УДК 615.456.07

Л.Г.АЛМАКАЄВА, д-р фармац. наук, В.Г.ДОЛЯ, канд. фармац. наук
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ»)

МЕМБРАННО-МІКРОСКОПІЧНИЙ КОНТРОЛЬ МЕХАНІЧНИХ ВКЛЮЧЕНЬ У ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Ключові слова: тіоктацид, лікарський засіб, тіоктова кислота, трометамол, розчин, парентеральний, склад, технологія

Підвищення вимог до ефективності та безпеки лікарських засобів, що проводиться в рамках ВООЗ, останніми роками привело до необхідності розробки та впровадження більш надійних методів контролю якості фармацевтичної продукції і, особливо, лікарських засобів парентерального застосування. До важливих специфічних показників безпеки лікарських засобів для ін'єкцій відноситься мінімально-припустимий вміст сторонніх механічних включень (МВ). МВ негативно впливають на організм хворого. В результаті введення ін'єкцій або інфузій частки , що перебувають у них, можуть спричинити різну патологію органів, змінюючи структуру їхніх тканин [1, 2, 3].

Відповідно до ДФУ 1 контроль механічних включень на фармвиробництві можна проводити візуальним та двома інструментальними методами, а саме, лічильно-фотометричним (блокування світла) та мембранно-мікроскопічним. Узагалі, на виробництві парентеральних лікарських засобів візуальний метод використовують для 100 % контролю продукції, що виробляється, а інструментальні методи використовують для вибіркового контролю невидимих часток та у разі унеможливлення використання візуального контролю (непрозоре первинне пакування та ін.)

Тобто, методи інструментального і візуального контролю доповнюють один одного і можуть дати повну характеристику наявності механічних включень як видимого, так і невидимого діапазону, а іноді дають змогу встановити причину забрудненості на різних стадіях технологічного процесу.

Об'єкти і методи дослідження

Мета дослідження – перевірка на відповідність вимогам мембрано-мікроскопічного методу ДФУ 1, доп. 2.[4] деяких зразків, розроблених нами препаратів для парентерального застосування малого та великого об'ємів, що виробляються на підприємствах України та Росії в первинному пакуванні з різних матеріалів (скло, поліпропілен, поліетилен, полівінілхлорид (ПВХ), що відповідають вимогам ДФУ. Попередньо зразки були обстежені та відповідали вимогам візуального методу контролю.

Мембранно-мікроскопічним методом були вибірково проаналізовані зразки п'яти серій препаратів малого об'єму: Кардіоаргінін ®, 5 мл (сер. 1), Глутакам ®, 5 мл (сер. 4), Глутакам ®, 5 мл(сер.5), Кальцію глюконат з таурином, 5 мл (сер. 8), Тівортін ®, 4,2 %, 100 мл (сер. 11). Для аналізу використовували по одній вибірці в кількості 10 контейнерів. Усього було проаналізовано 50 (10х5) зразків і зразки трьох серій препаратів великого об'єму: Таурикам ®, 500 мл(сер. II), Таурикам ®, 500 мл(сер. IV), Глутарсол ®, 500 мл (сер. X). Для аналізу використовували по одній вибірці в кількості трьох контейнерів. Всього було проаналізовано 9 (3х3) зразків. Зразки були вибрані з метою порівняння різних видів пакування.

Результати досліджень та їх обговорення

Для дослідження механічних включень (МВ) у зразках мембранно-мікроскопічним методом використовували таке устаткування та прилади:

- ламінарбокс ЛБ-Г (виробник Росія);
- бінокулярний мікроскоп «OPTON» з додатковим бічним освітлювачем (Німеччина);
- фільтраційна установка «Millipore» типу «Пістолет» (складається з напірного бачка

© Л.Г.Алмакаєва, В.Г.Доля, 2011

місткістю 20 л, наповненого водою очищеною; компресора; напірного і повітряного рукавів; пістолета з фільтруючою насадкою під мембранні фільтри діаметром 25 мм);

- скляні фільтротримачі «Millipore» для вакуумного фільтрування (для мембрани діаметром 25 мм та 47 мм);
- фільтруючі мембрани «Millipore» з рейтингом 0,22 мкм (діаметр мембрани 25 мм та 47 мм);
- фільтруючі мембрани «Sartorius», сірого або чорного кольору з рейтингом 0,45 мкм або 0,8 мкм з нанесеною сіткою 3 мм (діаметр мембрани – 25 мм та 47 мм);

Методика інструментального мембранно-мікроскопічного контролю. Відповідно до методики ДФУ 1 вид., доп. 2, 2008 р. [4], всі операції мають проводитися в приміщенні класу чистоти D, на «чистому столі» (ламінарбокс). У наших умовах робота проводилася в ламінарбоксі ЛБ-Г, що створює ламінарний потік фільтрованого повітря відповідно класу А за вмістом часток у функціонуючому стані згідно з настановою 42-01-2001 [5].

Вміст кожного зразка окремо піддавали фільтрації, для чого використовували фільтраційний пристрій «Millipore» для мембран діаметром 25 мм або 47 мм зі скляною лійкою і мембрани «Sartorius» з нанесеною сіткою на поверхні.

Лійку і предметне скло готували у такий спосіб: мили теплою водою з мийним засобом, потім послідовно обполіскували кілька разів теплою проточною водою і водою, вільною від часток, Р.

Мембранні фільтри перед використанням ретельно промивали струменем води, вільної від часток, Р з обох боків і поміщали на фільтротримач.

Вміст досліджуваних зразків після збовтування переливали в лійку і фільтрували за допомогою слабкого вакууму. Наприкінці фільтрування промивали внутрішні стінки лійки порцією води, вільної від часток, Р, знімали лійку, видаляли мембрану і поміщали її на попередньо підготовлене чисте предметне скло або чашку Петрі з нанесеним на його поверхню тонким шаром силіконової емульсії КЭ-10-16 для надійного фіксування мембрани. Предметне скло з мембраною поміщали в чашку Петрі для підсушування мембрани в зоні фільтрованого повітря ламінарбоксу.

Для контролю мембран використовували бінокулярний мікроскоп «OPTON» із загальним збільшенням у 118 разів (окуляр-мікрометр 15х, об'єктив – 6,3х, бінокуляр – 1,25х). Освітлювач встановлювали збоку таким чином, щоб промінь світла падав на поверхню мембрани під кутом 10–20°. Підрахунок часток і визначення їхніх розмірів проводили по всій поверхні мембран, рухаючи столик мікроскопу праворуч або ліворуч та від себе або на себе під об'єктивом мікроскопу. Як розмір частки фіксували максимальний лінійний діаметр або найбільшу довжину волокон. Реєстрацію часток проводили за такими розмірними діапазонами: 10-25 мкм та ≥ 25 мкм. Оцінювання контролю вели відповідно до вимог табл. 1.

Таблиця 1

Вимоги до лікарських засобів великого та малого об'ємів для інструментального мембранно-мікроскопічного методу контролю відповідно до ДФУ 1 вид. 2 доповнення 2008 р.[5]

Нормативний документ	Малі об'єми		Великі об'єми	
	кількість часток в середньому в 1 контейнері лікарського засобу розміром, мкм		кількість часток в середньому в 1 мл розчину лікарського засобу розміром, мкм	
	≥ 10	≥ 25	≥ 10	≥ 25
ДФУ 1.2, 2008 р.	3000	300	12	2

Щоразу перед початком досліджень проводили «холостий» тест для контролю операції підготовки мембран, лійки та води очищеної. Для цього на фільтротримач поміщали підготовлену мембрану, установлювали лійку і наливали в лійку близько 50 мл води, вільної від часток, Р. Після фільтрації води переглядали мембрану під мікроскопом. Умови проведення аналізу вважали задовільними, якщо при цьому виявляли не більше ніж 20 часток розміром ≥ 10 мкм або 5 часток розміром ≥ 25 мкм. У протилежному випадку повторювали операції підготовки лійки і води Р до одержання відповідного результату.

Аналіз проводили відповідно до описаної вище методики, визначаючи розмір та морфологію часток.

Результати аналізу препаратів малого об'єму представлені в табл. 2, результати аналізу препаратів великого об'єму – в табл. 3.

Таблиця 2

Результати аналізу мембранно-мікроскопічним методом препаратів малого об'єму

Найменування, № серії	№ контейнера	Кількість МВ в 1 контейнері розміром	
		≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
1	2	3	4
Кардіоаргінін ®, 5 мл (ампули, скло) 1	1	12	1
	2	14	2
	3	16	1
	4	11	2
	5	12	1
	6	13	2
	7	17	3
	8	15	3
	9	11	1
	10	11	2
	$\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$	13,2±0,7	1,8±0,24
Глутакам ®, 5 мл (ампули, скло) 4	1	50	5
	2	41	2
	3	55	4
	4	49	3
	5	51	2
	6	56	3
	7	62	4
	8	46	2
	9	56	2
	10	63	4
	$\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$	52,9±2,2	3,1±0,35
Глутакам ®, 5 мл (ампули, поліпропілен) 5	1	2	0
	2	3	1
	3	2	0
	4	4	1
	5	2	0
	6	5	1
	7	4	0
	8	3	0
	9	3	0
	10	3	0
	$\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$	3,1±0,31	0,3±0,15

Продовження табл. 2

Кальцію глюконат з таурином, 5 мл (ампули, поліетилен) 8	1	4	0
	2	1	1
	3	2	1
	4	1	0
	5	2	1
	6	1	0
	7	3	0
	8	2	1
	9	1	0
	10	3	0
	$\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$	2±0,3	0,4±0,16
Тівортін ®, 4,2 %, 100 мл (пляшки, скло) 11	1	150	3
	2	78	2
	3	95	4
	4	162	3
	5	220	2
	6	216	3
	7	274	4
	8	166	2
	9	183	3
	10	193	5
	$\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$	173,7±18,4	3,1±0,31
Позначки:	$\overline{X}$ - середнє значення; $S_{\overline{X}}$ - стандартна помилка середнього значення.		

Кількість часток розміром ≥ 10 мкм у середньому на контейнер серед вибірок препаратів малого об'єму – від 2 до 174, що становить від 0,1 % до 5,8 % допуску. Для часток розміром ≥ 25 мкм серед вибірок їх кількість у межах – від 0,3 до 3 часток, що становить від 0,1 % до 1,0 % допуску.

Т а б л и ц я 3

Результати аналізу мембранно-мікроскопічним методом препаратів великого об'єму

Найменування, № серії	№ контейнера	Кількість МВ в 1 мл розміром	
		≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
1	2	3	4
Таурикам ®, 500 мл (пакети, ПВХ) II	1	2	0
	2	1	0
	3	2	1
	$\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$	1,67±0,33	0,33±0,33

Продовження табл. 3

Таурикам ®, 500 мл (пляшки, скло) IV	1	6	1
	2	8	0
	3	7	1
	$\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$	7,0±0,58	0,67±0,33
Глутарсол ®, 500 мл (пакети, поліпропілен) X	1	1	0
	2	2	1
	3	2	0
	$\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$	1,67±0,33	0,33±0,33
Позначки:	$\overline{X}$ – середнє значення; $S_{\overline{X}}$ – стандартна помилка середнього значення.		

Серед вибірок препаратів великого об'єму виявлено частки розміром ≥ 10 мкм у середньому на 1 мл в межах від 2 до 7, що становить від 16,7 % до 58,3 % допуску. Серед вибірок часток розміром ≥ 25 мкм їх кількість – у межах від 0,3 до 0,7, що становить від 15,0 % до 35,0 % допуску.

Результати мембранно-мікроскопічного контролю, наведені на рисунках 1 та 2, підтверджують меншу наявність механічних включень у зразках лікарських засобів у полімерній упаковці у порівнянні зі склом.

Усі зразки, контрольовані мембранно-мікроскопічним методом, відповідають вимогам ДФУ 1 вид., доп. 2. Взагалі, цей метод контролю відрізняється значною трудомісткістю і тривалістю проведення аналізу, але за його допомогою можна об'єктивно оцінити натуральний

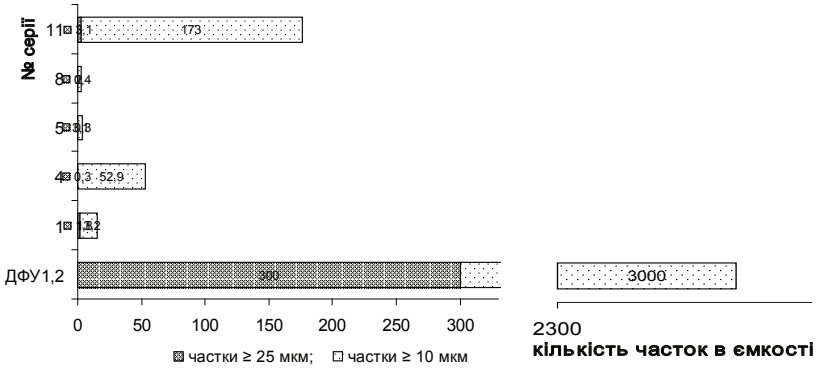


Рис. 1. Діаграма вмісту часток з розрахунку на контейнер розчину для препаратів малого об'єму у порівнянні з вимогами ДФУ 1 вид., доп. 2 (мембранно-мікроскопічний метод)

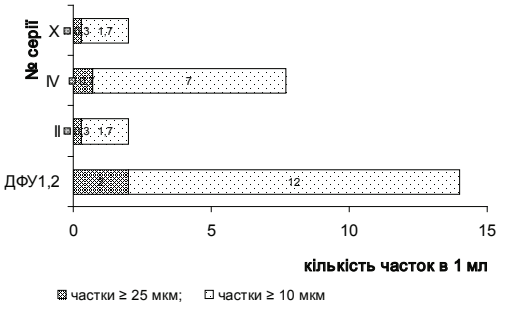


Рис. 2. Діаграма вмісту часток з розрахунку на 1 мл розчину для препаратів великого об'єму у порівнянні з вимогами ДФУ 1 вид., доп. 2 (мембранно-мікроскопічний метод)

лінійний розмір часток та структуру, а іноді і можливу причину забруднення, що є дуже важливим у технології виробництва парентеральних лікарських засобів.

Результати контролю МВ мембранно-мікроскопічним методом свідчать, що технологічне обладнання та параметри миття контейнерів зі скла та фільтруючі матеріали на стадії фільтрації розчинів у виробництві лікарських засобів, описаних вище, відповідають сучасним вимогам нормативної документації з контролю МВ.

Висновки

1. Усі досліджені препарати як малого, так і великого об'ємів, у первинному пакуванні із різних матеріалів задовольняли вимогам Державної Фармакопеї України 1 вид., 2 доп. за вмістом механічних включень.
2. Результати контролю свідчать, що методи інструментального і візуального контролю доповнюють один одного і дають змогу дати повну характеристику наявності механічних включень як видимого, так і невидимого діапазону, а іноді дозволяють встановити причину забрудненості на різних стадіях технологічного процесу.
3. Проведено аналіз вмісту механічних включень мембранно-мікроскопічним методом на зразках, що відносяться до промислових серій препаратів, впроваджених нами на підприємствах України та Росії, що дало підставу для перегляду КД 42У-001-93, гармонізації вимог її відповідно до ДФУ 1 вид., доп. 2, 2008 р. та розробки нового нормативного документа.

1. Доля В.Г. // Фармаком 2002. – № 1. – С. 62–64.

2. Алмакаєва Л.Г., Доля В.Г., Буднікова Т.М. // Фармац. журн. – 2006. – № 5. – С. 67–72.

3. Моисеева Е.В., Валевко С.А., Шилова С.В. // Фармация. – 2002. – № 4. – С. 44–47.

4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., Доп. 2. – Харків, 2008. – 620 с.

5. Настанова 42-01-2001 «Лікарські засоби». Належна виробнича практика. – К., 2001. – 82 с.

6. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. – 2957 p.

7. The United States Pharmacopeia / The National Formulary/ USP 30/NF 25. – Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc., 2007. – 3553 p.

Надійшла до редакції 22.06.2011.

Л.Г.Алмакаева, В.Г.Доля

МЕМБРАННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ МЕХАНИЧЕСКИХ ВКЛЮЧЕНИЙ В ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Ключевые слова: тиоктацид, лекарственное средство, тиоктовая кислота, трометамол, раствор, парентеральный, состав, технология

Проведен анализ содержания механических включений мембранно-микроскопическим методом на образцах, которые относятся к промышленным сериям препаратов, внедренных нами на предприятиях Украины и России.

L.G.Almakaeva, V.G.Dolya

MEMBRANE-MICROSCOPIC CONTROL of MECHANICAL INCLUDING is In PARENTERALLY DRAGS

Key words: tioktacid, medication, tioktovaya acid, trometamol, solution, parenterally, composition, technology

SUMMARY

The analysis of content of the mechanical including is conducted by a membrane-microscopic method on standards which behave to the industrial series of the drags inculcated by us on the enterprises of Ukraine and Russia.