

На правах рукописи

Сабиржан Рушана Равиловна

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОМЫШЛЕННОГО
ПРОИЗВОДСТВА РАСТВОРОВ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫХ
В УСЛОВИЯХ АПТЕК**

14.04.01 – Технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Пермь – 2013

Диссертационная работа выполнена на кафедре фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель: Доктор фармацевтических наук, профессор
Егорова Светлана Николаевна
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Официальные оппоненты: **Гаврилов Андрей Станиславович**, доктор фармацевтических наук, профессор, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, профессор кафедры фармации
Чугунова Мария Петровна, кандидат фармацевтических наук, ЗАО «Медисорб», г.Пермь, начальник технологической лаборатории

Ведущая организация: Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «14» января 2014 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России по адресу: г. Пермь, ул. Крупской, 46.

Дата размещения объявления о защите диссертации на сайте Министерства образования и науки Российской Федерации

[http:// www.mon.gov.ru](http://www.mon.gov.ru) «11» ноября 2013 г. и на сайте ПГФА <http://www.pfa.ru> « » ноября 2013 г.

Автореферат разослан « » _____ 2013 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 08.068.01
канд. фарм. н.



Н.В. Слепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Современный период развития отечественной фармации характеризуется сокращением количества производственных аптек. Так, в Республике Татарстан в 2010 году функционировало 54 производственных аптек, в 2011 году – 52, в 2012 году – 46. В связи с указанным возникает проблема обеспечения медицинских организаций и населения лекарственными средствами (ЛС) аптечного изготовления, не имеющими промышленных аналогов.

Современный ассортимент ЛС аптечного изготовления исследован в работах Е.П.Гладуновой и М.Р.Дударенковой (2011), И.Н.Тюренкова и Е.А.Пономаревой (2011), Н.О.Карабинцевой, И.А.Джупаровой и Т.А.Лебедевой (2012). Авторами установлено, что в ассортименте производственных аптек в настоящее время лидирующие позиции занимают жидкие лекарственные формы, в т.ч. растворы для аппаратной терапии и стерильные растворы для наружного применения. Однако в указанных работах не приведены рекомендации по переводу прописей современных аптек в промышленное производство.

В исследовании А.В.Солониной и Р.И.Ягудиной (2012) отмечается, что, несмотря на то, что в соответствии с требованиями Федерального Закона Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 года № 61–ФЗ из рецептуры производственных аптек исключены инфузионные и инъекционные растворы в фасовке, аналогичной выпускаемой промышленными предприятиями, номенклатура инфузионных растворов, изготавливаемых в больничных аптеках, дублирует готовые лекарственные средства (растворы натрия хлорида 0,9%, глюкозы 5% и др.); это обусловлено, в частности, отсутствием необходимой фасовки промышленного производства.

Решение вопросов перевода часто повторяющихся прописей растворов, изготавливаемых в аптеках, в промышленное производство позволит обеспечить потребность медицинских организаций в ЛС, востребованных здравоохранением, но не имеющих промышленных аналогов, гарантировать соответствие условий их производства и контроля качества современным стандартам и увеличить срок годности ЛС, что является актуальной проблемой фармации.

Цель исследования: разработка промышленной технологии получения растворов по часто повторяющимся прописям аптечного изготовления.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. Провести анализ современной номенклатуры лекарственных форм, изготавливаемых в производственных аптеках для нужд медицинских организаций, и определить возможности перевода часто повторяющихся прописей растворов в промышленное производство.

2. Разработать технологию промышленного производства, обосновать нормы качества и сроки годности растворов для лекарственного электрофореза.

3. Разработать технологию промышленного производства, нормы качества и определить срок годности раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения.

4. Разработать технологию получения инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в полипропиленовых контейнерах объемом от 50 мл до 1000 мл, обосновать сроки годности.

Личное участие автора. Данные, приведенные в диссертации, получены при непосредственном участии автора на всех этапах планирования и проведения экспериментальных исследований, статистической обработки полученных результатов, внедрения их в производство и написании публикаций.

Контроль качества лекарственных субстанций проводили на базе ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора (Казанский филиал) и ОАО «Татхимфармпрепараты». Модифицированную конструкцию контейнера полипропиленового разрабатывали совместно с начальником исследовательского отдела ООО «Татполифарм» Р.А.Сабиржаном; токсикологические характеристики контейнеров изучали на базе Испытательного лабораторного центра ФГУ НИИ Физико-химической медицины Росздрава; стабильность инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% изучали совместно с ООО «Конфарм» (г.Москва). Исследование технологических свойств субстанций проводилось совместно с доцентом кафедры фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России к.фармац.н. Н.В.Воробьевой. Испытания по оценке стабильности растворов для электрофореза проводили на базе ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора (Казанский филиал). Методику количественного определения натрия хлорида в растворе 10% стерильном для наружного применения кулонометрическим титрованием в сочетании с ионообменной хроматографией разрабатывали совместно с доцентом кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России к.х.н. С.Г.Абдуллиной и провизором О.А.Лира.

Научная новизна работы:

1. На основании анализа современной номенклатуры ЛС, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций, выявлены составы лекарственных форм, перспективные для перевода в промышленное производство.
2. Предложено новое решение технологии получения растворов для лекарственного электрофореза: промышленный выпуск порошков для приготовления растворов для электрофореза во флаконах стеклянных в комплекте с флаконами воды стерильной очищенной; разработаны их состав, технология и нормы качества. Экспериментально установлены сроки годности растворов для лекарственного электрофореза, получаемых из «сухих концентратов».

3. Экспериментально обоснованы возможность промышленного производства и нормы качества раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения во флаконах стеклянных.

4. Разработана методика количественного определения натрия хлорида в растворе 10% стерильном для наружного применения кулонометрическим титрованием в сочетании с ионообменной хроматографией. Относительное стандартное отклонение не превышает 0,02.

5. Разработана модификация контейнера для инфузионных растворов, отличающаяся тем, что корпус контейнера выполнен из полипропилена, и в него введен канал для вакуумирования и заполнения инфузионным раствором; внутренняя полость емкости предусматривает основание для пробки; горловина контейнера выполнена совместно с внутренней полостью емкости и расположена в центре нижней части корпуса. Конструкция является экономичной, обеспечивает возможность укупорки контейнера без переходников, при этом инфузионный раствор не контактирует с материалом укупорки.

Практическая значимость работы:

Разработаны состав, нормы качества и технология производства лекарственных препаратов:

- «Калия йодид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г» (ЛР 00480750-080-2013), «Кислота аскорбиновая, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г» (ЛР 00480750-081-2013), «Натрия бромид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г» (ЛР 00480750-085-2013), «Новокаина гидрохлорид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 4 г (10 г)» (ЛР 00480750-088-2013), «Цинка сульфат, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 6 г» (ЛР 00480750-092-2013), «Меди сульфат, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 2 г» (ЛР 00480750-084-2013) (акт внедрения ОАО «Татхимфармпрепараты» от 17 января 2013 г.),

- «Натрия хлорид, раствор для наружного применения 10% стерильный во флаконах стеклянных» (ЛР 00480750-089-2013, акт внедрения ОАО «Татхимфармпрепараты» от 22 января 2013 г.),

- «Глюкоза, раствор 5% для инфузий в контейнерах полипропиленовых с портом» (ЛР 1648016813-001-12, акт внедрения ООО «Татполифарм» от 24 января 2013 г.),

- «Натрия хлорид, раствор 0,9% для инфузий в контейнерах полипропиленовых с портом» (ЛР 1648016813-002-12, акт внедрения ООО «Татполифарм» от 25 января 2013 г.).

Разработаны ТУ «Контейнер полипропиленовый для внутривенного раствора» № 9444-001-77185702-2012 (акт внедрения ООО «Татполифарм» от 1 февраля 2013 г.).

Учебно-методическое пособие «Технология растворов для лекарственного электрофореза» для слушателей дополнительного профессионального образования используется в учебном процессе на кафедре фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России (акт внедрения от 28.12.2012 г.), на кафедре фармацевтической технологии с курсом биотехнологии Омской государственной медицинской академии (акт внедрения от 15.01.2013 г.), на кафедре фармацевтической и токсикологической химии и на кафедре фармацевтической технологии Кемеровской государственной медицинской академии (акт внедрения от 01.02.2013 г.).

Апробация работы: Основные положения и результаты работы были доложены на II ежегодной конференции с международным участием «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2009), XIV и XVI Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2009, 2011), Всероссийской научной школе «Биоматериалы и нанобиоматериалы: Актуальные проблемы и вопросы безопасности» (Казань, 2012), 2 Международной научно-практической конференции «Современная наука: тенденции развития» (Краснодар, 2012), II молодежной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Санкт-Петербург, 2012), III научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения фармацевтической технологии» (Украина, Харьков, 2012), Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы фармации и фармацевтического образования в России» (Чебоксары, 2013), производственных совещаниях ОАО «Татхимфармпрепараты» (2012-2013 г.г.) и ООО «Татполифарм» (2007-2013 г.г.).

Публикации: по материалам диссертации опубликовано 12 работ, в т.ч. 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК, и 1 учебно-методическое пособие. Получено решение о выдаче патента на полезную модель по заявке «Контейнер для инфузионных растворов и/ или крови» №2013115966/15 (023702).

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук: Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ государственной регистрации темы 0120.0 803106) и планами разработки и освоения новых препаратов на ООО «Татполифарм», ОАО «Татхимфармпрепараты».

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты исследования современного рынка лекарственных препаратов, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций.
2. Технология производства, нормы качества и сроки годности лекарственных средств – порошков для приготовления растворов для лекарственного электрофореза калия йодида 5 %, кислоты аскорбиновой 5 %, натрия бромида 5 %, новокаина 2% и 5 %, меди сульфата 1 %, цинка сульфата 3 %.
3. Технология производства, нормы качества и сроки годности лекарственного средства «Натрия хлорид, раствор 10% стерильный для наружного применения» во флаконах стеклянных.

4. Технология производства и сроки годности инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в полипропиленовых контейнерах 50 мл – 250 мл и 100 мл - 1000 мл.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 10 рисунками; состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методик исследования, 4 глав экспериментальных исследований, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 181 источник, из 37 - зарубежных авторов; приложений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 7, 8 паспорта специальности – технология получения лекарств.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1 «Применение растворов аптечного изготовления в современной медицине (на примере растворов для лекарственного электрофореза и 10%-ного гипертонического раствора натрия хлорида), направления совершенствования их технологии и упаковки» содержит анализ отечественной и зарубежной литературы. Рассмотрена история проблемы стандартизации часто повторяющихся рациональных прописей лекарств аптечного изготовления для промышленного производства в отечественной фармации. Показано широкое использование электрофореза лекарственных веществ в современной медицине. Приведены литературные данные по применению гипертонических растворов натрия хлорида, и обоснована востребованность практическим здравоохранением 10%-ного стерильного раствора натрия хлорида для наружного применения. Показана перспективность полипропиленовой упаковки в производстве инфузионных растворов и рассмотрены направления ее совершенствования.

Глава 2 посвящена описанию **объектов и методов исследования.** При проведении исследований использовались субстанции и вспомогательные вещества, соответствовавшие по качественным показателям и количественному содержанию требованиям НД: глюкоза НД 42-12005-8, калия йодид ЛС-002479-160311, кислота аскорбиновая ФС 42018-07, меди сульфат ГФ Х, ст. 191, натрия бромид ГФ Х, ст. 425, натрия хлорид ЛСР-007720/09-011009, прокаина гидрохлорид ФС 42-0265-07; цинка сульфат ЛСР- 000630/10-030210. Контроль качества лекарственных субстанций и порошков для приготовления растворов для электрофореза проводился по методикам и на оборудовании согласно требованиям НД производителей. Технологические свойства порошков определяли по сыпучести и насыпной массе при свободной засыпке. Химико-токсикологические свойства контейнеров полипропиленовых для инфузионных растворов изучали согласно ГОСТ Р 50855-96 «Контейнеры для крови и ее компонентов. Требования химической и биоло-

гической безопасности и методы испытаний», ГОСТ Р 51148-98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность», ГН 2.3.3972-00 «ПДК химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами». Определение содержания тяжелых металлов проводили атомно-абсорбционным методом. Острую токсичности вытяжки из контейнера изучали на беспородных белых мышах-самцах массой 18-25 г по 8 животных в опытной и контрольной группах; раздражающее действие на кожу - на 16 белых крысах при ежедневном в течение 7 дней нанесении 1 мл вытяжки из контейнера или воды (контроль) на участок 2x2 см выстриженного бока, раздражающее действие на слизистую глаза - на 3 кроликах, которым в один глаз вносили вытяжку ежедневно в течение 5 дней по 1-2 капли. Гемолитическую активность вытяжки оценивали фотоэлектроколориметрически. Определение пирогенности вытяжки из контейнера проводили на кроликах согласно ОФС 42-0061-07. Определение формальдегида в вытяжках из контейнера проводили методом тонкослойной хроматографии согласно МР 1849-78 «Методические рекомендации по определению формальдегида в водных вытяжках и модельных средах». Индекс токсичности вытяжки контейнера определяли экспресс-методом согласно МУ 1.1.037-95 «Биотестирование продукции из полимерных и других материалов» с применением клеточного тест-объекта – спермы крупного рогатого скота, замороженной в парах жидкого азота. Для количественного анализа субстанций в растворах для лекарственного электрофореза использовали методики аптечного экспресс-анализа (Н.П.Максютин и др., 1984). Количественное содержание натрия хлорида в растворах определяли аргентометрически по ФС 42-894-74 «Раствор натрия хлорида 10% для инъекций» и ГФ X, с. 442. Количественное содержание глюкозы в растворе 5% для инъекций определяли рефрактометрически по ГФ X, с. 336 и поляриметрически по ГФ XI, т.1, с.30. Сроки годности лекарственных средств устанавливали в условиях естественного хранения по отраслевому стандарту ОСТ 42-2-72 «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности» в упаковке, предусмотренной проектами соответствующих ФСП.

Глава 3. Исследование современной номенклатуры лекарственных препаратов, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций

Проведен анализ современной номенклатуры лекарственных форм, изготавливаемых в производственных аптеках для нужд медицинских организаций. Объектами исследования являлись данные по закупкам ЛС, размещенные в сети Интернет по состоянию на 2010 - 2012 г.г. Исследование проводили методом контент-анализа в поисковой системе Яндекс по ключевым словам: «аптечное изготовление для нужд ЛПУ», «поставка экстемпоральных», «закуп экстемпоральных». Установлено, что количество используемых лекарственных субстанций уменьшилось после выхода Федерального закона

№61 «Об обращении лекарственных средств» с 73 (2010 г.) до 46 (2011-2012 гг.). Рецептура производственных аптек представлена преимущественно прописями лекарственных форм, не имеющими промышленных аналогов, среди которых преобладают водные растворы. Структура ассортимента ЛС аптечного изготовления по видам лекарственных форм представлена на рис.1.

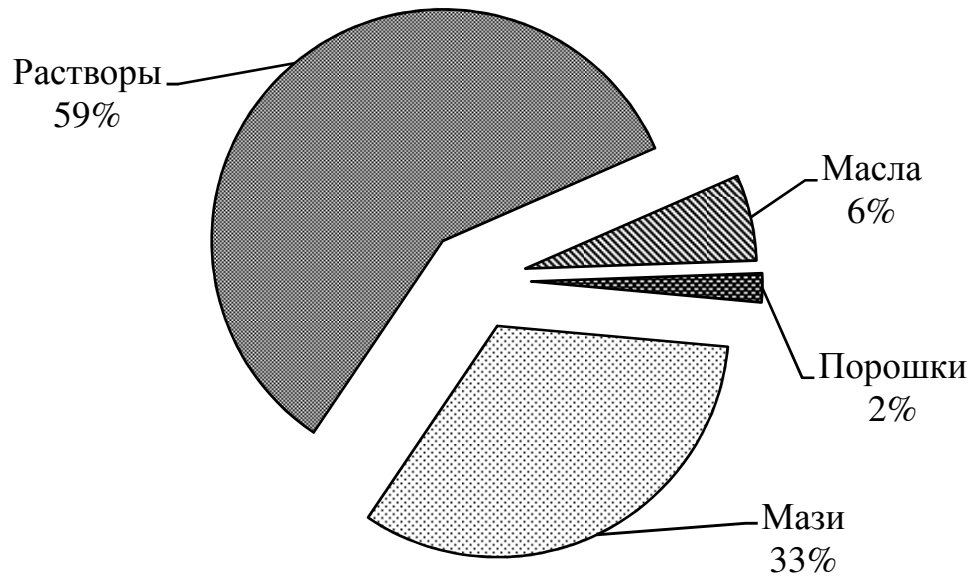


Рис.1. Структура ассортимента ЛС экстенпорального изготовления для медицинских организаций по видам лекарственных форм (2011-2012 гг.).

Обоснована целесообразность разработки промышленной технологии получения растворов для лекарственного электрофореза, гипертонического (10%) раствора натрия хлорида для наружного применения и уменьшения объема фасовки инфузионных растворов промышленного производства для педиатрической практики.

Глава 4. Исследования по переводу растворов для лекарственного электрофореза аптечного изготовления в промышленное производство

Особенностью технологии получения растворов для электрофореза является то, что они должны содержать только подлежащие введению субстанции: вспомогательные вещества, обладающие тем же зарядом, что и лекарственные, препятствуют их проникновению в ткани и снижают терапевтическую эффективность метода; это препятствует стабилизации, стерилизации и промышленному производству распространенных прописей растворов калия йодида 5%, кислоты аскорбиновой 5%, натрия бромиды 5%, новокаина 2% и 5%, меди сульфата 1%, цинка сульфата 3%. Предложен промышленный выпуск «сухих концентратов» - порошков во флаконах, предназначенных для приготовления растворов для лекарственного электрофореза путем добавления воды очищенной. Показатели сыпучести и насыпной массы лекарственных субстанций свидетельствуют о возможности фасовки порошков без дополнительного введения вспомогательных веществ (таблица 1).

Таблица 1. Технологические характеристики лекарственных субстанций порошков для приготовления растворов для электрофореза

Наименование Субстанции	Насыпная масса кг/м ³	Сыпучесть кг/сек · 10 ⁻³
1. Калия йодид	1294,00 ± 53,89	21,00 ± 1,13
2. Кислота аскорбиновая	910,00 ± 35,33	25,50 ± 2,15
3. Натрия бромид	1370,00 ± 31,50	23,30 ± 3,27
4. Прокаина гидрохлорид	754,60 ± 9,60	11,67 ± 1,13
5. Меди сульфат	810,00 ± 36,31	20,50 ± 2,15
6. Цинка сульфат	1108,00 ± 13,07	17,30 ± 1,63

Технологическая схема производства порошков для приготовления растворов для лекарственного электрофореза представлена на рисунке 2.

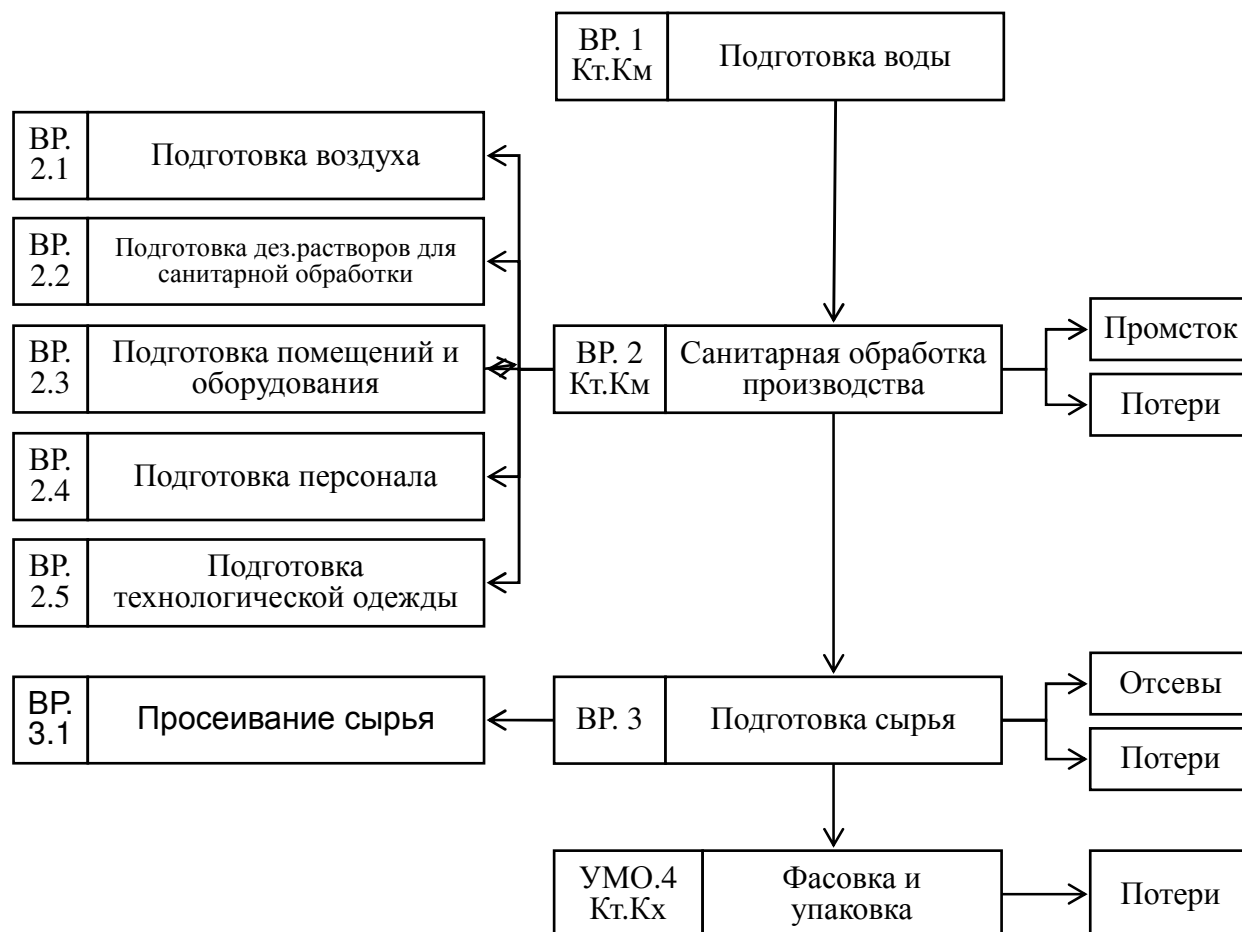


Рис.2. Технологическая схема производства порошков для приготовления растворов для электрофореза

Высокая растворимость лекарственных субстанций обуславливает возможность фасовки субстанций во флаконы без предварительного измельчения (таблица 2).

Таблица 2. Время растворения порошков для приготовления растворов для лекарственного электрофореза

Наименование раствора	Растворимость лекарственной субстанции в воде	Время растворения порошка, сек
1. Раствор калия йодида 5%	очень легко растворим	4,00 ± 0,66
2. Раствор кислоты аскорбиновой 5 %	легко растворим	120,00 ± 6,53
3. Раствор меди сульфата 1%	легко растворим	60,00 ± 1,13
4. Раствор натрия бромиды 5%	легко растворим	6,00 ± 1,13
5. Раствор новокаина 5%	очень легко растворим	19,00 ± 0,66
6. Раствор цинка сульфата 3%	очень легко растворим	180,00 ± 17,28

В качестве тары для порошков для приготовления растворов для электрофореза предложены флаконы стеклянные вместимостью 250 мл по ГОСТ 10782-85, укупоренные пробками из резины и обжатые алюминиевыми колпачками по ГОСТ Р 51314-99, которые имеют преимущества перед такими видами упаковки порошков, как саше и пластиковые пеналы:

- порошок для приготовления раствора не перемещается из флакона в другую тару, что исключает его потери, раствор приготавливается разведением содержимого флакона водой очищенной. Флакон, содержащий 200 мл воды очищенной стерильной, входит в комплект поставки;
- флакон с порошком для приготовления раствора для электрофореза оформлен этикеткой с указанием наименования ЛС и срока годности раствора, что исключает ошибки медицинского персонала при использовании раствора;
- этикетка дополнительно содержит свободное поле для указания медицинским персоналом следующей информации:
 - дата приготовления раствора,
 - приготовил (подпись);
- укупорка флаконов с порошками для приготовления растворов для электрофореза «под обкатку» обеспечивает контроль «первого вскрытия».

Разработаны нормы качества лекарственных средств - порошков для приготовления растворов для электрофореза во флаконах стеклянных: «Калия йодид, порошок 10 г», «Кислота аскорбиновая, порошок 10 г», «Меди сульфат, порошок 2 г», «Натрия бромид, порошок 10 г», «Новокаин, порошок 4 г (10 г)», «Цинка сульфат, порошок 6 г»; в спецификацию на соответствующие лекарственные субстанции дополнительно введены показатели: содержание активного вещества во флаконе, время растворения, микробиологическая чистота (в качестве примера в таблице 3 приведена спецификация на ЛС «Новокаина гидрохлорид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 4 г (10 г)»):

Таблица 3. Спецификация. Новокаина гидрохлорид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 4 г (10 г)

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
Описание	Визуальный	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы
Растворимость	ГФ XII, ч. 1, с.92	Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96%, мало растворим в хлороформе
Подлинность	ИК- спектроскопия	ИК- спектр субстанции в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру СО новокаина гидрохлорида
	Качественная реакция с калия перманганатом	Фиолетовая окраска раствора должна изменяться на желтоватую
	Качественная реакция на хлориды	Соответствует
	Качественная реакция на первичные ароматические амины	Образование оранжево- красного окрашивания, переходящее в вишнево- красное
Температура Плавления	ГФ XII, ч.1, с. 29	От 154 °С до 158 °С
Прозрачность Раствора	ГФ XII, ч.1, с. 98	Раствор 2,5 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с этанолом В9
Цветность Раствора	ГФ XII, ч.1, с. 93	Раствор 2,5 г субстанции в 50 мл воды должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9
pH	ГФ XII, ч.1, с. 89	От 6,0 до 7,5 (1% раствор)
Посторонние Примеси	ТСХ	Любой единичной примеси не более 0,05%
Потеря массы при высушивании	ГФ XII, ч.1, с. 604	Не более 0,5%
Сульфатная зола	ГФ XII ч.1, с. 115	Не более 0,1%
Тяжелые металлы	ГФ XII, ч.1, с.121	Не более 0,001%
Количественное определение	Титриметрический (нитритометрия)	От 99,0 до 101,0% в пересчете на сухое вещество
Микробиологическая чистота	ГФ XII, ч.1, с.160	Категория 2 (для применения наружно)
Содержание активного вещества во флаконе	ГФ XI, ч.2, с.150	Не менее 97% и не более 103% от количества граммов, указанных на этикетке
Время растворения	Визуально	Содержимое флакона должно раствориться без остатка в 200 мл воды очищенной температуры 20 0С в течение 5 минут
Упаковка	По 4 г (10 г) во флакон стеклянный	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

Для обоснования сроков годности растворов для электрофореза, приготовленных добавлением 200 мл воды стерильной очищенной к порошкам во флаконах стеклянных, проведено определение массы навески лекарственных веществ в полученных растворах в процессе хранения в течение 10 суток в защищенном от света месте при комнатной температуре. Количественное содержание лекарственных веществ находилось в пределах норм допустимых отклонений, регламентированных для растворов аптечного изготовления; микробиологическая чистота изученных растворов соответствовала требованиям ГФ XII, ч.1, с.160, категория 2. Обоснован срок годности растворов для электрофореза,готавливаемых растворением порошков во флаконе стеклянном – 7 суток:

- предлагаемый срок хранения составляет 2/3 от подтвержденного экспериментально и регламентированного для растворов для электрофореза аптечного изготовления,
- приготовление растворов для электрофореза 1 раз в неделю удобно для персонала физиотерапевтического кабинета и облегчает контроль за соблюдением сроков годности растворов (согласно графику).

Глава 5. Разработка технологии получения и стандартизация раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения

Изучение современной номенклатуры лекарственных препаратов, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций, показало широкое использование в стационарах стерильных гипертонических растворов натрия хлорида 10%-ной концентрации аптечного изготовления, не производящихся в настоящее время промышленными предприятиями.

Для производства раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения является приемлемой общепринятая технологическая схема получения стерильных растворов, используемая в производстве ОАО «Татхимфармпрепараты» на участке глазных капель (рис.3).

Основным отличием данной технологической схемы от технологии производства инфузионных растворов натрия хлорида является отсутствие критической и энергозатратной стадии термической депирогенизации порошка натрия хлорида, поскольку требование апиrogenности не предъявляется к стерильным растворам для наружного применения.

Изучена возможность количественного определения натрия хлорида в 10% растворе методом гальваностатической кулонометрии в сочетании с ионообменной хроматографией.

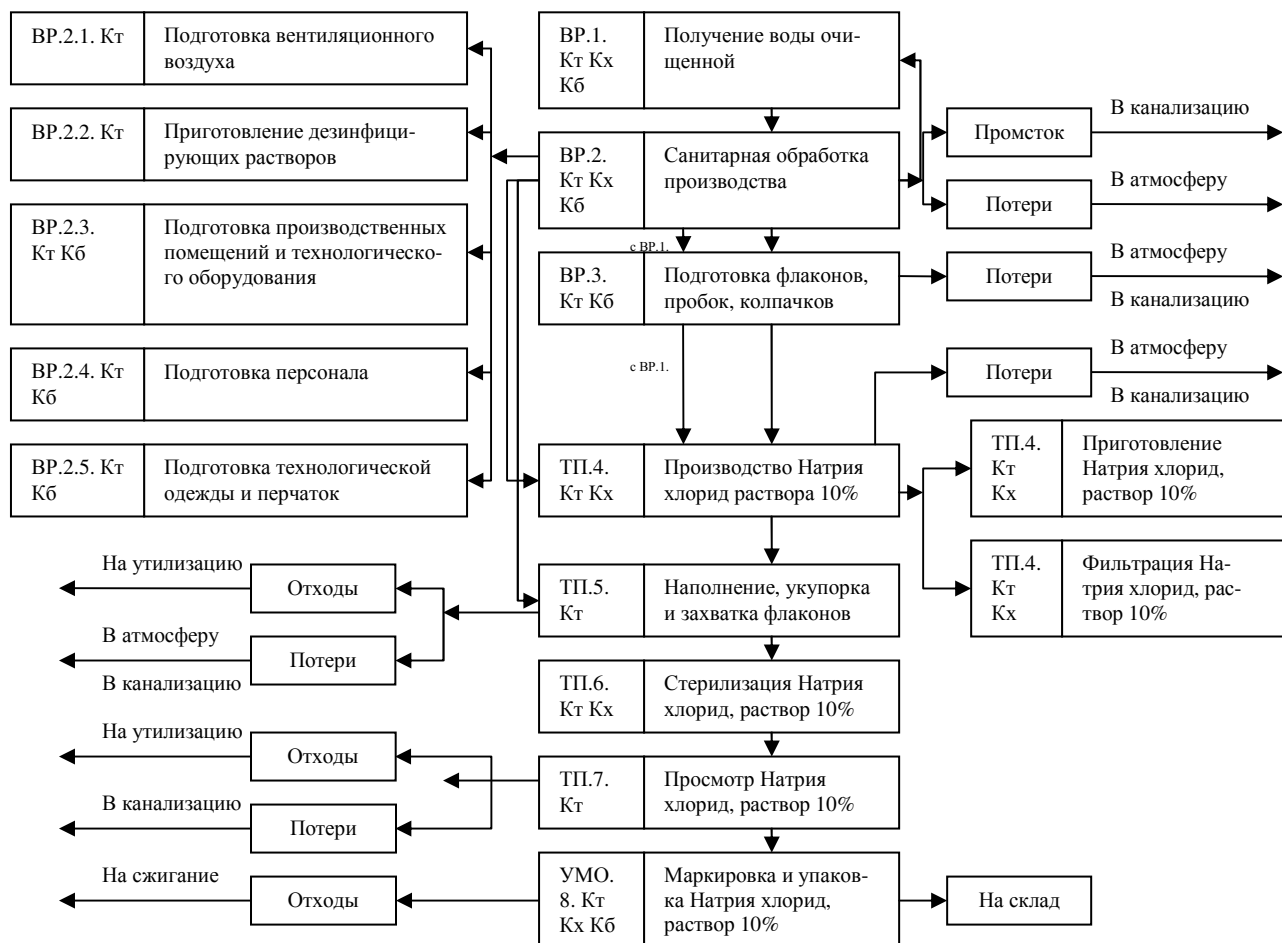


Рис.3. Технологическая схема производства раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения

Методом «введено – найдено» показано, что хлористоводородная кислота, образующаяся при пропускании раствора натрия хлорида через катионит, быстро и количественно взаимодействует с электрогенерированными гидроксид-ионами. Метод кулонометрического титрования по воспроизводимости несколько лучше метода аргентометрического титрования (С.Г.Абдуллина, 2011).

Методика кулонометрического титрования отличается экспрессностью и простотой проведения эксперимента, при этом анализ значительно удешевляется за счет сокращения числа используемых реактивов, не требует применения стандартных образцов и дорогостоящего оборудования, может эффективно использоваться для проведения массовых анализов на фармацевтических предприятиях и предложена для включения в ФСП «Натрия хлорид, раствор 10% стерильный во флаконах».

Спецификация на «Натрия хлорид, раствор для наружного применения 10% стерильный» представлена в таблице 4.

Таблица 4. Спецификация. Натрия хлорид, раствор для наружного применения 10% стерильный

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
Описание	Визуально	Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса
Подлинность	ОФС 42-0085-08 ОФС 42-0085-08	Характерная реакция Б на натрий Характерная реакция на хлориды
Цветность	ГФ XII, ч.1, с.93	Должен быть бесцветным
Прозрачность	ГФ XII, ч.1, с.98	Должен быть прозрачным
рН	ГФ XII, ч.1, с.89	От 5,0 до 7,0
Механические включения	РД 42-501-98	В соответствии с требованиями
Извлекаемый объем	ГФ XI, т.2, с.141	Не менее номинального объема
Стерильность	ОФС 42-0068-07	Должен быть стерильным
Количественное определение	Титриметрический Гальваностатическая кулонометрия	От 0,097 до 0,103 г/мл
Упаковка	По 200 или 400 мл в бутылки стеклянные бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов	
Маркировка	В соответствии с ФСП	
Хранение	В сухом месте, при температуре не выше 25 ⁰ С Замораживание препарата не является противопоказанием к его применению. Несмачиваемость внутренней поверхности бутылки не является противопоказанием к его применению препарата.	
Срок годности	2 года	

Глава 6. Разработка технологии получения инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в контейнерах полипропиленовых 50 мл – 250 мл и 100 мл – 1000 мл

Проведены исследования по разработке промышленной технологии получения изотонических инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% на строящемся фармацевтическом предприятии ООО «Татполифарм» в полимерной таре, позволяющей проводить фасовку объемов ЛС от 50 мл до 1000 мл, и тем самым обеспечивать потребности практического здравоохранения в различных объемах инфузионных ЛС.

Проведены исследования по влиянию вида тары на цену инфузионного раствора по данным Государственного Реестра предельных отпускных цен на примере наиболее растворов натрия хлорида 0,9%; результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Средние цены на инфузионные растворы натрия хлорида 0,9% промышленного производства

Вид тары	К-во производителей	Объем, Мл	Цена упаковки (руб.)			Средняя цена 1мл, руб.
			средняя	минимальная	максимальная	
Бутылки стеклянные	16	200,0	22,34	15,61	28,73	0,1117
	14	400,0	25,76	18,15	32,52	0,0644
Полимерный пакет, контейнер	16	250,0	27,53	18,22	35,10	0,1101
	15	500,0	31,12	23,70	40,61	0,0622
Полимерный флакон	3	250,0	21,48	19,23	23,76	0,0859
	3	500,0	24,04	20,25	28,89	0,0480

Стоимость 1 мл инфузионного раствора 0,9% натрия хлорида в полимерной таре ниже, чем в стеклянной.

Проведен анализ листов назначения медикаментов по расходу инфузионных растворов глюкозы в детской клинике ГАУЗ «Республиканская клиническая больница №2» г.Казани за 2011 г. (исследования выполнены совместно с зав.аптекой к.фармац.н. З.Б.Абдулгалимовой) (таблица 6).

Таблица 6. Расход инфузионных растворов в детской клинике ГАУЗ «РКБ №2» г.Казани за 2011 г.

№ п/п	Концентрация и объем инфузионных растворов глюкозы	Ед. изм	Отделение патологии новорожденных		Отделение Педиатрии	
			Всего назначено	Расход на 1 койко-день	Всего назначено	Расход на 1 койко-день
1	Р-р глюкозы 5%- 60 мл	Фл	3000	0,822		
2	Р-р глюкозы 5%-100 мл	Фл			600	0,030
3	Р-р глюкозы 5%-200 мл	Фл			300	0,015
4	Р-р глюкозы 10%-40 мл	Фл	1500	0,411		
5	Р-р глюкозы 10%-100 мл	Фл			100	0,005
6	Р-р глюкозы 10%-200 мл	Фл			50	0,002

Данные, представленные в таблице 6, свидетельствуют о необходимости промышленного выпуска раствора глюкозы 5%-ного объемом 50 мл для педиатрии, поскольку недостаток малых объемов растворов глюкозы на

фармацевтическом рынке обуславливает сохранение аптечного изготовления растворов глюкозы в объемах 40 - 60 мл, в соответствии с требованиями ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» отличающихся от выпускаемых промышленностью.

В связи с указанным для обеспечения потребностей здравоохранения в различных объемах инфузионных растворов нами предложено использование на строящемся производстве ООО «Татполифарм» полипропиленовых контейнеров 2-х типов: вместимостью 50 мл - 250 мл и 100 мл - 1000 мл.

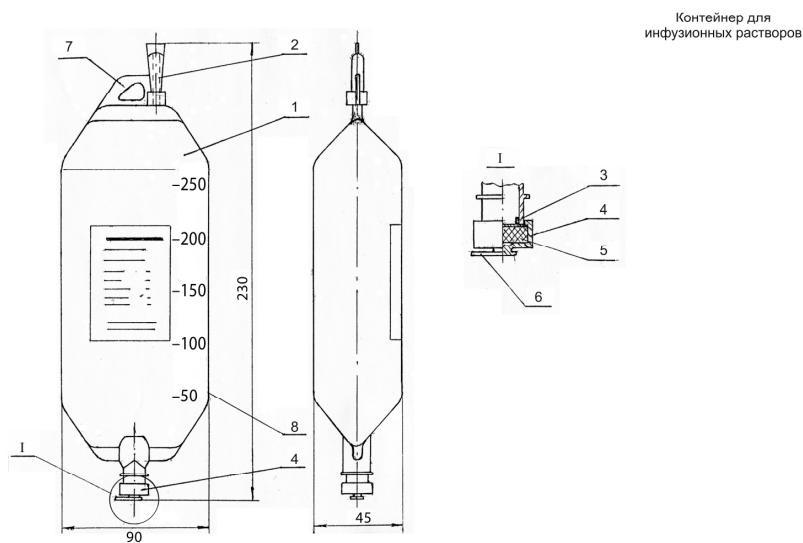
С целью улучшения эксплуатационных и потребительских характеристик контейнера полипропиленового проведены исследования по модификации его конструкции. В качестве базовой была использована конструкция контейнера полипропиленового фирмы Pharmadule (Швеция). Горловина контейнера модифицированной конструкции, предусматривающей основание для пробки, выполнена совместно с внутренней полостью емкости контейнера. Это обеспечивает возможность укупорки контейнера без переходников, улучшает эксплуатационные свойства упаковки и уменьшает себестоимость продукции. В качестве укупорки модифицированных контейнеров предложено использование пробки порта производства Plumat (Германия) (основание пробки при этом не используется), которая вставляется в основание для пробки, предусмотренное конструкцией контейнера, не соприкасаясь с инфузионным раствором, что исключает диффузию посторонних веществ из пробки в раствор.

Возможность фасовки в полипропиленовые контейнеры малых объемов инъекционных растворов для внутривенного капельного введения (50 мл) отвечает современным потребностям педиатрии.

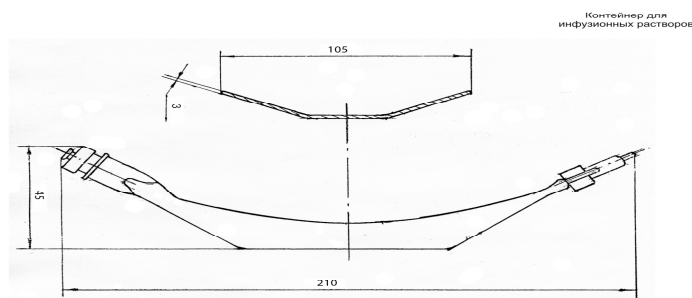
Конструкция контейнера представлена на рис.4 и рис.5.



Рис.4. Контейнер полипропиленовый с портом Plumat (фото)



Фиг. 1



Фиг. 2

Рис.5. Модифицированная конструкция инфузионного контейнера из полипропилена с портом Plumat

Фиг.1 – общий вид контейнера

Фиг.2 – вид сбоку в сложенном состоянии

1 - корпус контейнера

2 – канал для заполнения контейнера инфузионным раствором

3 - горловина с тонкой перегородкой

4 – пробка

5 – уплотнитель резиновый

6 - язычок

7 – петля

8 – шкала

Предложен выпуск контейнеров 2-х типов: вместимостью 50 мл - 250 мл и 100 мл - 1000 мл. Контейнеры были исследованы по химико-токсикологическим показателям в Испытательном лабораторном центре ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава (заключение № 3788.008 от 6 октября 2008 г.).

Таблица 7. Результаты химических испытаний контейнера полипропиленового

№	Наименование показателя	Допустимые значения	Результаты испытания	Выводы
1	Восстановительные примеси	Не более 1,0 мг/л 0,02 н раствора тиосульфата натрия	0	Соответствует
2	Изменение рН вытяжки	Не более (\pm)1,0	0,37	Соответствует
3	Ультрафиолетовое поглощение	Не более 0,3 (диап. 230-360 нм)	0,005	Соответствует
4	Концентрация тяжелых металлов в вытяжке из контейнера:			
	Медь	До 1,0 мг/л	0,01	Соответствует
	Свинец	До 0,03 мг/л	0,01	Соответствует
	Хром	До 0,1 мг/л	0,01	Соответствует
	Кадмий	До 0,001 мг/л	0,0001	Соответствует
	Барий	До 0,01 мг/л	0,01	Соответствует
5	Формальдегид	До 0,01 мг/л	0	Соответствует

Результаты химических испытаний, представленные в таблице 7, свидетельствуют о том, что при стерилизации водных растворов из контейнера не диффундируют восстановительные примеси и формальдегид, что является важным для обеспечения как стабильности, так и безопасности инфузионных растворов. Значения показателей изменения рН вытяжки, ультрафиолетового поглощения, характеризующего суммарное количество мигрирующих из контейнера веществ, поглощающих в области длин волн от 230 до 360 нм, концентрации тяжелых металлов соответствует требованиям НД.

Результаты токсикологических испытаний (таблица 8) показывают, что вытяжка из контейнера не оказывает раздражающего действия на кожу крыс и слизистые оболочки глаз кроликов, не токсична, стерильна, апирогенна и по всем показателям соответствует требованиям НД.

На разработанную конструкцию контейнера полипропиленового составлены ТУ 9444-001-77185702-2012 «Контейнер полипропиленовый с портом для внутривенного раствора». Использование полипропиленовых контейнеров не требует проведения работ по подготовке тары (мойка, сушка). Для производства полипропиленового контейнера на ООО «Татполифарм» планируется использовать «Двухстанционную экструзионно-выдувную машину SMC 3000DST- E70PE BC» (SMC Corporation Ltd., Таиланд), которая позволяет в асептических апирогенных условиях при температуре 260 °С формировать контейнеры из полипропилена, после чего из него откачивается воздух, и контейнер герметизируется термическим свариванием. Герметичный контейнер поступает на следующий технологический участок, где

заполняется инфузионным раствором. Пробка «Plumat» вставляется в основание контейнера, не контактируя с инфузионным раствором.

Таблица 8.

Результаты токсикологических испытаний контейнера полипропиленового

№	Наименование Показателя	Допустимые значения	Результаты испытания	Выводы
1	Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки животных (в баллах)			
	Кожа	0	0	Соответствует
	Слизистая глаза кролика	0	0	Соответствует
2	Острая токсичность на белых мышах при внутрибрюшинном введении			
	Смертность	нет	Нет	Соответствует
	Клинические симптомы интоксикации	нет	Нет	Соответствует
	Макроскопические изменения органов и тканей	нет	Нет	Соответствует
	Весовые коэффициенты внутренних органов (наличие достоверных изменений)	нет	Нет	Соответствует
3	Определение гемолитической активности	Не более 2%	0	Соответствует
4	Индекс токсичности	От 70 до 120%	113,2%	Соответствует
5	Данные по стерильности и апирогенности образца			
	Стерильность	Стерильно	Стерильно	Соответствует
	Апирогенность	апирогенно	апирогенно	Соответствует

Возможно использование герметично упакованных в двойную полиэтиленовую пленку стерильных контейнеров со склада, хранящихся в безобъемно-сложенном состоянии. Контролируемыми показателями технологического процесса производства контейнеров полипропиленовых для инфузионных растворов являются: контроль воздуха в производственном подразделении по требованиям класса А; испытания контейнера по санитарно-химическим, токсикологическим и биологическим показателям в соответствии с ГОСТ Р 50855-96.

Разработана технология производства инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в полипропиленовых контейнерах 50 мл – 250 мл и 100 мл - 1000 мл; установлены сроки годности ЛС: «Глюкоза, раствор 5% для инфузий в контейнерах полипропиленовых с портом» - 18 мес., «Натрия хлорид, раствор 0,9% для инфузий в контейнерах полипропиленовых с портом» - 24 мес.

ВЫВОДЫ

1. На основании анализа современной номенклатуры лекарственных препаратов, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций, выявлены составы, перспективные для перевода в промышленное производство: растворы для лекарственного электрофореза, гипертонический раствор натрия хлорида 10%-ный стерильный для наружного применения, инъекционные растворы глюкозы 5% и натрия хлорида 0,9% в объеме 50 мл.
2. Обоснован состав, разработаны технология производства на ОАО «Татхимфармпрепараты» и нормы качества порошков для приготовления растворов для лекарственного электрофореза во флаконах стеклянных в комплекте с флаконами воды стерильной очищенной (200 мл): «Калия йодид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г», «Кислота аскорбиновая, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г», «Натрия бромид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г», «Новокаина гидрохлорид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 4 г (10 г)», «Меди сульфат, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 2 г», «Цинка сульфат, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 6 г». Срок годности растворов для лекарственного электрофореза, получаемых растворением порошков, - 7 суток.
3. Разработаны технология производства на ОАО «Татхимфармпрепараты» и нормы качества лекарственного средства «Натрия хлорид, раствор для наружного применения 10% стерильный во флаконах стеклянных», экспериментально установлен срок годности – 2 года. Разработана методика количественного определения натрия хлорида в растворе 10% стерильном кулонометрическим титрованием в сочетании с ионообменной хроматографией.
4. Модифицирована конструкция контейнера для инфузионных растворов, отличающаяся тем, что корпус контейнера выполнен из полипропилена, и в него введен канал для вакуумирования и заполнения инфузионным раствором; внутренняя полость емкости предусматривает основание для пробки; горловина контейнера выполнена совместно с внутренней полостью емкости. Конструкция обеспечивает возможность укупорки контейнера без переходников, при этом инфузионные растворы не контактируют с материалом укупорки (решение о выдаче патента на полезную модель по заявке «Контейнер для инфузионных растворов и/ или крови» №2013115966/15 (023702), ТУ 9444-001-77185702-2012 «Контейнер полипропиленовый с портом для внутривенного раствора»). Изучены химико-токсикологические характеристики контейнера, установлено его соответствие по всем показателям требованиям нормативной документации.
5. Разработаны технология производства на ООО «Татполифарм», нормы качества и экспериментально установлены сроки годности инъекционных растворов в контейнерах полипропиленовых 50 мл – 250 мл и 100 мл - 1000 мл «Натрия хлорид, раствор 0,9% для инъекций» (2 года), «Глюкоза, раствор 5% для инъекций» (18 мес.).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Воробьева, Н. В. Анализ структуры ассортимента лекарственных средств для инъекций и инфузий, включенных в перечень ЖНВЛС, по фармакологическим группам / Н. В. Воробьева, С. Н. Егорова, **Р. Р. Сабиржан** // Фармация и общественное здоровье. Секции: Фармакология. Фарм. Химия. Фарм. технология. Управление экономики фармации : материалы ежегод. конф., Екатеринбург, 17 февр. 2009 г. – Екатеринбург, 2009. – С. 190–193.
2. **Сабиржан, Р. Р.** Инъекционные лекарственные формы аптечного изготовления, не имеющие промышленных аналогов // Гор. здравоохранение. – 2009, спец. вып. : XIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молодые ученые в медицине», Казань, 29–30 апр. 2009. – С. 150–151.
3. **Сабиржан, Р. Р.** Изучение современной номенклатуры лекарственных форм аптечного изготовления // Гор. здравоохранение. – 2009, спец. вып. : XVI Всероссийская научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине», 22–23 апр. 2011 г., Казань. – С. 118.
4. Кулонометрическое определение натрия хлорида в стерильных растворах / С. Г. Абдуллина, О. А. Лира, **Р. Р. Сабиржан**, С. Н. Егорова // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 4 (99). – Вып.13/2. – С.182–185.
5. **Сабиржан, Р. Р.** Изучение токсикологических характеристик контейнера полипропиленового для инфузионных растворов / **Р. Р. Сабиржан**, А. К. Мартынов, И. В. Артемкина, С. Н. Егорова // Всероссийская научная школа «Биоматериалы и нанобиоматериалы: актуальные проблемы и вопросы безопасности» : тезисы, 18–22 июня 2012 г., Казань. – Казань, 2012. – С. 44.
6. **Сабиржан, Р. Р.** Исследование ассортимента инъекционных растворов глюкозы промышленного производства / **Р. Р. Сабиржан**, З. Б. Абдулгалимова, С. Н. Егорова // Материалы II Международной научно-практической конференции «Современная наука: тенденции развития», 30 июля 2012 г., Краснодар. – Краснодар, 2012. – С. 196–197.
7. **Сабиржан, Р. Р.** Исследование ассортимента инъекционных растворов натрия хлорида промышленного производства / **Р. Р. Сабиржан**, С.Н. Егорова // Материалы II молодежной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Наука XXI века: новый подход», 28 сент. 2012 г., Санкт-Петербург. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 69– 72.
8. **Сабиржан, Р.Р.** Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры // **Р. Р. Сабиржан**, С.Н. Егорова // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. – 2012. – № 10 (129) – Вып.18/2. – С. 31–35
9. **Сабиржан, Р. Р.** Исследования по переводу экстемпоральных прописей растворов для лекарственного электрофореза в промышленное производство / **Р. Р. Сабиржан**, Н. В. Воробьева, С. Н. Егорова // Материалы III научно-практической конференции с международным участием «Сучасні досягнення

фармацевтичної технології», 21–23 листопада 2012 року, Харків. – Харків, 2012. – С. 141–142.

10. Воробьева, Н. В. Разработка составов и технологии сухих концентратов растворов для лекарственного электрофореза / Н. В. Воробьева, Р. Р. Сабиржан, С. Н. Егорова // Современ. пробл. науки и образования. – 2012. – № 6. – URL: www.science-education.ru/106-7807. – (Дата обращения: 21.12.2012).

11. Сабиржан, Р. Р. Технология растворов для лекарственного электрофореза: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / Р. Р. Сабиржан, Н. В. Воробьева, С. Н. Егорова. – Казань : Татполиграф, 2012. – 26 с.

12. Сабиржан, Р. Р. Обоснование возможности промышленного производства растворов для лекарственного электрофореза по экстемпоральным прописям в виде сухих концентратов во флаконах / Р. Р. Сабиржан, Н. В. Воробьева, С. Н. Егорова // Материалы 68-й региональной конференции по фармации и фармакологии, Пятигорск, 22–25 янв. 2013 г. – Пятигорск, 2013. – С.199.

Сабиржан Рушана Равилевна (Россия)

Технологическое обоснование промышленного производства растворов, изготавливаемых в условиях аптек

На основании анализа современной номенклатуры лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций, выявлены составы, перспективные для перевода в промышленное производство.

Разработана промышленная технология и нормы качества порошков для получения растворов для лекарственного электрофореза калия йодида 5%, кислоты аскорбиновой 5%, натрия бромиды 5%, новокаина 2% и 5%, меди сульфата 1%, цинка сульфата 3%.

Разработана промышленная технология и нормы качества раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения.

Разработана модификация контейнера полипропиленового для инфузионных растворов объемом от 50 мл до 1000 мл, отличающаяся тем, что в корпус контейнера введен канал для вакуумирования и заполнения инфузионным раствором; внутренняя полость емкости предусматривает основание для пробки; горловина контейнера выполнена совместно с внутренней полостью емкости и расположена в центре нижней части корпуса, при этом инфузионный раствор не контактирует с материалом укупорки. Установлена возможность производства инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в контейнерах полипропиленовых.

Sabirzhan Rushana Ravilevna (Russia)

Technological substantiation of industrial production of solutions, which are made in conditions drugstores

On the basis of the analysis of the current assortment of the medicines, prepared in pharmacy for needs of the medical organizations, the perspective compositions for transfer to industrial production were established.

The industrial technology and criteria of quality of powders for the purposes of receiving solutions for medicinal electrophoresis such as potassium iodide 5%, ascorbic acid 5%, sodium bromide 5%, novocaine 2% and 5%, copper sulfate 1%, zinc sulfate 3% were developed.

The industrial technology and criteria of quality of the sterile solution of sodium chloride 10% for external application were developed.

Modification of the polypropylene container was developed for the infusion solutions with volume from 50 ml to 1000 ml, that have such differences as: into the hull of container the channel is entered for pumping out and filling by infusion solution; in the internal cavity of container the basis for a bung is provided; the orifice of the container is executed together with its internal cavity and located in the center of the lower part of the hull, thus infusion solution don't contact to a packing material. Possibility of production of infusion solutions of sodium chloride 0,9% and glucose 5% in polypropylene containers was established.