

М.В.ЗДРАЙКОВСЬКА, аспірант, Т.В.ТОРХОВА, канд. фармац. наук, доцент

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

ВИПРОБУВАННЯ НА НАЯВНІСТЬ ПІРОГЕНІВ ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ «ГЛЮТАЦИН»

Ключові слова: інфузійний розчин, стерилізація, пірогени, тест-доза, вихідна температура, максимальне підвищення температури

Інфузійну терапію електролітними розчинами ефективно використовують при дегідратації будь-якого походження, при опіках, діареї різної етіології, при неефективності оральної регідратації, перитоніті, травмах різного генезу. Зменшуючи агрегацію формених елементів та в'язкість крові, ці розчини поліпшують її реологічні властивості та перфузію тканин [2]. Крім цього, інфузійні розчини, що містять іони калію, кальцію, магнію, цинку, хлориди, використовують для корекції порушень електролітного балансу, забезпечуючи надходження в організм електролітів, буферів, енергії та води [3]. Зважаючи на обмежену номенклатуру цієї групи лікарських засобів, але велику значущість у лікувальній практиці, нами було розроблено комплексний поліелектролітний засіб «Глютацин», який містить такі іони, як натрій, калій, кальцій, магній, цинк, хлорид-іони. Також до складу досліджуваного розчину входить глюкоза у концентрації 5 %. Як відомо, розчини глюкози мають широкий спектр дії і призначаються з метою дезінтоксикації, гемодилуції і регідратації [4, 6].

Однією з основних вимог, які висуває ДФУ до лікарських засобів для парентерального застосування, є відсутність пірогенних речовин, що являють собою продукти життєдіяльності і розпаду мікроорганізмів, токсини, загиблі мікробні клітини [1]. Потрапляючи до організму людини, вони можуть викликати підвищення температури, алергічні реакції і навіть призвести до летальних наслідків [6, 7]. Ось чому апірогенність є необхідною умовою при виробництві стерильних лікарських форм.

Методи дослідження. Об'єктом нашого дослідження був поліелектролітний інфузійний розчин «Глютацин», який містить іони натрію, калію, кальцію, магнію, цинку, хлорид-іони та глюкозу. Визначення даного показника проводили згідно з вимогами фармакопейної статті «Пірогени» одразу після стерилізації і після 4, 8, 12 і 24 місяців зберігання у двох серіях досліджуваного розчину [1]. Першу серію було стерилізовано при температурі 120 °С – 12 хв, а другу – при 105 °С – 45 хв.

Дослідження проводили на здорових і статевозрілих кроликах, масою тіла 2–3,5 кг кожний. Протягом тижня до проведення випробувань тварини одержували повноцінне харчування без антибіотиків і перебували у тихому приміщенні нарізно. Безпосередньо перед дослідженням (напередодні увечері) кроликів позбавляли їжі, а під час проведення випробувань позбавляли і води [1, 7]. У процесі дослідження були використані шприци одноразового використання, термометри, що визначають температуру з точністю до 0,1 °С.

Визначення «вихідної температури» кроликів проводили за 30 хв до введення досліджуваних розчинів. Температурний датчик вводили у пряму кишку на глибину від 7 до 9 см. Перед введенням розчини нагрівали до температури 37 °С і вводили протягом 2 хв у крайову вену вуха кожного кролика. Кількість введеного

розчину (тест-доза) становила 10 мл на 1 кг маси тіла кролика. Вимірювання температури тіла тварин проводили через кожні 30 хв протягом 3 год після ін'єкцій досліджуваних розчинів [1, 7].

Результати дослідження та їх обговорення

«Вихідна температура» кожного кролика — це середнє значення із двох показників температур, зареєстрованих у кролика з інтервалом 30 хв протягом 40 хв, що безпосередньо передують введенню випробуваного зразка [1]. У досліджуваних групах із шести кроликів (по 3 кролики на кожну серію досліджуваного розчину) вихідна температура відрізнялась не більше як на $\pm 0,1$ °С і не перевищувала 39,8 °С. Зміни температурних показників кроликів після введення досліджуваних розчинів наведено у табл. 1 і 2.

Таблиця 1

Результати перевірки на наявність пірогенів досліджуваного поліелектролітного інфузійного розчину «Глютацин» після стерилізації при температурі 105 °С — 45 хв

№ кролика	Маса тіла тварин, кг			Вихідна температура тіла кроликів за 30 хв до введення досліджуваного розчину, С	Температура тіла кроликів після введення препарату через					
	1-й день	2-й день	3-й день		30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	150 хв	180 хв
1	2,0	2,0	2,0	39,5	39,3	39,2	39,2	39,2	39,3	39,3
2	2,3	2,3	2,3	39,3	39,3	39,2	39,2	39,1	39,1	39,2
3	2,9	2,9	2,9	39,4	39,4	39,3	39,3	39,4	39,4	39,4
Після 4 місяців зберігання										
1	2,2	2,2	2,2	38,5	38,4	38,4	38,4	38,3	38,4	38,4
2	2,3	2,3	2,3	38,6	38,6	38,4	38,5	38,5	38,5	38,5
3	2,6	2,6	2,6	38,4	38,4	38,3	38,3	38,4	38,5	38,4
Після 8 місяців зберігання										
1	2,0	2,0	2,0	38,3	38,3	38,4	38,3	38,3	38,2	38,3
2	2,4	2,4	2,4	38,2	38,1	38,1	38,2	38,2	38,3	38,2
3	2,9	2,9	2,9	38,3	38,2	38,2	38,3	38,3	38,3	38,3
Після 12 місяців зберігання										
1	2,6	2,6	2,6	38,9	38,9	38,8	38,9	38,9	38,9	38,9
2	2,6	2,6	2,6	38,4	38,4	38,3	38,3	38,3	38,3	38,4
3	2,9	2,9	2,9	38,2	38,2	38,2	38,3	38,2	38,2	38,2
Після 24 місяців зберігання										
1	2,2	2,2	2,2	38,4	38,4	38,4	38,3	38,4	38,3	38,4
2	2,4	2,4	2,4	38,8	38,7	38,6	38,6	38,6	38,7	38,6
3	2,9	2,9	2,9	39,1	39,1	39,2	39,1	39,0	39,0	39,0

Як видно з експериментальних даних, максимального підвищення температури тіла тварин після введення досліджуваного розчину одразу після стерилізації не спостерігали і сума максимальних підвищень відповідно становить 0 °С, що свідчить про апірогенність поліелектролітного інфузійного розчину «Глютацин» при двох режимах стерилізації.

Таблиця 2

Результати перевірки на наявність пірогенів досліджуваного поліелектролітного інфузійного розчину «Глютацин» після стерилізації при температурі 120 °С – 12 хв

№ кролика	Маса тіла тварин, кг			Вихідна температура тіла кроликів за 30 хв до введення досліджуваного розчину, С	Температура кроликів після введення препарату через					
	1-й день	2-й день	3-й день		30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	150 хв	180 хв
1	2,1	2,1	2,1	39,4	39,2	39,2	39,3	39,2	39,3	39,2
2	2,3	2,3	2,3	39,3	39,2	39,1	39,2	39,2	39,1	39,2
3	2,5	2,5	2,5	39,4	39,3	39,4	39,4	39,3	39,4	39,4
Після 4 місяців зберігання										
1	2,4	2,4	2,4	39,2	39,2	39,1	39,2	39,3	39,3	39,2
2	2,5	2,5	2,5	39,2	39,2	39,1	39,1	39,1	39,1	39,2
3	2,8	2,8	2,8	38,9	38,8	38,9	38,9	38,8	38,8	38,8
Після 8 місяців зберігання										
1	2,1	2,1	2,1	38,3	38,3	38,4	38,4	38,3	38,3	38,3
2	2,3	2,3	2,3	38,6	38,5	38,5	38,4	38,5	38,5	38,6
3	2,5	2,5	2,5	38,4	38,4	38,4	38,4	38,4	38,3	38,3
Після 12 місяців зберігання										
1	2,4	2,4	2,4	39,4	39,2	39,3	39,3	39,3	39,3	39,2
2	2,3	2,3	2,3	39,1	39,2	39,1	39,1	39,1	39,1	39,0
3	2,5	2,5	2,5	39,2	39,3	39,2	39,2	39,1	39,2	39,2
Після 24 місяців зберігання										
1	2,0	2,0	2,0	39,1	39,1	39,0	38,8	38,9	38,9	38,8
2	2,3	2,3	2,3	38,4	38,3	38,3	38,4	38,3	38,4	38,4
3	2,7	2,7	2,7	38,3	38,3	38,3	38,1	38,2	38,2	38,1

З метою визначення апірогенності у процесі зберігання було проведено повторне випробування досліджуваного інфузійного розчину на наявність пірогенів після 4, 8, 12 і 24 місяців зберігання [1, 7]. За результатами досліджень, максимальне підвищення температури тіла тварин, яким введено розчини, після 4 місяців зберігання, становило 0,1 °С, після 8 і 12 місяців зберігання – 0,2 °С. Отже розчини, стерилізовані при двох температурних режимах, залишались апірогенними протягом 1 року зберігання.

Наступне визначення наявності пірогенів у розчинах, стерилізованих при температурах 120 °С – 12 хв і при 105 °С – 45 хв, проводили після двох років їх зберігання. Максимальне підвищення температури тіла кроликів не перевищувало 0,5 °С чи більше і становило 0,1 °С. Отже, досліджуваний розчин є апірогенним після 24 місяців зберігання.

Висновки

1. Максимальне підвищення температури тіла тварин після введення досліджуваного розчину «Глютацин», одразу після стерилізації і після 2 років зберігання, становило 0,2 °С і не перевищувало допустимих меж, встановлених ДФУ.

2. Поліелектролітний інфузійний розчин «Глютацин» залишається апірогенним, як після стерилізації при двох температурних режимах — 120 °С протягом 12 хв і при 105 °С протягом 45 хв, так і в процесі зберігання протягом 24 місяці.

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556с.
2. Жидков Ю.Б., Колотилов Л.В. Инфузионно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых. — М.: Медпрессинформ, 2005. — 302с.
3. Торхова Т.В. Разработка технологий полиионных растворов с энергетическими субстратами для инфузий: дис.канд.фармац.наук: 15.00.01. — К., 1989. — 156 с.
4. Перцев І.М., Пімінов О.Х., Слободянюк М.М. та ін. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. — В.: Нова книга, 2007. — 728 с.
5. Халеев Е.Л., Тихонова С.А., Печенежская Л.А. // Провизор. — 2002. — № 10.
6. British Pharmacopoeia — London. — 2009.
7. European Pharmacopoeia. 3rd Edition. Council of Europe. Strasbourg. — 1997. — 1799р.
8. The United States Pharmacopoeia 30 — National Formulary 25 / The United States Pharmacopoeial Convention. — 2007.

Надійшла до редакції 23.09.2010.

М.В.Здрайковская, Т.В.Торхова

ИСПЫТАНИЕ НА НАЯВНОСТЬ ПИРОГЕНОВ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА «ГЛЮТАЦИН»

Ключевые слова: инфузионный раствор, стерилизация, пирогены, тест-доза, исходная температура, максимальное повышение температуры

В статье приведены результаты исследований на пирогенность полиэлектролитного инфузионного раствора «Глютацин». Установлено, что растворы, которые стерилизовались при температурах 120 °С — 12 минут и при 105 °С — 45 минут оставались апирогенными после изготовления и в процессе хранения сроком 24 месяца.

М. V. Zdrajkovskaja, T. V. Torkhova

PYROGEN TEST OF POLYELEKTROLITICAL INFUSION SOLUTION «GLUTACIN»

Key words: infusion solution, sterilization, pyrogens, test-dose, initial temperature, maximal increase of temperature

SUMMARY

There are the results of pyrogen test researches of polyelectrolytical infusion solution «Glutacin» are resulted in the article. It is found that solutions, which were sterilized at 120 °C -- 12 min. and at 105 °C — 45 min., are remained pyrogen-free after preparing and in the process of storage a term 24 months.