

# СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

УДК 615.457.1.004.1

© Л.М.СІДЕНКО, 2015

*Л.М.Сіденко*

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ МАТЕРІАЛУ ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ АЗАПЕНТАЦЕНУ

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

**Вступ.** Представлені результати аналізу літературних джерел з проблеми лікування катаракти. Показано, що сучасними, ефективними та безпечними очними краплями є азапентацен. **Метою** роботи було вивчення впливу матеріалу первинної упаковки на стабільність очних крапель азапентацена.

**Матеріал і методи.** Об'єктами дослідження були очні краплі 0.015% азапентацена натрію, поміщені в тюбик-крапельниці місткістю 1 мл, виготовлені з поліетилену низької щільності марки PURELL PE 3020 D. Вивчено показники якості: зовнішній вигляд, рН, кількісний вміст азапентацена натрію. Використані методи: візуальний, потенціометричний, метод УФ-спектрофотометрії та гравіметричний метод.

**Результати.** Встановлено, що під впливом світла в розчині, що зберігається без торгової упаковки, кількісний вміст азапентацена знизився нижче регламентованої межі (0.120 мг/мл), тобто відбулося розкладання. Було відзначено зменшення об'єму вмісту упаковки. При прискорених випробуваннях зменшення маси тюбик-крапельниці не перевищує 5 %.

**Висновки.** За результатами вивчення стабільності очних крапель азапентацена доведена можливість використання тюбик-крапельниць з поліетилену марки PURELL PE 3020 D. Встановлено, що препарат необхідно зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 8 °С до 25 °С.

**Ключові слова:** азапентацен, очні краплі, тюбик-крапельниця, катаракта.

**Вступ.** В останні десятиліття відзначається значне підвищення захворюваності катарактою, яку відносять до головних причин сліпоти. 50 % випадків слабкого зору і сліпоти у людей старше 65 років викликані даним захворюванням [1]. Після 80 років віковою катарактою страждають практично всі. Крім того, в даний час спостерігається тенденція до «омолодження» цього захворювання, що призводить до інвалідизації працездатного населення. У світі близько 17 млн. сліпих внаслідок катаракти [2].

Радикальним методом відновлення зору при катарактах є мікрохірургія [3]. Однак при початкових катарактах, особливо при досить високій гостроті зору, основним методом медичної допомоги залишається терапевтичне лікування [3, 4]. Патогенез катаракти ще не повністю розшифрований процес

[5]. Існує кілька теорій формування катаракт. Серед однієї з них виділяють хіноїдну теорію розвитку помутнінь кришталика. Відповідно до цієї теорії саме хіноїдні сполуки, що утворюються в результаті аномального метаболізму ароматичних амінокислот [5], відіграють ключову роль в патогенезі катаракт. Утворені хінони підсилюють окиснення SH-радикалів, а також продукують активну форму кисню - синглетний кисневий радикал. Внаслідок цього одним із завдань медикаментозної терапії катаракти є нейтралізація хінону або його блокування. У відповідності до цієї теорії була розроблена речовина для нейтралізації/зв'язування хінону, що володіє здатністю захищати сульфгідрильні групи від окиснення - азапентацен [6].

Очні краплі азапентацена є найбільш ефективними відносно заднекапсулярної катаракти, при лікуванні якої азапентаценом в ряді випадків спостерігається регрес і навіть повне розсмоктування помутнінь кришталика [7]. Враховуючи, що очні краплі азапентацену є лікарським засобом тривалого призначення, особливо важливо, щоб при місцевому застосуванні таких препаратів були відсутні побічні ефекти. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є відсутність консервантів в препараті при дотриманні ряду вимог щодо забезпечення його стерильності і необхідної мікробіологічної чистоти при виробництві, зберіганні та застосуванні.

За вимогами ДФУ [8] очні краплі, що не містять антимікробні консерванти повинні бути упаковані, переважно, в однодозові контейнери. Враховуючи вищезазначене, нами розроблені очні краплі азапентацена натрію, що не містять антимікробний консервант, а в якості первинної упаковки для очних крапель були обрані поліетиленові тубик-крапельниці, як найбільш зручний і сучасний вид упаковки.

**Метою** цієї роботи було вивчення впливу матеріалу первинного пакування на стабільність очних крапель азапентацена, які поміщені у поліетиленові тубик-крапельниці.

**Матеріал та методи.** В якості об'єктів дослідження використовували очні краплі 0.015% азапентацена натрію, поміщені в тубик-крапельниці місткістю 1 мл, які виготовлені з поліетилену низької щільності марки PURELL PE 3020 D виробництва "Basell Polyolefins Company NV", Бельгія. Вивчення стабільності препарату проводили при довгострокових випробуваннях (при температурі 25 0С) протягом 18 місяців і прискорених випробуваннях (при температурі 40 0С) протягом 6 місяців [9] на зразках, які виготовлені в промислових умовах.

У процесі досліджень вивчали наступні показники якості очних крапель: зовнішній вигляд (прозорість), рН, кількісний вміст азапентацена натрію. Для оцінки якості препаратів використовували наступні методи: візуальний, потенціометричний і метод УФ-спектрофотометрії. Вивчення проникності розчинника препаратів через матеріал первинного пакування проводили гравіметричним методом.

**Результати та їх обговорення.** Використовуваний поліетилен володіє комплексом цінних властивостей, які не притаманні іншим матеріалам. Так, у порівнянні зі склом, полімерний матеріал при задовільній механічній міцності, жорсткості та поверхневої твердості має меншу крихкість. Поліетилен марки PURELL PE 3020 D хімічно інертний і нейтральний і в той же час стійкий до дії лугів, кислот, окислювачів, відновників та інших агресивних середовищ.

## СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Позитивною властивістю поліетилену є прозорість.

Крім того, найважливішим досягненням виробництва офтальмологічних лікарських засобів в полімерній упаковці є те, що технологія здійснюється в автоматичному режимі в асептичних умовах, протягом одного технологічного циклу, під час якого відбувається формування первинних упаковок з термопластичного грануляту, їх дозоване наповнення розчином, герметизація і, далі, нанесення необхідного маркування і кодових позначень на ємності.

Нами було встановлено, що тьюбик-крапельниця місткістю 1 мл забезпечує хімічну та мікробіологічну стабільність очних крапель Азапентацен 0.015% в процесі застосування протягом 3 діб. Розкриття флакону забезпечується шляхом відриву кришки, яка знаходиться на дозуючому пристрої тьюбик-крапельниці, з його подальшим закупорюванням.

Для вивчення захисних функцій пакування були проведені випробування світлостабільності і вивчена проникність розчинника через поліетилен. У світлі сучасних вимог до лікарських засобів, випробування світлостабільності є невід'ємною частиною стресових ситуацій. Для доказу того, що вплив світла не приводить до неприпустимих змін, нами досліджувалася світлостабільність розробленого препарату. Зразки піддавали дії опроміненню штучним розсіяним світлом.

По закінченні впливу світла досліджувані зразки перевіряли на зміни фізико-хімічних властивостей (прозорість, кількісний вміст азапентацену, рН). Паралельно, як контроль, проводили аналіз зразків, що зберігались у відсутності освітлення. Слід зазначити, що всі контрольні зразки препарату, що зберігались в захищеному від світла місці, за досліджуваними показниками відповідали регламентним. Результати зберігання препарату при світловій експозиції представлені в табл. 1.

Таблиця 1

### Зміна показників якості Азапентацену, 0.015 % очних крапель при світловій експозиції

Показники якості		Вихідний	Світлова експозиція 1,2 млн лк·ч
Прозорість (у порівнянні з водою)	1	Прозорий	Прозорий
	2	Прозорий	Прозорий
рН (від 7.1 до 7.8)	1	7.58	7.5
	2	7.58	7.5
Кількісний вміст азапентацена мг/мл (от 0.135 до 0.180)	1	0.168	0.172
	2	0.168	0.120

Примітка: n=5. 1 – препарат у первинній упаковці (тьюбик-крапельницях); 2 – препарат у торгової упаковці.

Із табл. 1. видно, що під впливом світла у розчині, що зберігався без первинної упаковки кількісний вміст азапентацену знизився нижче регламентованої межі, тобто відбулося розкладання. При цьому не спостерігається зміна рН розчину. При зберіганні лікарського засобу в 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика 24 (5)/2015

## СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

торговій упаковці якість препарату не змінюється. Дані дослідження вказують на необхідність захисту лікарського засобу від світла при зберіганні та застосуванні. Первинна упаковка з поліетилену низької щільності відноситься до напівпроникним контейнерам через можливість проникності розчинника через поліетилен. В результаті цього можливе зменшення об'єму вмісту упаковки і, як наслідок, збільшення концентрації компонентів препарату. З метою обґрунтування можливості використання тубик-крапельниць була проведена оцінка їх проникності від температури і часу зберігання. Дані зменшення об'єму вмісту упаковки при зберіганні наведені на рис. 1, показники якості препарату в табл. 2.

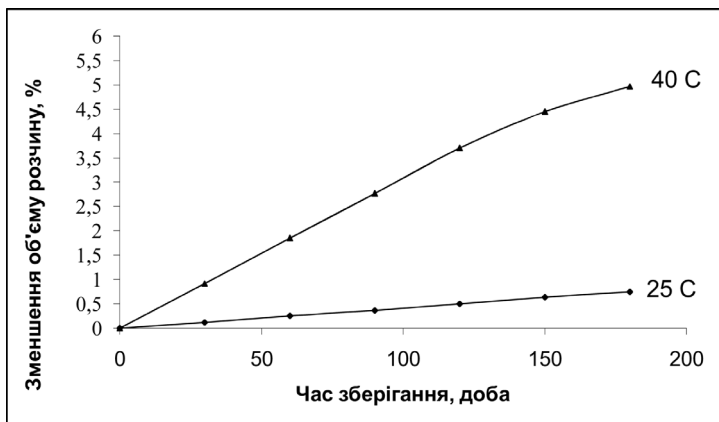


Рис. 1. Динаміка процесу зменшення об'єму вмісту контейнерів місткістю 1 мл з поліетилену марки PURELL PE 3020 D при зберіганні

Таблиця 2

Показники якості Азапентацену, 0.015 % очні краплі при зберіганні в тубик-крапельницях (n=5)

Показники якості	Вихідний	Прискорені випробування	Довгострокові випробування
Прозорість (у порівнянні з водою)	прозорий	прозорий	прозорий
pH (7.1-7.8)	7.58	7.54	7.56
Кількісний вміст азапентацена, мг/мл (0.135-0.180)	0.168	0.169	0.172

При зберіганні зразків протягом 18 місяців, поміщених в тубик-крапельниці з поліетилену марки PURELL PE 3020 D, була встановлена тенденція до зменшення об'єму вмісту упаковки. Зміна концентрації азапентацена при цьому не виходила за регламентовані межі МКЯ. У процесі довгострокових випробувань встановлено, що для очних крапель

азапентацену 0.015 % характерна низька проникність через використовувану упаковку, в результаті чого об'єм розчину протягом 18 місяців змінився незначно, що не відбилосся на показниках якості препарату. При прискорених випробуваннях зменшення маси тубик-крапельниці за 6 місяців не перевищує 5 %, показники якості очних крапель відповідають вимогам МКЯ.

**Висновки.** На підставі результатів вивчення стабільності очних крапель азапентацену доведена можливість використання тубик-крапельниць з поліетилену марки PURELL PE 3020 D в якості первинної упаковки і встановлено, що спостережуваний термін придатності препарату склав 1 рік 6 міс. при зберіганні в захищеному від світла місці при температурі від 8 °С до 25 °С.

### Література

1. Battista F. Visual function: the problem with eccentricity / F. Battista, M. Kalloniatis, A. Metha // Clin. Exp. Ophtom. – 2005. – Vol. 88, № 5. – P. 313-321.
2. Фурсова А.Ж. Опыт использования препарата черники для лечения центральной хориорегиальной дегенерации / А.Ж. Фурсова, О.Г. Гусаревич, А.М. Гончар и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 92-96.
3. Егорова Е.В. Ультразвуковая терапия и инстилляции противокатарактальных препаратов в комплексном лечении больных с возрастной катарактой / Е.В. Егорова // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. – 2006. – № 6/2. – С. 233-238.
4. Михеева Г. О применении Квинакса при лечении начальных катаракт / Г. Михеева, Н.А. Шалькова, А.С. Симонова // Вест. 1-ой обл. клин. больницы (Екатеринбург). - 2002. – Вып. 4, N 3-4. Режим доступа: [http://vestnik.okbl.mplik.ru/3\\_4\\_02\033.html](http://vestnik.okbl.mplik.ru/3_4_02\033.html).
5. Полунин Г.С. Катаракта // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 2, № 6.
6. Юдина Ю.В., Юдина Е.А., Хохлов А.П. Метаболическая терапия в лечении возрастных катаракт. Режим доступа: <http://www.primavera.ru/index.php?option=content&task=view&id=115>.
7. Білоус В.Й. Квінакс в лікуванні катаракт: безпосередні результати засто-сування / В.Й. Білоус // Тези доповідей наук. конф. офтальмологів, присвяче-ної 125-річчю з дня народження акад. В.П. Філатова. – Одеса: “Астропринт”, 2000. – С. 46-47.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. - Доповнення 2 - Харків: Державне підприємство “Науковий експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
9. Руководство 42-3.3:2004. Руководство по качеству. Лекарственные средства. Испытания стабильности. - Киев: МЗ Украины, 2004. - 61 с.

*Л.Н.Сиденко*

## Изучение влияния материала первичной упаковки на стабильность глазных капель азапентацена

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

**Введение.** Представлены результаты анализа литературных источников по проблеме лечения катаракты. Показано, что современными, эффективными и безопасными глазными каплями являются азапентацен.

**Целью** работы являлось изучение влияния материала первичной упаковки на стабильность глазных капель азапентацена.

**Материал и методы.** Объектами исследования были глазные капли 0.015 % азапентацена натрия, помещенные в тубик-капельницы вместимостью 1 мл, изготовленные из полиэтилена низкой плотности марки PURELL PE 3020 D. Изучены показатели качества: внешний вид, pH, количественное содержание азапентацена натрия. Используются методы: визуальный, потенциометрический, метод УФ-спектрофотометрии и гравиметрический метод.

**Результаты.** Установлено, что под воздействием света в растворе, хранящемся без торговой упаковки, количественное содержание азапентацена снизилось ниже регламентируемого предела (0.120 мг/мл), т.е. произошло разложение. Было отмечено уменьшение объема содержимого упаковки. При ускоренных испытаниях уменьшение массы тубик-капельницы не превышает 5 %.

**Выводы.** По результатам изучения стабильности глазных капель азапентацена доказана возможность использования тубик-капельниц из полиэтилена марки PURELL PE 3020 D. Установлено, что препарат необходимо хранить в защищенном от света месте при температуре от 8 °С до 25 °С.

**Ключевые слова:** азапентацен, глазные капли, тубик-капельница, катаракта.

*L.N.Sidenko*

### Study material impact on primary packaging stability eye drops azapentatsena

State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Product»

**Introduction.** The results of the analysis of the literature on the issue of the treatment of cataracts. It is shown that modern, effective and safe eye drops are azapentacene. The **purpose** was to study the effect of the primary packaging material on the stability of eye drops azapentacene.

**Material and methods.** Objects of the study were 0.015% eye drops azapentacene sodium, placed in a tube of 1-ml capacity dropper made from low density polyethylene 3020 PURELL PE brands studied D. quality indicators: appearance, pH, sodium azapentacene quantitative content. **The methods:** visual, potentiometric method, UV spectrophotometry and gravimetric method.

**Results.** Found that when exposed to light in a solution stored without commercial package azapentacene quantitative content decreased below the regulated limit (0.120 mg/ml), i.e. decomposition occurred. It was observed a decrease of the contents of the package. With the accelerated test weight reduction tube dropper does not exceed 5 %. **Conclusions.** According to the results of studying the stability of eye drops azapentacene proved the possibility of using a tube-droppers of polyethylene grade PURELL PE 3020 D. It was found that the drug should be stored in a dark place at a temperature of 8 °C to 25 °C.

**Key words:** azapentatsen, eye drops, tube-droppers, cataracts.

#### *Ведомости об авторах:*

**Сиденко Лариса Николаевна** – канд. фарм. наук, старший научный сотрудник лаборатории технологии готовых лекарственных средств ГП «ГНЦЛС». Адрес: г. Харьков, ул. Астрономическая, 33, тел.: 720-62-28.