

Т.Г. Калинин, Н.В. Ділай

ПЕРСПЕКТИВИ УДОСКОНАЛЕННЯ БІОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна*

e-mail: nadja.kachmarchyk@arterium.ua

Резюме: Стаття містить огляд літератури щодо визначення пірогенності стерильних лікарських засобів. Основною причиною пірогенності є бактерійні ендотоксини. Вони викликають цілу низку серйозних біохімічних порушень, що можуть закінчуватись летально, у випадку високих концентрацій. Розглянуто 2 способи визначення пірогенності: постановкою тесту на кріліках та ЛАЛ-тестом. Встановлено переваги ЛАЛ-тесту, як альтернативного методу визначення пірогенності стерильних лікарських засобів. Це, зокрема, надійність, простота у виконанні, швидкість одержання даних. Крім цього, для багатьох стерильних лікарських засобів визначення бактерійних ендотоксинів за допомогою ЛАЛ-тесту є єдиним способом визначення пірогенності.

Ключові слова: ЛАЛ-тест, пірогенність, ендотоксини, стерильні лікарські засоби.

Вступ. Пірогенність (пірогенна властивість, пірогенна реакція, пірогенна дія) – здатність хімічних речовин (так званих «пірогенів», «пірогенних речовин» (ПР), «пірогенних сполук» чи «пірогенних домішок») при їх введенні в організм, викликати у свавців специфічну фізіологічну реакцію⁴. Клінічна картина пірогенної реакції, зазвичай, проявляється у вигляді лихоманки і підвищення температури до 39–40°C. Гарячку переважно супроводжують біль голови, підвищення артеріального тиску, тахікардія, ціаноз, блювання, діарея, міальгія, дискомфорт у грудній клітці, інколи – біль у попереку. Типовим є розвиток лейкоцитозу і гіпоферемії, а в рідкісних випадках – колапсу; при цьому можливий гемолітичний шок⁸.

Причиною токсичних пірогенних реакцій є ендотоксини (ЕТ), що продукуються грамнегативними бактеріями. Пірогенна активність ЕТ набагато вища за активність більшості ПР небактерійного походження. Незважаючи на те, що пірогени іншої хімічної природи мають різну структуру, на відміну від бактерійних ЕТ вони менш активні і частина з них може бути визначена різними хімічними методами. Зазвичай, саме відсутність бактерійних ЕТ у стерильних лікарських засобах (ЛЗ) означає відсутність пірогенних компонентів^{2,3}.

Цьому є декілька пояснень: бактерії широко розповсюджені в природі, а тому можуть бути присутні в активних фармацевтичних інгредієнтах, які використовуються для виго-

товлення лікарських форм (ЛФ), у системах отримання і розподілу води, на поверхні технологічного обладнання, в повітрі виробничих приміщень, на одязі та руках персоналу; ЕТ грамнегативних бактерій залишаються біологічно активними молекулами і після загибелі бактерій. Молекули ЕТ термостабільні та легко витримують цикл стерилізації в автоклаві. Малі розміри молекул ЕТ дозволяють їм легко проходити через мембрани, які використовуються для стерилізації розчинів (0,22 мкм); з цієї причини ЕТ можуть бути присутні в готових ЛФ, навіть виготовлених в асептичних умовах після фінішної стерилізації; бактерійні ЕТ є виключно активними (сильними) пірогенами. Для розвитку пірогенної реакції достатньо присутності бактерійних ЕТ в інфузійному розчині в концентрації 1 нг/мл (близько 10 МО/мл). Пірогени іншої природи менш активні і для розвитку пірогенної відповіді їх концентрація повинна бути в 100–1000 раз більшою⁹.

Мета дослідження. Аналіз сучасного стану проведення біологічного контролю ЛЗ та обґрунтування переваг ЛАЛ-тесту як альтернативного методу визначення пірогенності ліків.

Матеріали та методи дослідження. Для реалізації поставлених завдань проведено аналіз та узагальнення вітчизняних та зарубіжних джерел інформації щодо принципів проведення біологічного контролю ЛЗ; проаналізовано вимоги нормативних документів щодо якості ЛЗ та узагальнено дані щодо

принципів їх досягнення; використано методи: системного аналізу, бібліосемантичний та аналітичний.

Результати дослідження та їх обговорення. Бактерійні ЕТ – це токсичні речовини, які за своєю природою є білками та ліпополісахаридами (ЛПС). У свою чергу, ЛПС –

унікальний клас речовин, наявність яких є характерною ознакою грамнегативних бактерій. Вони мають своєрідну будову молекули, що містить у своєму складі як гідрофільні, так і гідрофобні групи, що надає молекулі амфотерних властивостей (рис. 1).

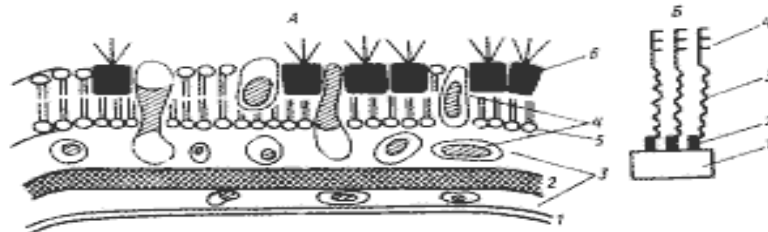


Рис. 1. Будова клітинної стінки грамнегативних бактерій та молекули ЛПС

А. Клітинна стінка грамнегативних бактерій:

1 – цитоплазматична мембрана; 2 – пептидоглікановий шар; 3 – периплазматичний простір; 4 – молекули білків (заштрихована гідрофобна частина); 5 – фосфоліпід; 6 – ЛПС.

Б. Будова молекули ЛПС:

1 – ліпід А; 2 – внутрішнє полісахаридне ядро (внутрішній кор); 3 – зовнішнє полісахаридне ядро (зовнішній кор); 4 – О-антиген.

Гідрофобною частиною молекула занурюється в ліпідний шар зовнішньої мембрани, а гідрофільна частина знаходиться над поверхнею мікробної клітини¹⁹. Гідрофільна частина ЛПС, як правило, складається з гетерополісахариду, в якому розрізняють О-специфічний ланцюг і коровий олігосахарид, та ковалентно приєднаний до нього ліпідний компонент – ліпід А. О-специфічний полісахарид – це полімер, що складається з повторюваних ланок, які включають від 1 до 8 моносахаридних залишків. У коровому олігосахариді розрізняють зовнішній кор, до складу якого входять гексози і аміноцукри (переважно 2-аміно-2-дексози-Д-глюкоза і/ або 2-аміно-2-дексози-Д-галактоза), та внутрішній кор, що включає гептоди і унікальну октозу – 2-кетоз-3-дезоксикетолонову кислоту або КДО. Ліпід А – це токсична та відповідальна за імунологічну активність частина макромолекули ЛПС. Таким чином, ЛПС грамнегативних бактерій відіграють роль бар'єрів між мікроорганізмом та зовнішнім середовищем, взаємодіють з клітинами макроорганізму і, тим самим, індукують синтез різних біоактивних медіаторів⁷. Отже, до структури ЛПС входять такі основні компоненти: унікальна молекула ліпід А, внутрішній кор, зовнішній кор та О-антиген^{7,19}.

Таким чином, молекула ЛПС визнає, час токсичні властивості мікроорганізму. ЕТ більш стійкі до підвищення температури та малоспецифічні. Бактерійні ЕТ мають широкий спектр патологічних для організму людини і тварин біологічних ефектів, зокрема лихоманку, виражену клінічними проявами септицемії; токсичний вплив на систему кро-

вотворення з проявами гранулоцитозу, еритроцитозу і тромбоцитопенії; внутрішньосудинну коагуляцію крові; ендотоксичний шок у результаті руйнування лізосом із вивільненням протеаз та інших вазоактивних медіаторів; викликають: різкі метаболічні порушення, втрату вуглеводів, підвищення в плазмі тригліцеридів і жирних кислот, а також підвищення активності ферментів цитолізу та анафілактичний шок при повторних введеннях^{5,7,9,19}.

Механізм пірогенної дії бактерійних ЕТ характеризується наступними процесами: при руйнуванні клітин грамнегативних мікроорганізмів вивільнений ЕТ зв'язується з білками, які циркулюють у крові і CD-14-рецепторами лейкоцитів, моноцитів і макрофагів, ендотеліальними та іншими типами клітин. Активовані ліпополісахаридзв'язуючим білковим комплексом мононуклеарні фагоцити продукують фактор некрозу пухлини, який у свою чергу індукує синтез інтерлейкінів (ІЛ), зокрема ІЛ-1?. Фактор некрозу пухлини і ІЛ-1? впливають на ендотеліальні клітини, що продукують ІЛ-6, ІЛ-8 і адгезивні молекули. Первинне вивільнення бактерійних ЕТ призводить до цитокінового каскаду, як наслідок вивільнення цитокінів макрофагами, а також підвищує ендотеліальну адгезію молекул для лейкоцитів, посилюючи комплемент-опосередковану реакцію нейтрофілів. Макрофаги, як додаткове джерело кисневих радикалів, протеаз, метаболітів арахідонової кислоти, фактор активації тромбоцитів і цитокінів, посилюють запалення⁵⁻⁷.

Численні дослідження показали, що ЛПС відповідають практично за всі фізіологічні ефекти ендотоксину. Концентрація ЛПС у сироватці на рівні 1 нг/мл асоційована практично зі 100% летальністю⁵.

Сьогодні контроль рівня пірогенів може бути здійснений 2-а шляхами. Перший – це традиційний метод, що застосовується понад 60 років і базується на визначенні пірогенності з використанням лабораторних тварин, зокрема кріликів. У цьому тесті вивчається реакція кріликів на введення їм у кров досліджуваного розчину. Підвищення температури тварини вище допустимої норми вказує на наявність пірогенів^{4,19}. Цей стандартний метод знайшов відображення в усіх сучасних фармакопеях і за всі роки існування не зазнав значних змін^{2,3,24,27,28}.

Другий – лізат амебоцитів лімулюса – тест (ЛАЛ-тест), який був розроблений для визначення *in vitro* вмісту пірогенів, а саме – бактерійних ЕТ, за допомогою реакції гелеутворення лізату амебоцитів гемолімфи тихоокеанського підковоподібного краба-мечохвоста *Limulus polyphemus*, і тому одержав назву «ЛАЛ-тест»^{2-4,8,9,11-13,19,22,24,27,28}.

Початком розробки тесту можна вважати роботу *Ф.Б. Банга*, в якій він опублікував результати досліджень реакції крабів-мечохвостів на введення їм у кров морських бактерій. Після введення бактерій більшість особин гинуло від поширеного внутрішньосудинного зсідання крові. Таке зсідання викликали не тільки живі бактерії, але й їх «термостабільний екстракт» – убиті кип'ятінням бактерій^{9,19}. Дослідження цього феномену були продовжені *Ф.Б. Бангом* разом з *Дж. Левінім*. У 1962 р. вони опублікували статтю, які вважаються основою ЛАЛ-тесту²².

Виключна чутливість до ЕТ пов'язана з високою концентрацією грамнегативних бактерій у морській воді, особливо при дні – середовищі існування крабів-мечохвостів. Тому будь-яке пошкодження покривів тіла призводить до контакту клітин крові з бактеріями, які і запускають реакцію зсідання. Згусток крові, що утворився, перешкоджає подальшій її втраті, закупорює місце пошкодження, а головне, іммобілізує бактерії, попереджуючи таким чином особину від зараження. Ферментативна система амебоцитів морських членистоногих, що у присутності ЕТ грамнегативних мікроорганізмів викликає зсідання гемолімфи, є досконалим результатом еволюційного пристосування до умов зовнішнього середовища. Ця система у загальних рисах нагадує процес зсідання крові у вищих організмів¹⁹.

Основне призначення ЛАЛ-тесту – визначення кількості бактерійних ЕТ в ін'єкційних ЛЗ. В основі методу лежить реакція взаємодії ЛПС і спеціально обробленого лізату амебоцитів, який називається ЛАЛ-реактивом. У процесі взаємодії з комплексом ферментів лізату при наявності ЕТ білок (коагулоген), що зсідается, переходить у гель (коагулін)^{4,8,9,15,22,26}.

Промисловий випуск ЛАЛ-реактиву розпочався в США з кінця 1970-х років. Більшість реактивів призначена для аналізу методом геле-тромб тесту, проте існують також реактиви для проведення випробувань хромогенним методом та для застосування різних модифікацій турбідиметричного методу.

Технологія отримання реактиву загалом повторює запропоновану ще 20 років тому методику (рис. 2).



Рис. 2. Загальна схема отримання ЛАЛ-реактиву

Одноразовий забір крові в мечохвоста складає від 50 до 200 мл у залежності від ваги особини (приблизно 25–30% від загального об'єму крові). Об'єм крові, що циркулює, відновлюється за 3–7 днів. Проте, для відновлення числа амебоцитів потрібно 3–4 місяці^{22,26}.

Постановка тесту полягає в тому, що об'єм лізату та відповідний об'єм випробовуваного зразка обережно змішують. Суміш інкубують, не допускаючи вібрації і зводячи до мінімуму втрату води, впродовж 60 хв. при температурі 37°C. Позитивним результатом вважається утворення стійкого гелю, що не руйнується при обережному перевертанні посудини^{2,3,4,24,27,28}.

ЛАЛ-тест порівнюється з перевіркою пірогенності на кріліках і, як правило, це порівняння на користь ЛАЛ-тесту. До очевидних переваг ЛАЛ-тесту належать: чутливість (набагато вища від тесту на кріліках); можливість кількісного визначення ЕТ; швидке отримання результату; висока специфічність щодо до бактерійних ЕТ; хороша відтворюваність; економічна доцільність, особливо при масовому використанні ЛАЛ-тесту; виконання міжнародних вимог «3Rs» (*reduction, refinement, replacement*), що призводить до скорочення кількості лабораторних тварин⁹.

Усі ін'єкційні ЛЗ повинні бути апірогенними, проте, далеко не всі засоби можна контролювати на кріліках. Основною перешкодою є токсичність чи фармакологічні властивості ЛЗ, через які не можна виконати даний тест. До таких ЛЗ можна віднести: медикаменти, які знижують температуру тіла (транквілізатори, нейролептики, ненаркотичні анальгетики-антипіретики, кальцію глюконат, кортикостероїди, деякі анестетики); ліки, що підвищують температуру тіла (препарати плаценти, вакцини, новокаїн); засоби, що порушують фізіологічний стан тварин (засоби для наркозу, наркотичні анальгетики, снодійні, серцеві глікозиди, деполяризуючі міорелаксанти, інсулін); ЛЗ для інтратектального введення; ліки, після першого введення яких крілікам, повторне використання тих же тварин ускладнюється або забороняється (ЛЗ із антигенними властивостями, антибіотики, протипухлинні ліки); радіофармацевтичні засоби; олійні розчини; допоміжні речовини, перш за все, вода для ін'єкцій, які використовуються у виробництві ЛЗ для парентерального введення^{19,22}.

Крім цього, тестом на кріліках неможливо визначити пірогенність первинного пакування (ампул, флаконів) і технологічного обладнання, які використовуються у виробництві ЛЗ для парентерального введення, та проводити постадійний контроль технологічного процесу²². Сьогодні ці 2-а методи вважа-

ються альтернативними. Ця альтернативність полягає у виборі для нормативної документації методу, який найбільше відповідає даному ЛЗ і виробництву, за принципом, прийнятому у всьому світі: «Усі ін'єкційні ЛЗ необхідно контролювати за допомогою ЛАЛ-тесту; і тільки ті з них, для яких цей контроль неможливий, на кріліках»^{9,24,27,28}.

Таким чином, визначення бактерійних ЕТ є одним із важливих тестів біологічного контролю ЛЗ, оскільки людям, як і тваринам дуже часто вводиться велика кількість різних парентеральних ЛЗ. Проте, сьогодні промислове виробництво ін'єкційних ЛЗ, екстемпоральне виготовлення, виробництво ветеринарних препаратів постійно стикається з цілою низкою проблем щодо забезпечення та контролю якості вмісту бактерійних ЕТ.

Постійне удосконалення виробництва традиційних готових ЛЗ, а також створення нових ЛФ і систем з регульованим вивільненням та цільовою доставкою в організмі людини чи тварини, призводить до необхідності істотного підвищення вимог до якості готових ЛЗ, активних фармацевтичних інгредієнтів та води, призначених для ін'єкційних ЛЗ та парентерального живлення^{1,10,14,16,20,21,23}.

В Україні зростає також частка інфузійних розчинів промислового виробництва. Однак значна їх частина виготовляється аптечними закладами, що пояснюється відносною дешевизною внутрішньоаптечних заготівель. При цьому слід пам'ятати про небезпеку застосування інфузійних розчинів у випадку перевищення в них норм вмісту бактерійних ЕТ^{17,18,25}. Впровадження ЛАЛ-тесту у практику виробництва ЛЗ та ветеринарних препаратів, а також у клінічні дослідження затримується, що пов'язано з низкою об'єктивних і суб'єктивних причин. Проте сьогодні проблемі бактерійних ЕТ приділяється підвищена увага у зв'язку з впровадженням вимог належної виробничої практики в Україні¹⁰.

Висновки:

1. На даний час в Україні біологічний контроль ін'єкційних та інфузійних розчинів здійснюється переважно за допомогою тесту на кріліках, в основі якого лежить вимірювання температури як можливої реакції на бактерійні ендотоксини.
2. Нормативна документація багатьох країн на лікарські засоби парентерального застосування подає для їх біологічного контролю ЛАЛ-тест, що базується на реакції гелеутворення лізату амебоцитів гемолі-

мфи тихоокеанського підковоподібного краба-мечохвоста *Limulus polyphemus*.

3. ЛАЛ-тест доцільно ширше використовувати у випадку стерильних лікарських засобів, які понижують або підвищують температуру тіла, порушують фізіологічний стан тварин, олійних розчинів, допоміжних речовин, первинного пакування, постадійного контролю технологічного процесу тощо. ЛАЛ-тест може бути ефективним методом біологічного контролю

ін'єкційних та інфузійних лікарських засобів, які виготовляються в аптечних за-

кладах, а також для ветеринарної медицини.

Література:

1. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек / За ред. *О.І. Тихонова, Т.Г. Ярних*. Київ МОЗ. 2005 – 77с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С.127–138.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С.115–125.
4. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / За ред. док. вет. наук, проф. *І.Я. Коцюмбаса*. – Львів: Тріада плюс, 2006. – 360 с.
5. *Еськов А.П.* Механизм токсического действия эндотоксина in vivo / *А.П. Еськов, Р.И. Каюмов, А.Е. Соколов* // Токсикологический вестник. – 2003. – №3. – С.15–18.
6. *Жеребило О.С.* Характеристика ліпополісахаридів бактерій залежно від методу виділення / *О.С. Жеребило, С.М. Мороз, Р.І. Гвоздяк* // Український біохімічний журнал. – 2000. – №6. – С.51–55.
7. *Здоровенко Е.Л.* Біологічна активність ліпополісахаридів грамнегативних бактерій / *Е.Л. Здоровенко, В.К. Позур, М.С. Кучеренко* // Биополимеры и клетка. – 2000. – №2. – С.5–15.
8. *Краснюк И.И.* ЛАЛ-тест современное состояние / *И.И. Краснюк, Г.П. Матюшина, М.Ю. Цой* // Фармація. – 2008. – №3. – С.49–52.
9. ЛАЛ-тест (Сборник статей, лекцій и практических рекомендаций) / ЛАЛ-центр. – 2008. – 114с.
10. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика // Київ МОЗ України, 2010. – 230 с.
11. *Неугодова Н.П.* Контроль пирогенности инъекционных препаратов / *Н.П. Неугодова, Г.В. Долгова, Г.А. Сапожникова* // Система контроля качества лекарственных препаратов в стратегии GMP: Материалы науч.-практ. семинара. – М., 2000. – С.18–22.
12. *Неугодова Н.П.* Основные положения общей фармакопейной статьи «Бактериальные эндотоксины» / *Н.П. Неугодова, Г.В. Долгова, А.Г. Ситников* // ЛАЛ-тест. – 2002. – №1. – С.1–5.
13. Новый подход к оценке результатов испытаний лекарственных средств на пирогенность, проводимых по схеме Европейской Фармакопеи / *Г.В. Долгова, Г.Я. Кивман, А.С. Рыков* [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1999. – №2. – С.48–55.
14. Практикум по технологи лекарственных форм: Учебное пособие / *И.И. Краснюк, Г.В. Григорьева* [и др.]; Под ред. *И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой*. – М.: Изда-тельский центр «Академия», 2006. – 423 с.
15. Применение ЛАЛ-теста для определения пирогенности лекарств // Мед. бизнес. – 1999. – №10. – С.15–17.
16. *Приходько А.Е.* Оптимизация технологии получения и оценки качества воды для фармацевтических целей: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Фармацевт. науки» / *А.Е. Приходько*. – М., 2005. – 24 с.
17. *Приходько А.Е.* Оценка безопасности воды для инъекций с использованием ЛАЛ-теста / *А.Е. Приходько* // Междуна-род. конф. студентов и аспирантов по фундаментал. наукам «Ломоносов»: Мате-риалы. – Вып. 4. – М.: Изд.-во МГУ, 2000. – С.500–501.
18. *Приходько А.Е.* Сравнительная оценка методов получения воды для инъекций в больничных и меж-больничных аптеках г. Москвы / *А.Е. Приходько, А. Валевко* // Человек и лекарство: Тез. докл. VIII Рос. нац. конгр. – 2001. – С.721–722.
19. Проблема визначення ендотоксинів, як основної причини пирогенності / *І.Я. Коцюмбас, Г.Ю.Тесляр, А.О. Костюк* [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2001. – №8. – С. 34–36.
20. Производство лекарств по GMP / Составители *М.А. Кушнарёва, Л.И. Крячко, Т.Б. Оглодкова*. – М.: Изд. дом «Меди-цинский бизнес», 2005 – 344 с.
21. Промышленная технология лекарств. В 2-х т. / *В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова* [и др.]. Харьков: «Основа» Изд. «УкрФА», 1999. – 839с.
22. *Ситников А.Г.* ЛАЛ-тест. Современные подходы к определению пирогенности / *А.Г. Ситников, Л.А. Травина, В.Л. Багирова*. – М. – 1997. – 96 с.
23. *Цой М.Ю.* Гель-тромб-тест в анализе парентеральных растворов аптечного изготовления / *М.Ю. Цой, И.И. Краснюк* // Фармація. – 2008. – №7. – С.21–23.
24. British Pharmacopoeia. – London, 2007. – P.494–498.
25. *Cooper J.F.* Monitoring Water Systems for Endotoxin / *J.F. Cooper, C.S. Polk* // LAL Times. – 1998. – №2. – P.21–25.
26. *Cooper J.F.* The Impact of Non-endotoxin LAL-Reactive Materials on Limulus Ame-bocyte Lysate Analyses / *J.F. Cooper, M.E. Weary, F.T. Jordan* // J. Parent. Sci. Technol. – 1997. – №1. – P.2–6.
27. European Pharmacopoeia, 5-rd ed., 2006. – P.171–175.
28. The United States Pharmacopoeia, 30-th ed., NF.25, 2007. – P.109–114.

УДК 615.076.9

ПЕРСПЕКТИВЫ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Т.Г. Калинюк, Н.В. Дилай

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Резюме: Статья содержит обзор литературы относительно определения пирогенности лекарственных средств. Основной причиной пирогенности считают бактериальные эндотоксины. Эндотоксины вызывают целый ряд серьезных биохимических нарушений, которые могут заканчиваться летально, в случае наличия высоких концентраций. Рассмотрено 2-а способа определения пирогенности: постановкой теста на пролиаки и ЛАЛ-тестом. Установлено преимущества ЛАЛ-теста, как альтернативного метода определения пирогенности лекарственных средств. В частности это, надежность, простота исполнения, скорость получе-

ISSN 2070-3112

«Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація»

2012, №1–2

ния данных. Кроме этого, для многих лекарственных средств определение бактериальных эндотоксинов при помощи ЛАЛ-теста является единственным способом определения пирогенности.

Ключевые слова: ЛАЛ-тест, пирогенность, эндотоксины, стерильные лекарственные средства.

UDC 615.076.9

IN PROSPECT OF IMPROVEMENT STERILE PARENTERAL PREPARATIONS BIOLOGICAL CONTROL

T.G. Kalynyuk, N.V. Dilay

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Summary: This article contains a literature overview about pyrogenicity determination of sterile parenteral preparations. It was presumed that the main cause of pyrogens are bacterial endotoxins. Endotoxins cause a number of serious biochemical disturbances, which could lead even to death when existing in high concentrations. Two methods of pyrogenicity determination were considered: carrying out a test on rabbits and a LAL test. LAL test advantages were defined, as an alternative method of medications pyrogenicity determination. In particular, it's accuracy, simplicity and quick result. Apart of that, determination of bacterial endotoxins of many pharmaceutical products by means the LAL test is the unique possible method for pyrogenicity determination.

Keywords: LAL-test, pyrogenicity, endotoxins, sterile parenteral preparations.

Надійшла до редакції 5.04.2011 р.