

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

Калиниченко А. В., Адамович Т. Г.

*Белорусский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83, 220083
E-mail: annavk887@gmail.com*

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, микробиологическая чистота.

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

Kalinichenko A. V., Adamovich T. G.

Belarusian State Medical University

Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinsky Avenue, 83, 220083

E-mail: annavk887@gmail.com

The article considers 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.

Key words: medicinal substance, Sorafenib tosylate, Ribavirin, microbiological purity.

Одним из основных 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.

Целью настоящей научной работы являлось изучение антимикробного действия лекарственных субстанций Рибавирин и Сорафениба тозилат с целью коррекции методики оценки микробиологической чистоты этих субстанций, а также оценка микробиологической чистоты лекарственных субстанций Рибавирин и Сорафениба тозилат.

В ходе нашего исследования мы поставили перед собой задачу определить допустимые концентрации субстанций для нейтрализации антимикробного действия, произвести корректировку методики контроля качества для изучаемых субстанций, а также произвести контроль качества субстанций Рибавирин и Сорафениба тозилат.

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 присутствия испытуемого образца (рис.).

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

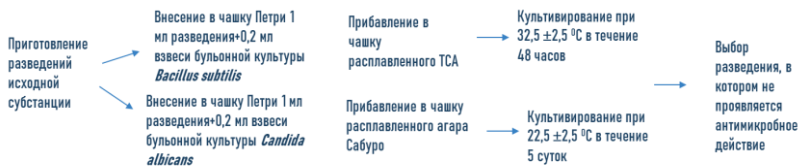


Схема проведения опыта по изучению антимикробного действия НЛС

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» Е. В. Бондаренко.

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 ($42,5 \pm 2,5$ °С) 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.

До проведения исследований на микробиологическую чистоту изучаемых субстанций было определено антимикробное действие их в различных концентрациях на типовые штаммы *B. subtilis* и *C. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства // Фармакопея Евразийского экономического союза : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100. — Т. 1. — С. 508. — URL: https://www.rceth.by/Documents/6ev9drN100_t1_ch120200811.pdf (дата обращения: 09.06.2023).

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО «МАРИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Медицинский институт

МЕДИЦИНА:
от науки к практике
MEDICINE:
From Science to Practice

Сборник статей
II Международной научно-практической конференции
(26–28 октябрь 2023 г., Йошкар-Ола)
The II International Scientific and Practical Conference
(October 26–28, 2023, Yoshkar-Ola)

Выпуск 2

ЙОШКАР-ОЛА
2023