

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Войтова Ю.В.

*младший научный сотрудник
лаборатории фармакопейного анализа;*

Меркулова Ю.В.

*кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник;*

Гомон О.Н.

*кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник;*

*Государственное предприятие «Украинский научный
фармакопейный центр качества лекарственных средств»*

МЕШАЮЩИЕ ФАКТОРЫ ПРИ КОНТРОЛЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЯХ

Бактериальные эндотоксины, источником которых являются грамотрицательные бактерии, являются наиболее распространенной причиной токсических реакций, которые возникают при инъекционном введении загрязненных пирогенами лекарственных средств [1, с. 29]. Наличие бактериальных эндотоксинов в лекарственном средстве может маскироваться факторами, которые оказывают мешающее действие на реакцию эндотоксинов с лизатом амебоцитов мечехвоста [2, с. 1].

Целью настоящей работы являлась стандартизация методик определения эндотоксинов в фармацевтических субстанциях, используемых в производстве парентеральных лекарственных средств.

В качестве исследуемых образцов служили 10 фармацевтических субстанций. Содержание бактериальных эндотоксинов определяли с использованием гель-тромб метода (метод А, предельное испытание), основанного на образовании геля

при взаємодії лизата амебоцитів з ендотоксинами і указанного в Государственной Фармакопее України в якості базового [3, с. 94].

В процесі вивчення можливого перешкоджаючого впливу фармацевтичних субстанцій на реакцію лизата амебоцитів з бактеріальними ендотоксинами показано, що ксантинола нікотинат, инозин, лідокаїна гідрохлорид, прокаїна гідрохлорид, 3-(2,2,2-триметилгідразиний) пропіонат, фуросемід, хлорпромазіна гідрохлорид, амброксола гідрохлорид, дифенгідраміна гідрохлорид і апротинин оказують інгібіруюче діє на процеси гелеобразовання, суттєво різничаючись по своїй вираженості. Піридоксіна гідрохлорид, навпаки, значимо активує реакцію згортання.

Для усунення перешкоджаючого дієвства випробовуваних субстанцій на реакцію між лизатом амебоцитів і бактеріальними ендотоксинами в процесі пробопідготовки зразків проводили серію послідовних розведень водою для БЭТ з коефіцієнтом розведення 1 : 2. Розведення зразків дозволило досягти оптимального для гелеобразовання рН в діапазоні від 6,0 до 8,0, усунути угнетаюче дієвство фармацевтичних субстанцій на активність ферментативної системи лизата амебоцитів і виключити їх вплив на конформаційні змієні ліпополісахариду (ендотоксина).

Установлено максимальні неінгібіруючі концентрації досліджуваних субстанцій, які не міють перешкоджаючих факторів для реакції гелеобразовання. Похідна нікотинової кислоти – ксантинола нікотинат практично не оказує впливу на процеси згортання при максимальній неінгібіруючій концентрації – 18,7 мг/мл. Нуклеозид – инозин, як і лідокаїна гідрохлорид, оказували інгібіруюче дієвство впродовж до концентрації в розчині – 5 мг/мл. Нескільки посилювалось, в порівнянні з лідокаїном гідрохлоридом, угнетаюче вплив іншого місцевого анестетика – прокаїна гідрохлориду, яке усувалось лише в концентраціях менше 2,5 мг/мл. Достатньо близьку величину максимальної неінгібіруючій концентрації проявляв 3-(2,2,2-триметилгідразиний) пропіонат (мельдоний), яка складала 1,5 мг/мл.

Проблемними для випробування на бактеріальні ендотоксини являлись зразки, проявляючі своє перешкоджаюче дієвство в дуже низьких концентраціях. Так, тільки в концентраціях рівних і менше

0,3 мг/мл нейтралізувались угнетающие свойства субстанции амброксола гидрохлорида. В сравнении с последним в 10 раз возрастала ингибирующая активность фуросемида и хлорпромазина гидрохлорида, которая обнаруживалась во всем диапазоне концентраций, превышающих 0,03 мг/мл. Практически равновыраженный эффект оказывало антигистаминное лекарственное средство – дифенгидрамина гидрохлорид, максимальная неингибирующая концентрация которого равнялась 0,02 мг/мл.

Мешающее на реакцию гелеобразования действие апротинина устранялось при разведении субстанции до концентрации 625 ЕД/мл и менее.

При проведении испытания фармацевтических субстанций по показателю «бактериальные эндотоксины» разведение испытуемых образцов являлось наиболее простым и надежным способом устранения мешающего действия.

Список использованных источников:

1. Endotoxins, Pyrogens, LAL Testing and Depyrogenation / Ed. K. L. Williams // Informa Healthcare USA, Inc., 2007. – 419 p.
2. Ситников А. Г. Факторы, мешающие реакции. Проблемные образцы // ЛАЛ-тест. – 2007. – № 4(19). – С. 1-7.
3. 2.6.14. Бактеріальні ендотоксини. Державна Фармакопея України // Державне підприємство «Український фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків: «Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – С. 94-100.