

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НА СТАБІЛЬНІСТЬ РОЗЧИНУ МЕТАКРЕЗОЛУ

Андрійченко І.Т.¹, Харитоненко Г.І.¹, Бессарабов В.І.¹, Кузьміна Г.І.¹,
Вахітова Л.М.², Гой А.М.

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м Київ, Україна, e-mail: i.andriichenko@biofarma.ua

²Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ досліджень нуклеофільних реакцій, відділ хімії гетероциклічних сполук, м. Київ, Україна, e-mail: lubovvakhitova@gmail.com

У статті розглядається стабільність розчину метакрезолу 0,3% у двох видах первинної упаковки за прискорених та довгострокових умов зберігання. Показано, що за результатами дослідження стабільності розчину метакрезолу 0,3% у скляних флаконах з гумовими закупорювальними засобами за прискорених умов зберігання (3 місяця) встановлено зміни за показниками якості «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення метакрезолу», які свідчать про погіршення якості розчину метакрезолу при зберіганні у флаконах. За результатами дослідження стабільності зразків трьох дослідно-промислових серій препарату у скляних ампулах за прискорених (6 місяців) і довгострокових (24 місяця) умов зберігання встановлено, що скляні ампули придатні до застосування в якості первинної упаковки для випуску препарату та забезпечення його захисту від шкідливого впливу навколишнього середовища в процесі транспортування, переміщення, складування і споживання.

Ключові слова: стабільність, первинне пакування, розчин метакрезолу.

INVESTIGATION OF PRIMARY PACKAGING INFLUENCE ON THE STABILITY OF METACRESOL SOLUTION

Andriichenko I.T.¹, Kharytonenko H.I.¹, Bessarabov V.I.¹, Kuzmina G.I.¹,
Vakhitova L.M.², Goy A.M.¹

¹Kyiv National University of Technology and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: i.andriichenko@biofarma.ua

²L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the

NAS of Ukraine, Department of Nucleophilic Reaction Research, Department of Chemistry of Heterocyclic Compounds, Kyiv, Ukraine, e-mail: lubovvakhitova@gmail.com

The stability of metacresol solution (0.3%) in two types of primary packaging under accelerated and long-term storage conditions is considered in the article. It is shown that the results of the stability study of metacresol solution (0.3%) in glass vials with rubber stoppers under accelerated storage conditions (3 months) showed changes in quality indicators "Related impurities" and "Metacresol assay", which indicate quality deterioration of the metacresol solution when stored in vials. According to the results of the stability study of samples of three drug experimental-industrial batches in glass ampoules under accelerated (6 months) and long-term (24 months) storage conditions, it was found that glass ampoules are suitable for use as primary packaging for drug production and supply, its protection from the harmful effects of the environment during transportation, movement, storage and consumption.

Keywords: stability, primary packaging, metacresol solution.

При створенні лікарських засобів особлива увага приділяється питанням первинної упаковки, від якої поряд з іншими факторами залежить якість препаратів на протязі всього терміну їх життєвого циклу. Оптимальний вибір матеріалу упаковки та її дизайну завжди був і залишається актуальним до цього часу при фармацевтичній розробці та оптимізації технологічних процесів виробництва різних лікарських форм, в тому числі парентеральних [1, 2].

В останні роки у виробництві лікарських засобів для парентерального застосування поряд з первинною упаковкою, виготовленої зі скла медичного призначення, використовуються контейнери, виготовлені з полімерних матеріалів [3]. Але в цьому випадку існує ризик погіршення якості лікарських засобів в процесі їх зберігання та застосування, що найчастіше пов'язано з несумісністю полімерного матеріалу і розчину лікарської речовини внаслідок виділення з матеріалу контейнеру або закупорювального засобу речовин, які впливають на ефективність і стабільність лікарського засобу протягом терміну зберігання та застосування.

Оскільки первинна упаковка має велике значення для забезпечення якості готового лікарського засобу, то вивчення його стабільності в контейнерах з

різних матеріалів, дозволених до застосування у фармацевтичних цілях, є ефективним практичним інструментом оптимального вибору первинного упакування.

Мета дослідження: вивчення стабільності розчину метакрезолу 0,3% у двох видах первинної упаковки за прискорених та довгострокових умов зберігання.

Матеріали і методи дослідження.

Розчин метакрезолу 0,3%, контейнери для первинного пакування розчину – скляні ампули та скляні флакони з закупорювальними засобами (гумовими пробками). Ампули, флакони та пробки для дослідження вибрано з урахуванням вимог діючої редакції ДФУ, 3.2.1 «Скляні контейнери для фармацевтичного застосування» та 3.2.9 «Гумові закупорювальні засоби з водними лікарськими засобами для парентерального застосування, для порошків і ліофілізованих порошків» [4]. Дослідження сумісності первинного пакування з розчином метакрезолу 0,3% виконано шляхом вивчення стабільності трьох дослідно-промислових серій з первинним пакуванням у флакони з кришками та трьох дослідно-промислових серій з первинним пакуванням у ампули. Стабільність розчину метакрезолу досліджено згідно діючої нормативної документації [5]. Визначення вмісту метакрезолу в досліджуваних зразках проведено методом високоефективної рідинної хроматографії згідно ДФУ, 2.2.29.

Результати дослідження.

Результати дослідження стабільності розчину метакрезолу 0,3% у флаконах з пробками від трьох виробників за прискорених умов зберігання (3 місяця, температура $40\pm 2^{\circ}\text{C}$, відносна вологість повітря $75\pm 5\%$) наведено в таблиці 1.

Відповідно до отриманих даних, наведених в таблиці 1, за прискорених умов зберігання в звичайному положенні флакону протягом 3-х місяців розчин

метакрезолу 0,3% не зазнав значних змін за показниками якості «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення метакрезолу» і відповідає вимогам проекту методів контролю якості (МКЯ) на «Розчин метакрезолу 0,3%» (в тому числі за показниками якості «Опис», «Автентичність», «Прозорість», «Кольоровість», «Стерильність»).

Таблиця 1. Результати дослідження стабільності розчину метакрезолу 0,3% у флаконах з пробкою за прискорених умов зберігання.

Виробник пробки, положення флакону		Показник якості			
		Супровідні домішки Вміст <i>o</i> -крезолу і <i>p</i> -крезолу окремо: - не більше 0,8%. Вміст будь-якої іншої домішки: - не більше 0,2%. Сума домішок: не більше 1,2%.		Кількісне визначення метакрезолу, мг/мл Від 2,7 мг до 3,3 мг в 1 мл препарату	
		Вихідні дані	3 місяці	Вихідні дані	3 місяці
Виробник 1	У звичайному положенні	<i>p</i> -крезол – 0,05% сума домішок – 0,05%	<i>o</i> -крезол – 0,07% <i>p</i> -крезол – 0,20% сума домішок – 0,27%	3,26	3,19
	У перевернутому положенні	<i>p</i> -крезол – 0,05% сума домішок – 0,05%	<i>o</i> -крезол – 0,25% <i>p</i> -крезол – 0,31% сума домішок – 0,56%	3,26	2,88
Виробник 2	У звичайному положенні	<i>p</i> -крезол – 0,05% сума домішок – 0,05%	<i>o</i> -крезол – 0,06% <i>p</i> -крезол – 0,22% сума домішок – 0,28%	3,26	3,15
	У перевернутому положенні	<i>p</i> -крезол – 0,05% сума домішок – 0,05%	<i>o</i> -крезол – 0,18% <i>p</i> -крезол – 0,29% сума домішок – 0,47%	3,26	3,01
Виробник 3	У звичайному положенні	<i>p</i> -крезол – 0,05% сума домішок – 0,05%	<i>o</i> -крезол – 0,09% <i>p</i> -крезол – 0,21% сума домішок – 0,30%	3,26	3,20
	У перевернутому положенні	<i>p</i> -крезол – 0,05% сума домішок – 0,05%	<i>o</i> -крезол – 0,27% <i>p</i> -крезол – 0,35% сума домішок – 0,63%	3,26	2,64

Аналіз отриманих результатів вивчення стабільності за прискорених умов зберігання розчину метакрезолу у флаконах у перевернутому положенні (табл. 1), тобто при контакті з матеріалом закупорювального засобу показав

зміни за показниками: «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення метакрезолу», які свідчать про ризик погіршення якості розчину метакрезолу при транспортуванні, якщо в якості первинної упаковки розчину використовувати флакони з гумовими пробками.

Для мінімізації ризику погіршення якості розчину метакрезолу внаслідок взаємодії діючої речовини з матеріалом пробки було запропоновано замінити флакони на ампули. Для підтвердження сумісності запропонованого первинного пакування з розчином метакрезолу 0,3% було виготовлено три дослідно-промислові серії препарату у ампулах та проведено дослідження стабільності в умовах прискореного та довгострокового зберігання. Довгострокові умови зберігання було встановлено згідно з МКЯ і проведено при температурі $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ та ненормованій вологості повітря протягом очікуваного терміну зберігання (24 місяці). Прискорені умови дослідження проведено при температурі $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ та відносній вологості $60\pm 5\%$ протягом 6 місяців. Результати дослідження стабільності препарату за прискорених умов зберігання представлено в таблиці 2, за довгострокових умов – в таблиці 3.

Таблиця 2. Результати дослідження стабільності розчину метакрезолу 0,3% у ампулах за прискорених умов зберігання.

Серія	Показник якості			
	Супровідні домішки Вміст <i>o</i> -крезолу і <i>p</i> -крезолу окремо: - не більше 0,8%. Вміст будь-якої іншої домішки: - не більше 0,2%. Сума домішок: не більше 1,2%.		Кількісне визначення метакрезолу, мг/мл Від 2,7 мг до 3,3 мг в 1 мл препарату	
	Вихідні дані	Очікуваний термін зберігання	Вихідні дані	Очікуваний термін зберігання
Серія 1	<i>o</i> -крезол – 0,05% <i>p</i> -крезол – 0,06% сума домішок – 0,11%	<i>o</i> -крезол – 0,09% <i>p</i> -крезол – 0,16% сума домішок – 0,25%	3,26	3,03
Серія 2	<i>p</i> -крезол – 0,05% сума домішок – 0,05%	<i>p</i> -крезол – 0,10% сума домішок – 0,10%	3,10	2,77
Серія 3	<i>p</i> -крезол – 0,05% сума домішок – 0,05%	<i>o</i> -крезол – 0,09% <i>p</i> -крезол – 0,17% сума домішок – 0,26%	3,17	2,93

Таблиця 3. Результати дослідження стабільності розчину метакрезолу 0,3% у ампулах за довгострокових умов зберігання.

Серія	Показник якості			
	Супровідні домішки Вміст <i>o</i> -крезолу і <i>p</i> -крезолу окремо: - не більше 0,8%. Вміст будь-якої іншої домішки: - не більше 0,2%. Сума домішок: не більше 1,2%.		Кількісне визначення метакрезолу, мг/мл Від 2,7 мг до 3,3 мг в 1 мл препарату	
	Вихідні дані	Вихідні дані	Вихідні дані	Вихідні дані
Серія 1	<i>o</i> -крезол – 0,05% <i>p</i> -крезол – 0,06% сума домішок – 0,11%	<i>o</i> -крезол – 0,10% <i>p</i> -крезол – 0,16% сума домішок – 0,26%	3,26	3,10
Серія 2	<i>p</i> -крезол – 0,05% сума домішок – 0,05%	<i>o</i> -крезол – 0,12% <i>p</i> -крезол – 0,17% сума домішок – 0,29%	3,10	2,88
Серія 3	<i>p</i> -крезол – 0,05% сума домішок – 0,05%	<i>o</i> -крезол – 0,10% <i>p</i> -крезол – 0,15% сума домішок – 0,25%	3,17	3,08

Результати дослідження стабільності розчину метакрезолу 0,3% у ампулах за прискорених умов зберігання свідчать про незначне зростання в процесі зберігання кількості супутніх домішок, вміст яких знаходиться в межах критеріїв прийнятності.

Як видно з даних зі стабільності трьох дослідно-промислових серій розчину метакрезолу 0,3%, наведених в таблицях 2 і 3, за прискорених умов зберігання при температурі $25 \pm 2^\circ\text{C}$ та вологості $60 \pm 5\%$ протягом 6 місяців та за довгострокових умов зберігання при температурі $5 \pm 3^\circ\text{C}$ та ненормованій вологості протягом 24 місяців розчин метакрезолу 0,3% у ампулах відповідає за всіма показниками якості вимогам проекту МКЯ «Розчин метакрезолу 0,3%».

Висновки.

1. За результатами дослідження стабільності розчину метакрезолу 0,3% у флаконах за прискорених умов зберігання (3 місяця) встановлено зміни за показниками якості «Супровідні домішки» та «Кількісне визначення метакрезолу», які свідчать про погіршення якості розчину метакрезолу при зберіганні у флаконах.

2. За результатами дослідження стабільності розчину метакрезолу 0,3% у ампулах за прискорених (6 місяців) і довгострокових (24 місяця) умов зберігання встановлено придатність застосування скляних ампул в якості первинної упаковки для випуску препарату та забезпечення його захисту від шкідливого впливу навколишнього середовища в процесі транспортування, переміщення, складування і споживання.

Список літератури.

1. Требования к вспомогательным веществам и упаковке как гарантия качества производства лекарственных препаратов / Дурновцева А.Е. и др. Фармация. 2019. Т. 68, № 5. С. 11-17
2. Столыпин В., Гурарий Л. Требования GMP к упаковке лекарственных средств. Часть I. *Ремедиум*. 2004. № 10. С. 89 – 92
3. Современное состояние создания жидких лекарственных средств в полимерной упаковке / В.А. Шевченко и др. *Здравоохранение Таджикистана*. 2015. № 4. С. 69-74.
4. Державна Фармакопея України: в 3 т./Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. I. – 1128 с.
5. СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності». – Київ. – МОЗ України. – 2003. – 59 с.