УДК: 615.014.4:615.456:615.9

М.В. Здрайковська, Т.В. Торхова

ВИПРОБУВАННЯ НА СТЕРИЛЬНІСТЬ І АНОМАЛЬНУ ТОКСИЧНІСТЬ ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНИХ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ «ГЛЮТАЦИН» І «СОРБІЦИН»

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Ключові слова: *інфузійний розчин, стерилізація, стерильність, аномальна токсичність, живильне середовище, ріст мікроорганізмів.*

Ключевые слова: *инфузионный раствор, стерилизация, стерильность, аномальная токсичность, питательная среда, рост микроорганизмов.*

Key words: *infusion solution, sterilization, sterility, anomalous toxicity, nourishing environment, growth of microorganisms.*

Наведено результати досліджень на стерильність і аномальну токсичність інфузійних розчинів «Глютацин» і «Сорбіцин». Встановлено, що розчини, стерилізовані при 120˚С протягом 12 хв і при 105˚С протягом 45 хв, залишались стерильними і нетоксичними після виготовлення і в процесі зберігання терміном 24 місяці.

Представлены результаты исследований на стерильность и аномальную токсичность инфузионных растворов «Глютацин» и «Сорбицин». Установлено, что растворы, стерилизованные при 120˚С в течение 12 мин и при 105˚С в течение 45 мин, оставались стерильными и нетоксичными после изготовления и в процессе хранения сроком 24 месяца.

The results of sterility and anomalous toxicity test researches of polyelectrolytical infusion solutions «Glutacin» and «Sorbicin» are given in the article. It is found that solutions, which were sterilized at 120ºС-12min. and at 105ºС-45min., remained sterile and untoxic after preparing and in the process of storage during 24 months.

До лікарських засобів для парентерального застосування Державна фармакопея України висуває надзвичайно високі вимоги. Зокрема препарати мають бути стерильними, стабільними при стерилізації і зберіганні, не містити пірогенів і механічних домішок [1]. Для дотримання вимог засоби необхідно готувати в асептичних умовах, тобто коли запобігають їх забрудненню механічними частинками, мікроорганізмами й пірогеними речовинами [3,5]. Джерелом забруднень стерильних розчинів можуть бути вихідні компоненти, навколишнє середовище, обладнання, тара, закупорювальні матеріли й безпосередньо робочий персонал [4,5]. Отже парентеральні лікарські засоби необхідно виготовляти з використанням матеріалів і методів, що забезпечують стерильність і запобігають забрудненню препаратів і росту мікроорганізмів в них [1,2]. Зокрема, міжнародна фармакопея зазначає, що виробництво парентеральних препаратів має проводитись згідно з вимогами «Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products» [7,8]. GMP – це перелік вимог, що висуваються до підприємства-виробника лікарських засобів стосовно навчання і кваліфікації персоналу, обладнання, приміщень виробничих цехів, якості інгредієнтів, зберігання й транспортування продукції [2,4,8].

Контроль інфузійних лікарських засобів на стерильність і аномальну токсичність проводять згідно методик Державної фармакопеї [1]. Дослідженню на стерильність шляхом мембранної фільтрації або прямої інокуляції піддають всі парентеральні препарати. Техніку мембранної фільтрації застосовують переважно для водних препаратів, що можуть бути профільтровані (особливо у великих об'ємах), для спиртових і олійних розчинів, а також для препаратів, що змішуються або розчиняються у водних або олійних фазах і не мають антибактеріального ефекту [1,6,7].

МЕТА РОБОТИ

Визначення стерильності й аномальної токсичності для інфузійних лікарських засобів «Сорбіцин» і «Глютацин» після стерилізації й у процесі зберігання протягом 2 років.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єкти дослідження: 2 інфузійних розчини – «Глютацин» і «Сорбіцин», що містять комплекс електролітів, та енергетичні субстрати – глюкоза й сорбітол. Визначення стерильності і аномальної токсичності проводили згідно з вимогами фармакопейних статей «Стерильність» і «Аномальна токсичність», одразу після стерилізації і після 24 місяців зберігання у 2 серіях досліджуваного розчину [1]. Першу серію стерилізували при 120˚С протягом 12 хв, другу – при 105˚С протягом 45 хв.

Випробування на стерильність досліджуваних розчинів проводили з використанням методу мембранної фільтрації й методу прямого висівання [1,6]. Державна фармакопея зазначає потребу у застосуванні методу мембранної фільтрації для водних розчинів, що піддаються фільтрації, згідно чому в робоче положення приведено установку мембранної фільтрації. Попередньо крізь мембранний фільтр пропустили невелику кількість стерильного розчинника – води для ін'єкцій. Контейнери з досліджуваними розчинами почергово встановлювали на штатив установки в ламінарі, затягуючи по 40 мл досліджуваного розчину з контейнерів з номінальною ємністю 200 мл з кожної пляшки у 2 туби стерильної системи. Розчин у тубах проходив крізь мембранні целюлозно-нітратні фільтри з номінальним розміром пор не більше 0,45 мкм, здатних ефективно затримувати мікроорганізми. Крізь одну мембрану пропускали не більше 1 л розчину.

Після закінчення фільтрації всього об'єму досліджуваних розчинів на шланг однієї туби ставили затискач, голку

© М.В. Здрайковська, Т.В. Торхова, 2011

системи вносили в стерильне живильне тіогліколеве середовище, призначене переважно для виявлення бактерій, і затягували його в першу тубу до мітки 100 мл. Після цього на шланг заповненої туби ставили затискач, голку системи вносили в стерильне живильне соєво-казеїнове або рідке середовище Сабуро, призначене переважно для виявлення грибів, і затягували його в другу тубу до мітки 100 мл. Відрізали шланги від голок вище затискачів, а на штуцери туб натягували заглушки. Туби роз'єднували і герметично закривали. Тіогліколеве середовище інкубували протягом 14 діб при температурі 30–35ºС, а рідке середовище Сабуро – при температурі 20–25ºС [1]. Після закінчення часу інкубації проводили візуальне визначення наявності росту мікроорганізмів.

При проведенні контролю на стерильність методом прямого висівання відібрано по 10 мл досліджуваних розчинів, що вносили безпосередньо у живильні середовища: 2 флакони по 100 мл середовища, призначеного, переважно, для виявлення бактерій та у 2 флакони по 100 мл середовища, призначеного, переважно, для виявлення грибів у необхідній кількості повторень. Посіви інкубували не менше 14 діб при температурі 30–35°С (живильні середовища, призначені переважно для виявлення бактерій) і при температурі 20–25ºС (живильні середовища, призначені, переважно, для виявлення грибів) [1]. Аналогічно після закінчення часу інкубації проводили візуальне визначення наявності росту мікроорганізмів.

Випробування на аномальну токсичність проводили на білих мишах, на яких раніше не проводили ніяких випробувань і яких утримували у стандартних умовах і на повноцінному збалансованому харчуванні. Для визначення цього біологічного показника взято по 0,5 мл кожного досліджуваного розчину й внутрішньовенно введено 5 здоровим мишам масою тіла 17–22 г протягом 15-30 с [1,6,].

Після цього тварин утримували протягом 24 годин у тихому приміщенні. Зразок витримував випробування, якщо жодна з мишей не загинула й не спостережено ознак інтоксикації.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після закінчення часу інкубації живильних середовищ для виявлення грибів і бактерій проведено візуальне визначення наявності росту мікроорганізмів. У жодному із досліджуваних зразків не виявлено росту мікроорганізмів (*табл. 1* і *2*).

Результати випробування показали, що розчини, стерилізовані при 2 температурних режимах, залишались стерильними як після стерилізації, так і при зберіганні протягом 24 місяців.

У результаті дослідження аномальної токсичності розчинів «Глютацин» і «Сорбіцин» у жодної з дослідних тварин не відзначені ознаки інтоксикації, жодна не загинула. Отже, досліджувані розчини, стерилізовані при

Таблиця 1

Результати дослідження розчинів «Глютацин» і «Сорбіцин» на стерильність після стерилізації

Розчин	Наявність росту мікроорганізмів			
	Розчини стерилізовано при 105˚С, 45 хв		Розчини стерилізовано при 120˚С, 8 хв	
	Тіогліколеве середовище	Середовище Сабуро	Тіогліколеве середовище	Середовище Сабуро
Глютацин	—	—	—	—
Сорбіцин	—	—	—	—

Примітка: «–» – ріст мікроорганізмів не спостережено.

Таблиця 2

Результати дослідження розчинів «Глютацин» і «Сорбіцин» на стерильність після зберігання протягом 24 місяців

Розчин	Наявність росту мікроорганізмів			
	Розчини стерилізовано при 105˚С, 45 хв		Розчини стерилізовано при 120˚С, 8 хв	
	Тіогліколеве середовище	Середовище Сабуро	Тіогліколеве середовище	Середовище Сабуро
Глютацин	—	—	—	—
Сорбіцин	—	—	—	—

Примітка: «–» – ріст мікроорганізмів не спостережено.

105˚С протягом 45 хв і при 120˚С протягом 8 хв, залишались нетоксичними після стерилізації і в процесі зберігання протягом 2 років.

ВИСНОВКИ

У результаті дослідження на стерильність інфузійні розчини «Глютацин» і «Сорбіцин» залишились стерильними протягом 2 років зберігання.

При визначенні аномальної токсичності досліджуваних розчинів не зафіксовано випадків смерті дослідних тварин, засвідчує нетоксичність препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. *Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой*. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.
3. *Конєв Ф.А.* Препарати для ін'єкцій та технологія їх виробництва / *Ф.А. Конєв, В.М. Сухінін, Б.І. Вакушин, М.М. Тимченко* // Фармаком. – 1994. – №4. – С. 15–17.
4. *Хмелевська С.С.* Технологія виробництва лікарських засобів відповідно до правил GMP / С.*С. Хмелевська, С.С. Павличко* // Медицина України. – 1996. – №4. – С. 46–48.
5. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / [*І.М. Перцев, О.Х. Пімінов, М.М. Слободянюк та ін.*]. – В.: Нова книга, 2007. – 728 с.
6. European Pharmacopoeia. 3rd Edition. Council of Europe. – Strasbourg, 1997. – 1799 p.
7. The International Pharmacopoeia, Third Edition. World Health Organization. – 2003. –371 p.
8. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth Report. – Geneva, World Health Organization, 1996, Annex 10. – P. 155–177.

Відомості про авторів:
Здрайковська М.В., аспірант каф. фармацевтичної технології і біофармації НМАПО ім. П.Л. Шупика.
Торхова Т.В., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної технології і біофармації НМАПО ім. П.Л. Шупика.
Адреса для листування:
Здрайковська Магдалена Вадимівна. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.
Тел.: (044) 205 49 56, (099) 944 83 74.
E-mail: magdalina@inbox.vn.ua