

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej. Wydział Farmaceutyczny.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr farm. Henryk Nerlo

Maria WIKTOROWICZ, Teresa WÓJCIK

**Badanie opakowań z tworzyw sztucznych dla niektórych
preparatów galenowych. I.**

**Исследования пластмассовых упаковок,
предназначенных для галеновых препаратов. I.**

Die Prüfung von Kunststoffbehältern für einige galenische Präparate. I.

W krajowym przemyśle farmaceutycznym znalazły zastosowanie głównie trzy tworzywa sztuczne: polietylen, polistyren i polichlorek winylu. Charakterystyczną cechą dla tworzyw polietylenowych jest bardzo dobra przejrzystość, duża wytrzymałość mechaniczna, obojętność chemiczna i niska przepuszczalność pary wodnej. Tworzywo to jest szeroko stosowane do produkcji różnego rodzaju butelek i naczyń (6). Polistyren jest to tworzywo bez zapachu i smaku, odporne na działanie kwasów, zasad i alkoholu; w porównaniu z polietylenem i polichlorkiem winylu wykazuje wyższą przepuszczalność pary wodnej (1). Z innych tworzyw sztucznych należy wymienić: 1) polichlorek winylidenu, szczególnie nadający się do wyrobu tub, 2) octan celulozy, który znalazł zastosowanie jako folia opakowaniowa leków i kosmetyków oraz 3) poliakrylany — mało stosowane do wyrobu opakowań farmaceutycznych ze względu na wysoki koszt produkcji (3).

Szwajcarska Komisja Farmakopealna (prof. dr M ü h l e m a n n) (4) opracowała projekt normy dla opakowań z tworzyw sztucznych, w tym dla naczyń służących do przechowywania roztworów iniekcyjnych. Według powyższego projektu wyciągi wodne z tworzyw sztucznych otrzymane przez ogrzewanie w temp. 110°C w autoklawie w ciągu 30 min. powinny odpowiadać następującym wymaganiom: 1) muszą być bezbarwne, bez zapachu i smaku, 2) zmiana stężenia jonów wodorowych w porównaniu z próbą kontrolną nie powinna przekraczać ± 1 jednostki wartości pH, 3) piana powstająca podczas wstrząsania 5 ml wyciągu w próbówce przez 3 min. powinna najpóźniej po upływie 2 min. całkowicie zniknąć, 4) mogą zawierać jedynie śladowe ilości amoniaku, 5) nie powinny zawierać, chlorków, siarczanów, metali ciężkich, substancji gorączkotwórczych i toksycznych, 6) zawartość substancji redukujących oznaczona w 20 ml wyciągu nie powinna być wyższa od ilości odpowiadającej zużyciu 1 ml 0,01 n roztworu KMnO_4 oraz

7) pozostałość po odparowaniu 100 ml wyciągu wodnego nie powinna dawać suchej pozostałości więcej jak 0,005 g (po uwzględnieniu wyników próby kontrolnej). Projekt wymaga także aby: a) opakowania były przezroczyste, b) pozostałość po spaleniu 1 g tworzywa, wyprażona aż do stałej wagi, nie powinna przekraczać wartości 1 mg, c) opakowania były nieprzepuszczalne dla drobnoustrojów i d) aby strata ciężaru próbek napełnionych wodą i przechowywanych w warunkach temp. 20°C i wilgotności względnej 65 % przez okres 14 dni nie była wyższa od 0,2 %. Ponadto niektórzy autorzy (3) podali jeszcze inne warunki, które muszą spełniać tworzywa sztuczne stosowane w farmacji jako materiały opakowaniowe, np. nie powinny łamać się, pękać na mrozie, powinny dać się sterylizować w autoklawie, być wytrzymałe na przechowywanie, nie wiązać żadnego ze składników zawartych w roztworze, ani też wydzielać substancji z samego roztworu.

Jak wynika z powyższego, wymagania dla tworzyw sztucznych są bardzo wysokie i stale są prowadzone na ten temat dalsze badania. Wybór tworzywa do celów farmaceutycznych muszą poprzedzać szczegółowe badania laboratoryjne w możliwie najbardziej niekorzystnych warunkach dla trwałości tych tworzyw.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Przeprowadzono badania opakowań z tworzyw sztucznych: z polistyrenu nie barwionego, z polistyrenu barwionego oraz polietylenu nie barwionego. W tym celu przygotowano wyciągi wodne, które ogrzewano w temp. 110° przez 30 min. w autoklawie, a następnie poddano je ocenie w oparciu o normę szwajcarską. Do badań użyto te wyroby z tworzyw sztucznych, które spotyka się w postaci opakowań wielu popularnych leków: a) z polistyrenu nie barwionego: pudełka po Wit. C i B₁ o śr. 4 cm, fiołki po Ataraxie, V-cylinie, Dretreomycynie i Oxytetracyynie, b) z polistyrenu barwionego: pudełka po Wit. C o śr. 5 cm, pudełka po Calcium gluconicum, fiołki po Fanodormie oraz c) wyroby z polietylenu nie barwionego — nakrętki fiolek polistyrenowych.

Opis badań

Przygotowanie wyciągów wodnych

Tworzywa rozdrobniono na kawałki wielkości około 3 cm². Skrawki te umieszczono w kolbach i dwukrotnie dokładnie wytrząsano ze 100 ml wody destylowanej w celu oczyszczenia od zanieczyszczeń mechanicznych. Następnie przeniesiono do kolb Erlenmeyera o pojemności 500 ml i dodano po 200 ml wody destylowanej. Kolby zamknięto korkiem z waty owiniętym w gazę i wyjałowiono w autoklawie w temp. 110°C przez 30 min. W autoklawie umieszczono również kolbę Erlenmeyera firmy Jena ze szkła neutralnego z wodą destylowaną, która służyła do dalszych badań jako próba kontrolna. Otrzymane wyciągi wodne: z polistyrenu nie barwionego, polistyrenu barwionego i polietylenu poddano następującym badaniom:

Badanie organoleptyczne

Oziębione wodne wyciągi były bezbarwne, bez zapachu i smaku.

Badanie na obecność substancji powierzchniowo czynnych

Przeprowadzono tzw. próbę piany: 5 ml wyciągu wodnego mocno wytrząsano w probówce przez 3 min., po czym notowano czas znikania piany. Czas ten utrzymywał się w granicach normy.

Oznaczanie wartości pH

pH wyciągów wodnych określono za pomocą pehametru lampowego typ LBS-3A. Do badania użyto 20 ml wyciągu z dodatkiem 1 ml 0,1 % roztworu chlorku sodu. Wartości pH dla poszczególnych wyrobów wynosiły: dla naczyń z polistyrenu barwionego — $\text{pH} = 6,00$, a nie barwionego — $\text{pH} = 5,90$, zaś dla wyrobów z polietylenu — $\text{pH} = 6,10$. W porównaniu ze ślepą próbą (woda destylowana z naczyń szklanych) $\text{pH} = 5,8$, pH badanych wyciągów zmieniło się w granicach normy.

Badanie na obecność amoniaku

Do badania użyto 5 ml wyciągu wodnego + 5 ml rozcieńczonego wodorotlenku sodowego + 1 ml roztworu jodobromku rtęciowo-potasowego przygotowanego w następujący sposób: 1 g jodku rtęciowego i 5 g bromku potasu rozpuszczono w 50 ml wody. Roztwór ten przesączono do kolby miarowej na 100 ml i uzupełniono wodą destylowaną do kreski. Po 1 min. nie wystąpiło silniejsze zabarwienie jak w próbie porównawczej, którą wykonano w następujący sposób: 2 krople roztworu porównawczego amoniaku (31,4 mg chlorku amonowego w 1 l wody) zmieszano z 5 ml wody destylowanej i dodano 5 ml rozcieńczonego wodorotlenku sodu oraz 1 ml roztworu jodobromku rtęciowo-potasowego.

Badanie na obecność chlorków

10 ml wyciągu uzupełniono wodą do 13 ml, dodano 1 ml rozcieńczonego kwasu azotowego i 3 krople azotanu srebra po czym mocno wstrząsano przez 10 sek. Wynik próby obserwowano po 3 min. i porównano ze ślepą próbą: 1 kropla roztworu porównawczego chlorku potasu (52 mg chlorku potasu w 1 l wody) + 13 ml wody destylowanej + 1 ml rozcieńczonego kwasu azotowego + 3 krople roztworu azotanu srebra. Badane roztwory nie wykazywały opalescencji.

Oznaczanie siarczanów

10 ml wyciągu wodnego uzupełniono do 13 ml wodą destylowaną. Dodano 2 krople roztworu porównawczego siarczanu potasu (90 mg siarczanu potasu w 1 l 25 % etanolu), 1 ml roztworu chlorku baru i 1 ml rozcieńczonego kwasu solnego, następnie mieszano przez $\frac{1}{2}$ min. i porównano ze ślepą próbą, którą wykonano biorąc: 2 krople roztworu porównawczego siarczanu potasu, 1 ml roztworu chlorku baru (24,4 g chlorku baru w 100 ml wody), 1 ml rozcieńczonego kwasu solnego i 13 ml wody destylowanej. Po 5 min. badane roztwory wykazały bardzo słabe zmętnienie — próba więc była ujemna.

Oznaczanie metali ciężkich

Do 5 ml wyciągu dodano 0,5 g chlorku amonu, 2 krople rozcieńczonego amoniaku i 10 ml wody destylowanej. Otrzymany roztwór przefiltrowano i zmieszano z 1 kroplą siarczynu sodu. Badane roztwory nie wykazały po upływie 2 min. żadnego zmętnienia. Wynik ten był identyczny z następującą próbą kontrolną: 0,5 g chlorku amonu rozpuszczono w 9,5 ml wody destylowanej i zmieszano z 2 kroplami rozcieńczonego amoniaku. Roztwór ten z kolei mocno wymieszano z 1 kroplą roztworu siarczynu sodu; zmętnienia nie stwierdzono.

Oznaczanie substancji redukujących

Do 20 ml wyciągu wodnego dodano 20 ml 0,01 n roztworu KMnO_4 i 1 ml rozc. 10% roztworu kwasu siarkowego oraz ogrzewano przez 3 min. od chwili zagotowania. Po ogrzaniu natychmiast ostudzono do temp. pokojowej i dodano 0,1 g jodku potasu oraz 5 kropli roztworu skrobi. Następnie miareczkowano 0,01 n roztworem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Ilości ml zużytego KMnO_4 (nie związanego przez $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) wynosiły: dla naczyń z polistyrenu nie barwionego — 0,22 ml, dla barwionego — 0,57 ml, zaś dla wyrobów z polietylenu 0,19 ml, czyli nie przekraczały dopuszczalnej normy, tj. 1 ml 0,01 n KMnO_4 .

Oznaczanie suchej pozostałości

W badanych wyciągach wodnych z tworzyw sztucznych oznaczono suchą pozostałość. Pozostałość ta po odparowaniu 100 ml odpowiedniego wyciągu wynosiła: dla naczyń z polistyrenu nie barwionego — 0,001 g, dla barwionego — 0,002 g, a dla wyrobów z polietylenu — 0,002 g. Wyniki odpowiadają normie, ponieważ nie przekraczają wartości 5 mg.

Oznaczanie pozostałości po spaleniu tworzywa

1 g określonego tworzywa sztucznego spopielono w tyglu i następnie wyprażono do stałego ciężaru. Stwierdzono, że pozostałość nie przekroczyła granicy normy (dla polistyrenu barwionego i nie barwionego wynosiła 1 mg, dla polietylenu 0,9 mg).

Ocena przepuszczalności tworzyw dla pary wodnej

Napełnione wodą destylowaną naczynia z polistyrenu barwionego i nie barwionego po właściwym zamknięciu przechowywano przez 14 dni w temp. pokojowej w eksykatorze nad 34 % roztworem wodnym kwasu siarkowego (65 % wilgotności względnej). Naczynia zważono przed i po próbie, a wyniki wyrażono jako % utraty ciężaru w stosunku do wagi wyjściowej. Strata na ciężarze wynosiła dla: naczyń z polistyrenu nie barwionego — 0,1 %, barwionego — 0,15 %.

Wnioski

1. Wyniki wszystkich prób dla niektórych tworzyw sztucznych stosowanych jako opakowania leków mieszczą się w granicach projektu normy szwajcarskiej (4).

2. Na podstawie przeprowadzonych badań należy stwierdzić, że wyroby z polistyrenu i polietylenu nadają się do przechowywania preparatów farmaceutycznych takich, jak: tabletki, drażetki itp. Przydatność opakowań z wyżej wymienionych tworzyw do przechowywania roztworów iniekcyjnych można będzie stwierdzić po przeprowadzeniu dalszych badań: a) na przepuszczalność dla drobnoustrojów, b) apyrogenność i c) toksyczność. Badania te są w toku, a wyniki przedstawione zostaną w II części pracy.

PIŚMIENICTWO

1. Bednarska J.: Farm. Pol., 15, 138, 1959.
2. Homrowski S., Kubica J.: Act Pol. Pharm. 19, 537, 1962.
3. Homrowski S.: Farm. Pol. 16, 254, 1960.
4. Mühlemann H.: Schweiz. Apoth. Ztg. 99, 239, 1961.
5. Manufact. Chemist. 31, nr 7, 284 (1960), referowała Rytłłowa Z. w Biul. Inform. I. F. 8, 691, 1960.
6. Rassbach H.: Pharm. Ind. 25 644—649, 1963.

РЕЗЮМЕ

Были исследованы фармацевтические упаковки из пластмасс: полиэтилена и полистирена, приготовлены водные вытяжки в условиях высокой температуры в автоклаве. Полученные вытяжки ис-

следованы органолептически, определено присутствие поверхностно активных веществ: аммония, хлорида, сернокислой соли, металлов. Определено также наличие рН, количество редуцирующих субстанций, сухой остаток и проницаемость субстанции водяных паров.

Полученные результаты соответствуют швейцарской норме.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden drei Prüfungen von Kunststoffbehältern (aus Polystyrol und Polyäthylen) durchgeführt. Man bereitete die wässrigen Auszüge im Autoklav in erhöhter Temperatur vor. Die erhaltenen Auszüge wurden der Sinnenprüfung und der Schaumprobe untergeworfen und dann prüfte man die Anwesenheit von Ammonium, Chlorid, Sulfat, Schwermetallen; bestimmte das pH, die Anzahl von reduzierenden Substanzen, den Verdampfungsrückstand und die Dampfdurchlässigkeit. Die Ausfälle sind in den Grenzen der schweizerischen Norm enthalten.

Pracę otrzymano 10 IV 1964.