.I., Dikhtiarov S.I., Goy A.M.

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: 02061981z@ukr.net

The article considers the improvement of the composition and technology of production of sodium sulfacyl eye drops by using modern plastic primary packaging. The stability of sodium sulfacyl eye drops when replacing the original glass packaging with Purrel PE 3020 D polyethylene containers is studied. When replacing the primary packaging from glass to plastic, it is found that the drug with the excipient sodium metabisulfite changes color and loses the active substance in long-term and accelerated conditions of stability studies. It is proposed to replace the antioxidant sodium metabisulfite with sodium thiosulfate. The content of sodium thiosulfate in the drug was selected based on the results of the study of the stability of various

compositions under stress conditions. When studying the stability of the experimental series of the drug with a new composition in long-term and accelerated conditions, the stability of the drug in plastic packaging is established.

Keywords: plastic primary packaging, eye drops, sodium sulfacyl, compatibility, stability.

Первинна упаковка відіграє важливу роль у забезпеченні та збереженні якості і властивостей лікарських засобів протягом регламентованого терміну зберігання, а також визначає зручність їх використання [1-4]. За останні роки спостерігається інтенсивний розвиток ринку новітніх пластмасових матеріалів для первинного упакування, оскільки стабільність лікарських засобів у часі та відповідно їх терапевтична ефективність в значній мірі залежать від хімічного складу матеріалу первинної упаковки, його сумісності з компонентами лікарського засобу [1]. Сьогодні більшість виробників для пакування стерильних лікарських засобів застосовують пластмасові контейнери (близько 43%) [4]. Пластмасова первинна упаковка володіє рядом переваг у порівнянні зі скляною. Поряд з безпекою та зручністю при транспортуванні, зберіганні та застосуванні слід відмітити економічні переваги, пов'язані зі скороченням технологічного процесу виробництва лікарських засобів за рахунок відсутності цілого циклу додаткових операцій, присутніх при використанні скляних ампул і флаконів (мийка, сушіння, стерилізація).

До первинної упаковки очних крапель пред'являється ціла низка вимог, а саме матеріал упаковки не повинен негативно впливати на якість препарату, компоненти препарату не повинні адсорбуватися на поверхні матеріалу або мігрувати у матеріал. Матеріал упаковки повинен бути захисним бар'єром від мікроорганізмів та негативного впливу навколишнього середовища, відповідати умовам технологічного процесу виготовлення очних крапель тощо [3].

Приймаючи до уваги високі вимоги до очних лікарських засобів, актуальними питаннями фармацевтичної розробки, виробництва та контролю якості очних крапель є питання сумісності матеріалу пластмасового контейнеру з його вмістом.

Мета дослідження: вивчення стабільності лікарського засобу сульфацил натрію, краплі очні 30% при заміні первинної упаковки зі скла на пластмасову.

Матеріали і методи дослідження.

Дослідні серії препарату сульфацил натрію (30%) в двох видах первинної упаковки – скло і пластик. Матеріалом пластикового флакону та пробок крапельниць є поліетилен високого тиску марки Purell PE 3020 D виробництва концерну LyondellBasell, Німеччина, який відповідає вимогам Європейської фармакопеї (3.1.3 «Поліолефіни») щодо матеріалу для виробництва пластмасових контейнерів [5].

Згідно з ДФУ, 3.2.2 «Пластмасові контейнери та закупорювальні засоби для фармацевтичного застосування» [6] для підтвердження сумісності контейнера та його вмісту, відсутності змін, що негативно впливають на якість лікарського засобу, проведені дослідження включали:

- вивчення фізико-хімічних (опис, прозорість, кольоровість, рН), хімічних (деградація діючої речовини з утворенням домішок), та біологічних (забезпечення стерильності) характеристик;
- дослідження потенційних сорбції діючої речовини матеріалом контейнеру та екстракції сторонніх сполук методом високоефективної рідинної хроматографії;
- оцінка потенційної екстракції матеріалів з матеріалу контейнера методами атомно-емісійної та атомно-абсорбційної спектрометрії;
- вивчення проникності матеріалу первинного пакування для оцінки можливих втрат або приросту препарату в ході зберігання.

Результати дослідження.

За результатами дослідження стабільності препарату сульфацил натрію в пластмасовому пакуванні та зі скла було встановлено, що розчин сульфацил натрію змінює колір і не витримує вимоги МКЯ в пластмасовому пакуванні за показником «Кольоровість» в довгострокових та прискорених умовах дослідження стабільності. Результати дослідження наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати дослідження стабільності лікарського засобу сульфацил натрію з за показником «Кольоровість».

Вимоги МКЯ	Результат випробувань			
	Умови зберігання	Строк зберігання	Скло	Пластиковий прозорий флакон
Забарвлення препарату має бути не інтенсивнішим за еталон В ₆	5±3°C	2 міс	+	-
	25±2°C	2 міс	+	- Жовтий колір
	40±2°C	2 міс	+	- Коричневий колір

Результати контролю всіх показників якості показали, що зміна кольору препарату сульфацил натрію пов'язана з тим, що натрію метабісульфіт, що входить до складу препарату в якості антиоксиданту, не забезпечує вимог стабільності в пластмасовому пакуванні.

За результатами аналізу літературних джерел було запропоновано використовувати в якості антиоксиданта натрію тіосульфат. Кількість натрію тіосульфату у препараті сульфацилу натрію було обрано за результатами дослідження стабільності дослідних серій з різним складом компонентів в стресових умовах. Результати проведених досліджень наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати дослідження стабільності різних складів препарату в стресових умовах.

Вміст натрію тіосульфату, мг/мл	Термін зберігання	Результати випробувань при зберіганні у стресових умовах за температури 40±2°C та відносній вологості 75±5%			
	Назва показника	Прозорість	Кольоровість	pH	Сторонні домішки
	Критерій прийнятності	Прозорий	≤ В6	Від 7,7 до 8,7	Не більше трьох додаткових плям. Будь-яка домішка ≤0,5%, тільки одна домішка може бути більше 0,25%
1	2	3	4	5	6
0,5	Вихідний	Прозорий	< В6	8,38	Відповідає
	3 міс.	Прозорий	> В6	7,93	Не відповідає
	6 міс.	Прозорий	> В6	7,70	Не відповідає
1,0	Вих.	Прозорий	< В6	8,40	Відповідає
	3 міс.	Прозорий	= В6	8,34	Відповідає
	6 міс.	Прозорий	> В6	8,04	Не відповідає
1,5	Вих.	Прозорий	< В6	8,31	Відповідає
	3 міс.	Прозорий	< В6	8,36	Відповідає
	6 міс.	Прозорий	< В6	8,30	Відповідає
2,25	Вих.	Прозорий	< В6	8,38	Відповідає
	3 міс.	Прозорий	< В6	8,36	Відповідає
	6 міс.	Прозорий	< В6	8,47	Відповідає

Згідно даних таблиці 2 вміст натрію тіосульфату менше 1,5 мг/мл не є достатнім для забезпечення стабільності лікарського засобу. Для подальшого дослідження було обрано склади зі вмістом натрію тіосульфату 1,5 мг/мл та 2,25 мг/мл. Обидві концентрації не перевищують дозовану концентрацію натрію тіосульфату у очних краплях. З літературних джерел відомо, що максимально допустимий вміст натрію тіосульфату у парентеральних препаратах складає 0,31% [7].

Проведене довгострокове дослідження стабільності трьох дослідних серій препарату з використанням натрію тіосульфату в кількості 1,5 мг/мл показало, що препарат сульфацил натрію є стабільним. Результати дослідження однієї з дослідних серій наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати дослідження стабільності дослідної серії препарату в довгострокових умовах.

Вимоги МКЯ	Результат випробувань			
	Умови зберігання	Термін зберігання	Результати	Дослідна серія сульфацил натрію
Забарвлення препарату має бути не інтенсивнішим за еталон В ₆	5±3°C	1 міс	< В ₆	Відповідає
	25±2°C	1 міс	< В ₆	Відповідає
Кількісний вміст від 29,0% до 30,9%	5±3°C	1 міс	30,0	Відповідає
	25±2°C	1 міс	30,0	Відповідає
Забарвлення препарату має бути не інтенсивнішим за еталон В ₆	5±3°C	3 міс	< В ₆	Відповідає
	25±2°C	3 міс	< В ₆	Відповідає
Кількісний вміст від 29,0% до 0,9%	5±3°C	3 міс	30,0	Відповідає
	25±2°C	3 міс	30,0	Відповідає
Забарвлення препарату має бути не інтенсивнішим за еталон В ₆	5±3°C	6 міс	< В ₆	Відповідає
	25±2°C	6 міс	< В ₆	Відповідає
Кількісний вміст від 29,0% до 0,9%	5±3°C	6 міс	30,0	Відповідає
	25±2°C	6 міс	30,0	Відповідає

Висновки.

1. На підставі проведених досліджень доведено доцільність застосування натрію тіосульфату в якості антиоксиданту у складі лікарського засобу сульфацил натрію, очні краплі 30% в пластмасовій первинній упаковці.

2. Встановлено, що пластмасова первинна упаковка з поліетилену високого тиску марки Purrel PE 3020 D виробництва LyondellBasell (Німеччина) не виявляє негативного впливу на якість очних крапель протягом регламентованого терміну зберігання та є перспективною для використання у виробництві очних крапель сульфацилу натрію.

Список літератури.

1. Андрюкова Л. Н. Первинна упаковка очних крапель: стан питання, проблеми та шляхи їх вирішення. *Фармаком*. 2003. № 4. С. 57 – 63.
2. Андрюкова Л. М., Півень О. П. Первинна упаковка : технологічні особливості та економічні аспекти виробництва очних крапель. *Вісник фармації*. 2004. № 2. С. 44-48.
3. Андрюкова Л. М. Первинна упаковка офтальмологічних розчинів: матеріали, що використовуються для виробництва контейнерів, і фармацевтична розробка. *Фармаком*. 2004. № 1. С. 78 – 83.
4. Влияние полиэтиленовой упаковки на стабильность парентеральных лекарственных средств на основе местных анестетиков. /М. С. Алмакаев та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості у фармації*. 2009. № 1 (3). С. 4–8.
5. European Pharmacopoeia 8.0, Vol. 2. Strasbourg : Council of Europe. 2014. 2133 с.
6. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. Т. 1. 1128 с.
7. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>