

ВИБІР РЕЖИМУ СТЕРИЛІЗАЦІЇ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ІН'ЄКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ «НЕЙРОНУКЛЕОС»

Алмакаєв М.С., Бєзунова Н.В., Стрельников Л.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Фармацевтична розробка охоплює різні аспекти створення препарату, у тому числі і питання, пов'язані з вибором режиму стерилізації ін'єкційної лікарської форми. Такі дослідження базуються на даних вказаних в Настанові 42-3.1:2004 [1], та змінах до Настанови приведених у відповідності до документа CPMP/QWP/054/98 «Annex to development pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96): Decision trees for selection of sterilisation methods» (CPMP/QWP/054/98 «Додаток до керівних вказівок із фармацевтичної розробки (CPMP/QWP/155/96): Схема рішень для вибору методів стерилізації»).

Стерилізація водного розчину є однією з критичних стадій виробничого процесу, а отже неправильно підібраний режим стерилізації може мати суттєвий вплив на якість та безпеку готового лікарського засобу, насамперед, на його стерильність, як наслідок, можуть виникати непередбачувані побічні реакції.

При виборі оптимального методу стерилізації нами враховувалися наступні фактори: метод стерилізації повинен гарантувати досягнення стерильності препарату, не викликаючи деструкції компонентів і зміни фізико-хімічних властивостей розчину, повинен відповідати вимогам ДФУ [2], відповідати промисловим умовам виробника препарату.

Мета досліджень. Метою наших досліджень був вибір режиму стерилізації ампул з розчином нового комбінованого препарату «Нейронуклеос» на основі результатів дослідження декількох режимів стерилізації зразків препарату та їх впливу на якість парентерального лікарського засобу. Вибір режиму стерилізації є частиною фармацевтичної розробки препарату.

Методи досліджень. Придатність способу стерилізації визначали за фізико-хімічними показниками (кольоровість, прозорість, рН розчину, вміст домішок, кількісний вміст діючих та допоміжних речовин), а також мікробіологічними (стерильність).

Згідно вимог ДФУ [2], переважним способом стерилізації є стерилізація насиченою парою під тиском. Стандартними умовами при такому способі стерилізації є: температура 121 °С, тривалість 15 хв. Допускається також використання інших співвідношень часу і температури, наприклад, температура 100°С, протягом 30 хв, якщо вибраний режим обґрунтовується. Методи стерилізації та умови проведення процесу мають забезпечувати ступінь надійності стерилізації, що повинно бути підтверджено в процесі виготовлення препарату у ході належного процесу валідації [3].

Загальні результати. До складу комбінованого ін'єкційного препарату входять 3 діючі речовини (два піримідинових нуклеотида та піридоксину гідрохлорид) і декілька допоміжних речовин. Для дослідження режимів

стерилізації ампул з розчином використовували зразки препарату «Нейронуклеос», розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл».

Був приготований розчин комбінованого лікарського засобу, його фільтрували в асептичних умовах через мембранні фільтри з рейтингом пор 0,8 мкм і 0,2 мкм. Для стерилізуючої фільтрації застосовували фільтруючий матеріал на основі поліетерсульфону (PEPLYN PLUS, PROPOR PES, виробництва фірми «Domnick Hunter Ltd.»).

Розчином наповнювали ампули скляні по 2 мл (також з дотриманням правил асептики), запаювали в струмі азоту. Далі загальну кількість ампул розділили на 3 рівні серії приблизно по 500 ампул кожна.

Серію 1 не піддавали термічній стерилізації, вона стерилізована фільтрацією через мембрану з рейтингом пор 0,2 мкм. Ампули з розчином серії 2 стерилізували при температурі 121 °С протягом 15 хв, серію 3 піддавали стерилізації при режимі 100 °С – 30 хв. Проведено контроль препарату «Нейронуклеос» згідно специфікації проекту МКЯ (вихідні показники).

В результаті проведення досліджень з вибору режиму стерилізації отримані дані, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати досліджень з вибору методу стерилізації

Вихідні показники якості (проект МКЯ)	Режим стерилізації		
	121 °С, 15 хв (серія 2)	100 °С, 30 хв (серія 3)	Стерилізуюча фільтрація (серія 1)
1	2	3	4
Показники якості			
<i>Прозорість</i> (має бути прозорим у порівнянні з водою)			
прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
<i>Кольоровість</i> (має бути не інтенсивніше ВУ ₆)			
ВУ ₇	ВУ ₅	інтенсивніше ВУ ₆	ВУ ₇
<i>pH</i> (від 4,0 до 4,8)			
4,5	4,1	4,3	4,5
<i>Кількісний вміст нуклеотиду 1</i> , мг/мл (від 1,80 до 2,20 мг/мл)			
2,05	1,80	1,94	2,05
<i>Кількісний вміст нуклеотиду 2</i> , мг/мл (від 4,50 до 5,5,0 мг/мл)			
4,95	4,52	4,54	4,95
<i>Кількісний вміст піридоксину гідрохлориду</i> , мг/мл (від 22,50 до 27,50 мг/мл)			
25,28	23,00	23,80	25,27
Сторонні домішки			
<i>Домішка А піридоксину не більше 1,0 %</i>			
Відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Відповідає
<i>Домішка В (дезоксипіридоксину) не більше 1,0 %</i>			
Відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Відповідає
Стерильність (має бути стерильним)			
-	стерильний	стерильний	стерильний

Слід відмітити, що всі серії препарату «Нейронуклеос», розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл» після стерилізації за трьома досліджуваними

режимами були стерильними. Випробування проводили методом мембранної фільтрації відповідно до вимог ДФУ [2]. Випробування проводили на системі для мембранної фільтрації закритого типу «Steritest», використовуючи каністри «Steritest EZ» виробництва фірми «Millipore».

Вміст з 20 ампул фільтрували через два мембранних фільтра одного комплекту каністр. Після фільтрації мембранний фільтр відмивали стерильним розчином натрію хлориду 9 г/л трьома порціями близько 100 мл. В одну каністру вносили 100 мл тіогліколевого живильного середовища, в другу - 100 мл соєво-казеїнового живильного середовища. Лікарський препарат для ін'єкцій повинен бути стерильним, вільним від мікроорганізмів, що було підтверджено при валідації методики стерильності.

У зразках препарату, які піддавалися стерилізації при температурі 121 °С (серія 2) і 100 °С (серія 3), розчин набував жовтуватий відтінок, що перевищує по інтенсивності еталон ВУ₆, згідно із специфікацією щодо показника «Кольоровість» в проекті МКЯ. Аналіз домішок в зразках цих двох серій показав перевищення меж для домішки А піридоксину та дезоксипіридоксину, що свідчить про наявність гідролітичних і окиснювальних процесів в розчині при підвищеній температурі.

Висновок. Таким чином, зразки серій 2 і 3, які піддавалися термічній стерилізації, не відповідають нормативній документації (проект МКЯ) за показниками «Кольоровість» і «Сторонні домішки». Тому термічна стерилізація не може бути рекомендована для стерилізації препарату «Нейронуклеос», розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл». Після стерилізуючої фільтрації препарат відповідав проекту МКЯ за всіма показниками. Тому для забезпечення стерильності препарату рекомендована стерилізуюча фільтрація розчину через мембрани з розміром пор 0,2 мкм та наповнення стерильних ампул розчином по 2,15 мл в асептичних умовах.

Гарантія забезпечення якості стерильної продукції залежить також від умов виробництва відповідно до правил Належної виробничої практики (GMP). Основні принципи і вимоги повинні бути реалізовані в ході технологічного процесу виробництва ін'єкційних препаратів з метою звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенними речовинами.

Список літератури

1. Настанова. Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка. СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004 / ред. М. Ляпунов, В. Георгієвський, О.Безугла [та ін.] – Київ : МОЗ України, 2014. 16 с.

2. 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. 1. – 1128 с.

3. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 / – ред. М. Ляпунов О.Безугла [та ін.] – Київ: МОЗ України, 2016. – 335 с.