

*А.В. Калиниченко*

**ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ НЕСТЕРИЛЬНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ РИБАВИРИН И СОРАФЕНИБА  
ТОЗИЛАТ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Т.Г. Адамович*

*Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A. V. Kalinichenko*

**MICROBIOLOGICAL PURITY INDICATORS OF NON-STERILE MEDICINAL  
SUBSTANCES RIBAVIRIN AND SORAFENIB TOSILATE**

*Tutor: associate professor T.G. Adamovich*

*Department of microbiology, virology, immunology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В статье рассмотрены и изучены основные показатели лекарственных субстанций Рибавирин и Сорафениба тозилат по микробиологической чистоте, сопоставлены с критериями приемлемости качества для соответствующей категории лекарственных субстанций. Произведена корректировка методики контроля качества для исследуемых субстанций.

**Ключевые слова:** лекарственная субстанция Сорафениба тозилат Рибавирин.

**Resume.** The article discusses and studies the main indicators of the medicinal substances Ribavirin and Sorafenib tosylate for microbiological purity, compared with the criteria of quality acceptability for the corresponding category of medicinal substances. The quality control methodology was adjusted for the substances under study.

**Keywords:** medicinal substance Sorafenib Ribavirin tosylate.

**Актуальность.** Одним из важнейших показателей, характеризующих качество и безопасность нестерильных лекарственных средств (НЛС), является микробиологическая чистота. Присутствие микроорганизмов в НЛС может уменьшать терапевтическую активность препарата, инактивировать или изменять свойства его действующего вещества. Также наличие микроорганизмов в НЛС может привести к изменению органолептических свойств, а иногда может быть причиной возникновения лекарственной инфекции у пациента. Поэтому, при разработке лекарственных препаратов одним из основных этапов является проведение испытаний для оценки соответствия фармацевтических субстанций критериям приемлемости качества по микробиологическим показателям.

Во избежание неправильной оценки полученных результатов перед испытанием на микробиологическую чистоту необходимо определить возможность проявления фармацевтической субстанцией антимикробного действия в отношении определенных видов микроорганизмов. На основании полученных в данном испытании результатов проводят корректировку методики контроля качества по показателю микробиологической чистоты для каждого нового препарата.

Субстанция Сорафениба тозилат используется для производства лекарственного средства «Флуктриксан» - таблетки, покрытые пленочной оболочкой, противоопухолевый препарат. Сорафениб является мультикиназным ингибитором,

обладающим антипролиферативной и антиангиогенной активностью в условиях *in vitro* и *in vivo*. Он ингибирует пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* различных опухолей человека, подавляет активность мишеней, присутствующих в опухолевой клетке, а также в сосудистой системе опухоли.

Лекарственная субстанция Рибавирин используется для производства лекарственного средства «Лейковир» - двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, комбинированное лекарственное средство, оказывающее иммуномодулирующее и противовирусное действие. Рибавирин представляет собой синтетический аналог нуклеозидов, активных в условиях *in vitro* в отношении некоторых РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Механизм его действия обусловлен способностью ингибировать инозинмонофосфат-дегидрогеназу и полимеразную активность, а также иммуномодулирующими свойствами и влиянием на образование кэп-структуры вирусной РНК. Данная субстанция обладает иммуносупрессивным действием в отношении Т-лимфоцитов и способностью угнетать пролиферацию и дифференциацию Т-клеток.

**Цель:** изучить антимикробное действие лекарственных субстанций Рибавирин и Сорафениба тозилат с целью коррекции методики оценки микробиологической чистоты этих субстанций. Оценить микробиологическую чистоту лекарственных субстанций Рибавирин и Сорафениба тозилат.

#### **Задачи:**

1. Определить допустимые концентрации субстанций для нейтрализации антимикробного действия.

2. Произвести корректировку методики контроля качества для изучаемых субстанций.

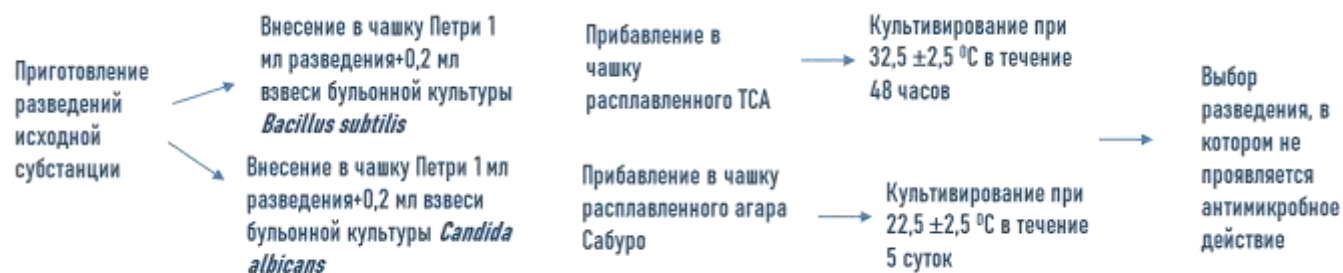
3. Произвести контроль качества субстанций Рибавирин и Сорафениба тозилат.

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования использовали образцы лекарственных субстанций Сорафениба тозилат и Рибавирин.

#### *Методика определения антимикробного действия*

В основе метода определения антимикробного действия лежит сравнение интенсивности роста тест-штаммов микроорганизмов в присутствии и без испытуемого образца (Рис. 1).

Антимикробную активность изучали методом, изложенном в п. 3-3-1 «Определение антимикробного действия в условиях испытания микробиологической чистоты» [1].



**Рис. 1** – Схема проведения опыта по изучению антимикробного действия НЛС

При анализе микробиологической чистоты применяли методы глубинного посева (для Сорафениба тозилата) и мембранной фильтрации (для Рибавирина). В качестве контроля использовали буферный раствор с натрия хлоридом. Для посевов использовали триптиказо-соевый бульон (ТСБ) и агар (ТСА) и среды Сабуро. Исследование проводили на базе лаборатории института биоорганической химии НАН Беларуси при содействии заместителя заведующего испытательной лаборатории отдела контроля качества НПЦ “Химфармсинтез” Бондаренко Е. В.

*Метод глубинного посева:* в стерильные чашки Петри диаметром 90 мм вносили по 1 мл испытуемого образца Сорафениба тозилата в установленном ранее разведении, приготовленном для анализа. Добавляли 15 – 20 мл расплавленной и охлажденной до температуры ( $42,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ ) стерильной агаризованной питательной среды и быстро перемешивали вращательными движениями. Далее проводили инкубирование и подсчет результатов.

*Метод мембранной фильтрации:* образец Рибавирина растворили в буферном растворе в соотношении 1:50. В воронку фильтровальной установки внесли сначала промывную жидкость (примерно 5 мл) для смачивания фильтра. Добавили количество раствора препарата, соответствующее 1 г испытуемого образца, и немедленно профильтровали. По окончании процесса фильтрации мембраны переносили на соответствующие питательные среды, разлитые в чашки Петри с питательными средами, после чего чашки Петри переворачивались. Посевы на чашках инкубировали в стандартных условиях. После инкубирования провели подсчет результатов.

**Результаты и их обсуждение.** До проведения исследований на микробиологическую чистоту изучаемых субстанций было определено антимикробное действие их в различных концентрациях на типовые штаммы *V. subtilis* и *S. albicans*. При проведении опыта для регистрации антимикробного действия было установлено, что обе субстанции его проявляют и нейтрализация антимикробного действия у Сорафениба тозилата наблюдалась в разведении 1:30, а у Рибавирина в разведении 1:50.

В связи с полученными результатами была скорректирована методика контроля качества по микробиологическим показателям для данных субстанций. Для нейтрализации антимикробного действия при проведении этого исследования будет использоваться метод разведения. В качестве испытуемого образца необходимо использовать соответствующее разведение для каждой из субстанций.

Обе исследуемые субстанции имеют синтетическое происхождение и будут использоваться для производства нестерильных лекарственных препаратов. (Категория 2.2 по Фармакопее ЕАЭС). Согласно п. 2.3.1.2 «Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства» к фармакологическим субстанциям Категории 2.2 предъявляются следующие критерии приемлемости [1]:

- Общее число аэробных микроорганизмов — не более  $10^3$  КОЕ в 1 г (мл)
- Общее число дрожжевых и плесневых грибов — не более  $10^2$  КОЕ в 1 г (мл)
- Отсутствие *Escherichia coli* в 1 г (мл)

При проведении контроля качества субстанций Рибавирин и Сорафениба тозилат по микробиологическим показателям было установлено, что обе субстанции в 1 г не содержат аэробных микроорганизмов, в том числе дрожжевых и плесневых грибов. Таким образом, они соответствуют критериям приемлемости по микробиологическим показателям.

**Выводы:**

1. В ходе проведения работы было обнаружено антимикробное действие лекарственных субстанций Рибавирин и Сорафениба тозилат.

2. Установлены допустимые концентрации субстанций для нейтрализации антимикробного действия (Сорафениба тозилат (1:30) и Рибавирина (1:50)).

3. В связи с полученными результатами была скорректирована методика контроля качества по микробиологическим показателям для данных субстанций.

4. При определении микробиологической чистоты в опытных образцах субстанций Сорафениба тозилата и Рибавирина было установлено, что обе субстанции не содержат аэробных микроорганизмов, в том числе дрожжевых и плесневых грибов, что соответствует критериям приемлемости, предъявляемым к фармацевтическим субстанциям категории 2.2 согласно Фармакопее РБ.

**Литература**

1. Фармакопея Евразийского экономического союза, Том 1; стр. 508 - Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства [Электронный ресурс]: [https://www.rceth.by/Documents/6ev9drN100\\_t1\\_ch120200811.pdf](https://www.rceth.by/Documents/6ev9drN100_t1_ch120200811.pdf). (дата обращения: 09.06.23).