УДК 615.456.1:615.014.24:615.28

ОБГРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА АНТИМІКРОБНОГО ПРЕПАРАТУ СРІБЛА В АМПУЛАХ

Ж. М. Полова, кандидат фармацевтичних наук, доцент, в.о. завідувача кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
Л. Г. Алмакаєва, доктор фармацевтичних наук, професор, завідуюча науково-дослідною лабораторією парентеральних та оральних рідких лікарських засобів Національного фармацевтичного університету

Резюме. *Проведені експериментальні дослідження щодо технологічного процесу виробництва стерильного срібловмісного лікарського засобу. В результаті дослідження розроблено технологію промислового виробництва стерильного комбінованого антимікробного препарату з срібла цитратом,*

D – пантенолом та L – аргініном гідрохлоридом у скляних ампулах об'ємом 10 мл. Розроблена технологічна схема виготовлення лікарського препарату та проведено контроль якості препарату згідно нормативно технічної документації.

Ключові слова: *технологічний процес, стерильна лікарська форма, препарат срібла.*

Вступ. Питання забезпечення належної якості стерильних лікарських засобів у процесі виробництва є надзвичайно актуальним. Ефективно організований технологічний процес є важливою складовою життєвого циклу виробництва стерильних препаратів, вимоги до якого викладені у правилах Належної виробничої практики (GMP), спрямованих на отримання продукції гарантованої якості, доведеної ефективності та встановленої безпеки [10].

Під час фармацевтичної розробки необхідно встановити і обґрунтувати прийнятні межі для перемінних фармацевтичних параметрів, до яких належать: компоненти лікарського засобу, лікарська форма та технологічний процес. Ці параметри безпосередньо впливають на біодоступність активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), а, отже, пов'язані з терапевтичною еквівалентністю / нееквівалентністю лікарського засобу [3].

Для забезпечення всіх показників якості готової стерильної продукції мають створюватись спеціальні умови, рекомендовані для проведення технологічного процесу, чистоти виробничих приміщень, роботи технологічного устаткування, вентиляції і чистоти повітря, системи підготовки основної сировини і допоміжних матеріалів для зниження до мінімуму ризику контамінації мікроорганізмами, частинками або пірогенними речовинами [12].

Одним із найважливіших етапів фармацевтичної розробки є технологічний процес. Спосіб виробництва в значній мірі впливає на швидкість вивільнення АФІ з лікарської форми і, як наслідок, на інтенсивність і повноту його всмоктування. Навіть найпростіші технологічні операції, такі як порядок змішування компонентів, особливості процесу розчинення можуть істотно впливати на характер дії препарату.

Актуальною є фармацевтична розробка нового комбінованого антимікробного препарату, що містить цитрат срібла, L – аргінін та декспантенол. Відомо, що інгібуюча дія срібла біологічної активності мікроорганізмів зумовлена наступним: втручання до перенесення електронів, зв'язування ДНК та взаємодія з мембраною клітини. За даними спектроскопічних досліджень канадських вчених встановлено, що Ag формує з ДНК мікробної клітини комплекси шляхом зв'язування катіона з гуаніном (за умов низької концентрації) і з аденіном (за умов високої

концентрації). Сполучені з ДНК іони срібла блокують транскрипцію, а зв'язані з компонентами поверхні клітини порушують дихання бактерії та синтез АТФ [8, 9]. Дія іонів срібла на мікробну клітину здійснюється у дві стадії:

1. – адсорбція; 2. – активний транспорт іонів у клітину. До 90% поглинутих іонів срібла утримуються в мембрані, метаболізм мікробної клітини порушується в результаті інактивації ферментів і білків-переносників [11]. Створення вітчизняного препарату антимікробної дії з метою подолання проблеми зниження ефективності антибіотикотерапії через втрату чутливості мікроорганізмів до відомих антимікробних препаратів, вважаємо необхідним для фармацевтичної галузі.

Мета. Метою даної роботи є обґрунтування технологічного процесу виробництва антимікробного стерильного лікарського препарату в ампулах зі срібла цитратом, L – аргініном та декспантенолом.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження були 3 серії препарату в скляних ампулах об'ємом 10 мл, виготовлені в асептичних умовах науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів при Національному фармацевтичному університеті (м. Харків, Україна).

В роботі використані АФІ – срібла цитрат (виробник ТОВ "Наноматеріали і нанотехнології", м. Київ); D – пантенол USP (виробник –BASF, Німеччина); L – аргініну гідрохлорид (виробник – Tianjin Tiyanyan Pharmaceutical Co.Ltd (Китай) та допоміжні речовини: стабілізатор – повідон, розчинник – вода для ін'єкцій.

Концентрація АФІ обґрунтована попередньо проведеними мікробіологічними дослідженнями; концентрація допоміжних речовин обґрунтована технологічними дослідженнями [5, 6].

Кількісний вміст іонів срібла визначали тіоціанометрично [7]. Кількісне визначення декспантенолу проводили методом рідинної хроматографії згідно методики Державної Фармакопеї України (ДФУ) 2.0 «2.2.29. Рідинна хроматографія». Потенціометричне визначення pH експериментальних зразків проводили за методикою ДФУ 2.0, п. 2.2.3, стор. 51 – 53 [1].

Результати дослідження та їх обговорення. Під час фармацевтичної розробки технологічного процесу необхідно обґрунтувати вибір і оптимізацію процесу; визначити його критичні стадії і критерії прийнятності; встановити вимоги щодо валідації; дані про контроль в процесі виробництва; обґрунтувати показники якості в специфікації готового лікарського засобу; підтвердити, що досліджуваний лікарський засіб вироблено відповідно до вимог GMP [2,4].

Технологічний процес отримання комбінованого препарату з срібла цитратом полягає у наступному. Приготування стерильного розчину здійснювали в реакторі, обладнаному якірною мішалкою. У реактор завантажували 50 л розчину срібла цитрату (водний розчин) 0,005 – 0,5 мас. % і додавали зі збірника 20 – 25 л води для ін'єкцій з температурою (20±5) °С, потім в реактор при перемішуванні завантажували послідовно: 0,5 – 10,0 мас. % аргініну (в перерахунку на суху речовину), перемішували 10 – 15 хвилин; 1,0 – 5,0 мас. % декспантенолу (в перерахунку на суху речовину), перемішували 15 – 20 хвилин; 5,0 – 25,0 мас. % повідону, перемішували 15 – 20 хв. Доводили об'єм розчину водою для ін'єкцій до 100 л. Розчин перемішували протягом 10-15 хвилин.

Після закінчення процесу приготування розчину відбирали середню пробу для контролю проміжного продукту згідно з розробленою нормативно-технічною документацією (НТД) за такими показниками: зовнішній вигляд розчину, pH розчину; кількісний вміст іонів срібла, декспантенолу та L-аргініну. Результати наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Вивчення показників якості проміжного продукту антимікробного препарату з срібла цитратом

№ серії	Показники якості				
	Опис	pH розчину (6,0-7,0)	Кількісний вміст іонів аргентуму (не ? 0,45 мг/мл)	Кількісний вміст декспантенолу, мг/мл (23,7 - 26,3)	Кількісний вміст аргініну, мг/мл (24,7 - 27,3)
1	прозора рідина світло-жовтого кольору	6,65±0,01	0,50±0,01	25,5±0,1	26,0±0,2
2	прозора рідина світло-жовтого кольору	6,66±0,01	0,49±0,02	25,4±0,2	26,1±0,1
3	прозора рідина світло-жовтого кольору	6,64±0,02	0,50±0,01	25,5±0,1	26,0±0,2

Примітка: P±95%, n=5.

Під час проведення контролю проводили насичення розчину інертним газом (азотом) протягом 20 хв. Після проведення контролю проміжного продукту розчин під тиском інертного газу (азоту або аргону) передавали на фільтри для попередньої і фінішної фільтрації розчину з розміром пор від 0,8 до 0,2 мкм. Контролювали рейтинг пор фільтрів, їх цілісність, режим фільтрації (тиск 0,08-0,10 МПа). Розчин після фільтра надходив до збірника фільтрованого розчину. Фільтрований розчин контролювали за показниками: механічні включення (відсутність), прозорість, pH, кількісний вміст АФІ. Результати наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Вивчення показників якості фільтрованого розчину антимікробного препарату з срібла цитратом

№ серії	Показники якості						
	Опис (прозора рідина світло-жовтого кольору)	pH розчину (6,0-7,0)	Прозорість (має бути прозорим)	Механічні включення (відсутність)	Кількісний вміст		
					вміст іонів аргентуму (не ? 0,45 мг/мл)	Кількісний вміст декспантенол, мг/мл (23,7 -26,3)	Кількісний вміст аргініну, мг/мл (24,7 - 27,3)
1	відповідає	6,63±0,01	прозорий	відсутні	0,48±0,01	25,0±0,1	26,0±0,2
2	відповідає	6,63±0,01	прозорий	відсутні	0,47±0,02	24,9±0,2	25,9±0,2
3	відповідає	6,63±0,01	прозорий	відсутні	0,48±0,01	24,9±0,1	25,9±0,1

Примітка: P±95%, n=5.

При одержанні позитивних результатів фільтрований розчин надходив на наповнення ампул та їх герметизацію.

Наповнення ампул розчином і їх запаювання в струмі інертного газу (азоту) здійснювали в асептичних умовах на машині для наповнення і запаювання ампул. Перед початком роботи перевіряли дозу наповнення об'ємним методом за допомогою каліброваного шприця. Дозуючі насоси наповнювали ампули розчином в дозі 10,5 мл. До і після наповнення розчином ампули насичували фільтрованим

інертним газом (азотом), а потім запаювали. Контролювали проміжний продукт (ампули з розчином) за показниками: об'єм що витягається (не менше 10 мл), якість закупорювання; відсутність протікання розчину, пригару; запаювання сферичної форми, без дефектів.

На наступному етапі проводили контроль герметичності запаяних ампул вакуумним методом. Ампули, що спливли на поверхню (з неповним об'ємом) відбраковували, а ті, які пройшли контроль на механічні включення та інші види браку передавали на маркування і упаковку.

Технологічна схема виробництва комбінованого антимікробного препарату з срібла цитратом представлена на рис. 1.

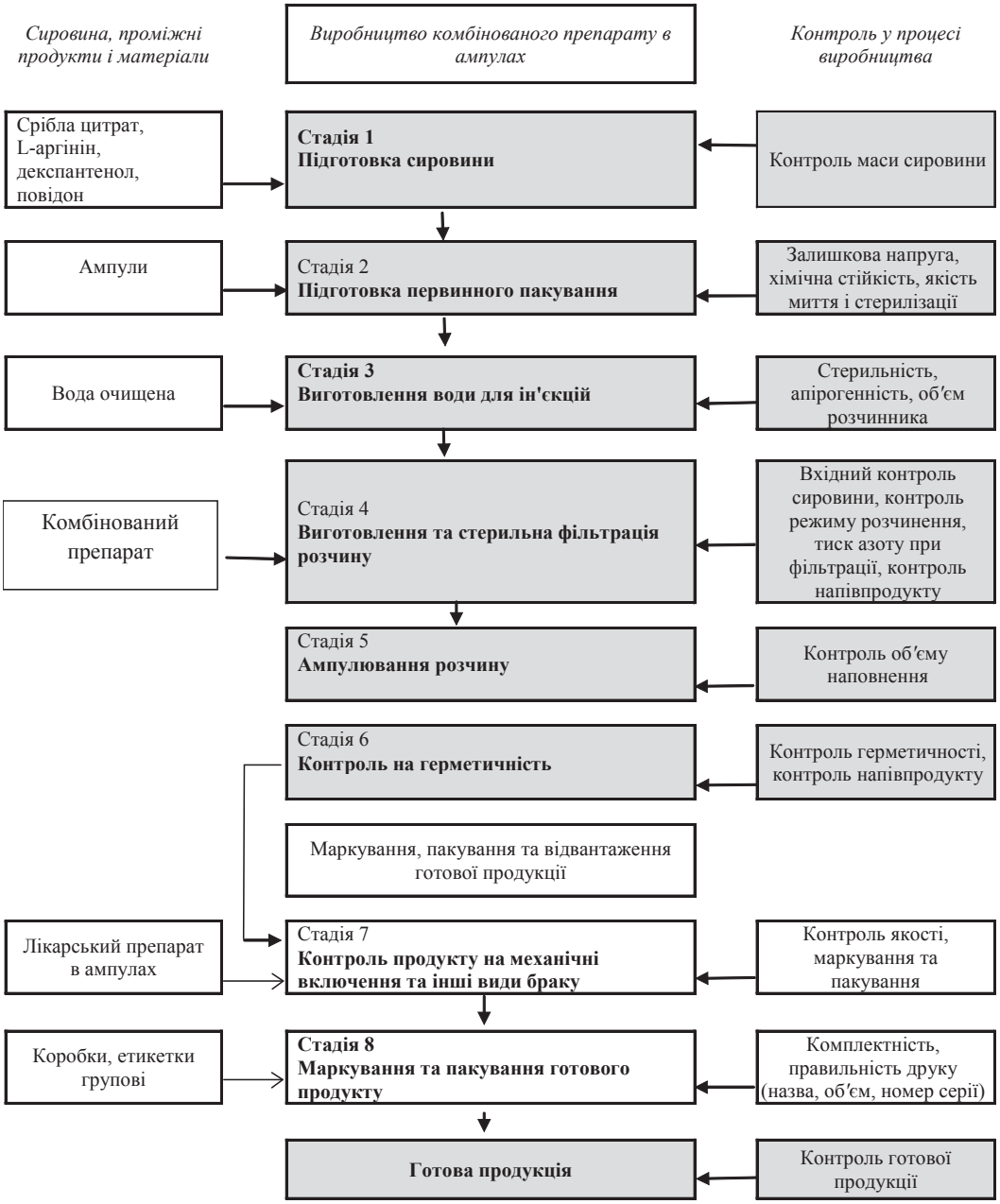

Рис.1. Технологічна схема виготовлення антимікробного комбінованого препарату з срібла цитратом

Висновки

В результаті попередньо проведених мікробіологічних та технологічних досліджень розроблено склад та технологію промислового виробництва стерильного комбінованого антимікробного препарату з срібла цитратом, D – пантенолом та L – аргініном гідрохлоридом у скляних ампулах об'ємом 10 мл. Розроблена технологічна схема виготовлення лікарського препарату та проведено контроль якості препарату згідно НТД.

Література

1. Державна фармакопея України: в 3 т. // Державне підприємство «Український науковий експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

2. Настанова 42-01-2001. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – К.: МОЗ Ук-раїни, 2001. – 82 с.

3. Настанова 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников [та ін.] – Київ, МОЗ України, 2011. - 33 с.

4. Настанова 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» / М. Ляпунов,В. Георгієвський, О. Безугла [та ін.] – Київ, МОЗ України, 2004. – 15 с.

5. Полова Ж. М. Дослідження антимікробної активності цитратів срібла та міді з метою розробки фармацевтичних препаратів / Ж.М. Полова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №1 (20). – С.71–74.

6. Полова Ж. М., Алмакаєва Л. Г. Підбір кількісного складу компонентів при розробці ветеринарного препарату для інтрацистернального введення. / Ж.М. Полова // Фармацевт. часоп. – 2017. – № 4. – С. 31-39.

7. Фармацевтична хімія / [П.О. Безуглий, І.В. Українець, С.Г. Таран та ін.]. – Харків : Золоті сторінки, 2002. – 448 с.

8. Arakawa H. Silver (I) complexes with DNA and RNA studied by Fourier transform infrared spectroscopy and capillary electrophoresis / H. Arakawa, J.F. Neault, H.A. Tajmir-Riahi // Biophysical Journal. – 2001. – V. 81.– P. 1580–1587.

9. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? / I. Chopra. // J. Antimicrob. Chemother. – 2007. – № 59 (4). – P. 587–590.

10. Good manufacturing practice for sterile pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations. / WHO Technical Report Series // World Healt Organization. — 2002. — № 902. — 220 p. [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh3009e/.

11. Klasen H.J. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver / H.J. Klasen // Burns. – 2000. – V. 26 (2). – P. 131–138.

12. PIC/S Recommendations PI 007-3 «On the validation of aseptic processes». – 2007. – 17 p. [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.picscheme.org/index.php.

Науковий рецензент доктор фармацевтичних наук, професор Шматенко О.П.