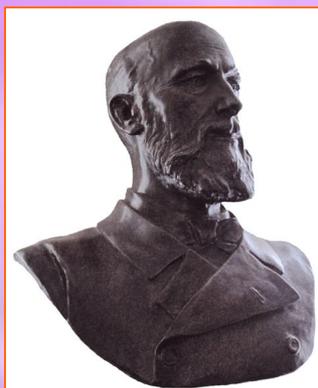


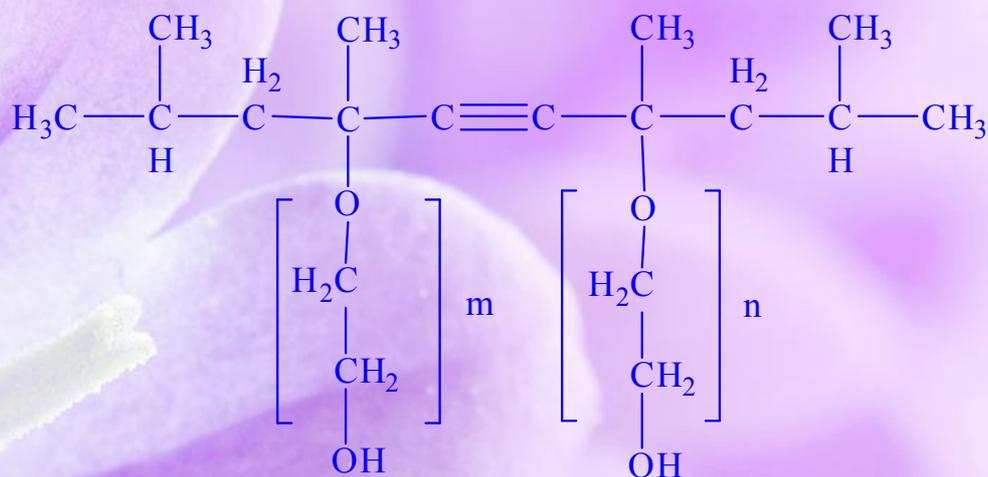
Бутлеровские сообщения

№6, том 46. 2016



Статьи по материалам докладов на конференции
«Современные проблемы химической технологии биологически
активных веществ». РХТУ им. Д.И. Менделеева. 26.05.2016 г.

ISSN 2074-0212



ISSN 2074-0948

International Edition in English:
Butlerov Communications



*Юридическим учредителем журнала “Бутлеровские сообщения” является
ООО “Инновационно-издательский дом “Бутлеровское наследие”*

Журнал является официальным печатным органом Научного фонда им. А.М. Бутлерова (НФБ), которому также делегировано право юридически представлять интересы журнала.

Организационно в журнале существует институт соучредительства, в рамках которого с соучредителем подписывается Договор или Соглашение о научно-техническом, инновационном и научном издательском сотрудничестве.

В 2016 году соучредителями журнала являются:

1. Бурятский государственный университет,
2. Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности,
3. Ивановский государственный университет,
4. Кемеровский государственный университет,
5. Общественная организация Республиканское химическое общество им. Д.И. Менделеева Татарстана,
6. Отделение “Физико-химическая биология и инновации” Российской академии естественных наук,
7. Пермская государственная фармацевтическая академия,
8. Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
9. Российский государственный университет нефти и газа им. И.М. Губкина,
10. Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
11. Самарский государственный технический университет,
12. Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королёва,
13. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
14. Саратовский государственный университет,
15. Национальный исследовательский Томский государственный университет,
16. Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
17. Тульский государственный университет,
18. Федеральное казенное предприятие “НИИ химических продуктов” (г. Казань),
19. Челябинский государственный университет,
20. Отдел информатизации Центра новых информационных технологий Казанского национального исследовательского технологического университета (осуществляет активное содействие функционированию и изданию журнала).

Главный редактор: Самуилов Яков Дмитриевич

Исполнительный редактор: Курдюков Александр Иванович

Адрес редакции:

Ул. Бондаренко, 33-44. г. Казань, 420066. Республика Татарстан. Россия.

Контактная информация:

Сот. тел.: 8 917 891 2622

Электронная почта: butlerov@mail.ru или journal.bc@gmail.ru

Интернет: <http://butlerov.com/>

Свободная цена.

Тираж – менее 1100 шт.

Тираж отпечатан 30 июля 2016 г.

Технология получения лекарственных форм, используемых при лечении тяжелых инфекций: пневмонии, сепсиса, инфекции кожи и мягких тканей

© **Баклыкова*⁺ Оксана Владимировна и Авраменко Григорий Владимирович**

Кафедра технологии химико-фармацевтических и косметических средств. Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева. Миусская пл., 9. г. Москва, 125047. Россия.

Тел.: (917) 585-49-96. E-mail: Baklykova.O.V@mail.ru

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: полимиксин, циклический полипептид, фузидовая кислота, тетрациклический тритерпеноид, инфекции кожи и мягких тканей, клиническое использование, схема-производства, асептическое производство.

Аннотация

Статья посвящена технологии производства стерильных лекарственных препаратов. Согласно литературным данным к производству стерильных лекарственных средств предъявляются особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. Указанные положения зависят от квалификации производственного персонала, его обучения и отношения к работе. Автором исследована технология производства лекарственных препаратов в асептических условиях и предложены новые технологические подходы и решения.

Введение

Трудно дать четкую количественную оценку влияния нестерильности продукции на смертность населения в отличие, скажем, от статистики дорожно-транспортных происшествий. В мире лекарственных средств очень часто разрывается причинно-следственная связь между следствием – гибелью человека и вызвавшей ее причиной.

Специфика лекарственных средств в том и состоит, что ущерб от низкого качества может быть скрытым, неявным, а если говорить о стерильности, то даже очень редкие случаи микробного загрязнения приводят к ущербу и должны быть исключены [2].

Существует два принципиально различных вида производства стерильных препаратов (рис. 1):

- производство продукции, допускающей стерилизацию в конечной форме (в окончательной упаковке, собранном виде), то есть допускающей финишную стерилизацию;
- асептическое производство продукции, для которой такая стерилизация не допустима.



Рис. 1. Виды производства стерильной продукции

В первом случае стерилизация выполняется после завершения операций наполнения и герметизации (укупорки), то есть стерилизуется готовый продукт. Если микроорганизмы попадут в продукт до герметизации, то при стерилизации они погибнут. К этому виду относится тепло-

вая стерилизация (паром, водой, горячим воздухом) и радиационная стерилизация.

Продукция стерилизуется в окончательной герметичной упаковке, и ее стерильность будет сохранена до тех пор, пока не будет нарушена целостность упаковки. Продукты распада микроорганизмов после стерилизации останутся в упаковке. Такой вид стерилизации называется финишной стерилизацией (terminalsterilization).

Во втором случае продукция не выдерживает режима стерилизации из-за своих свойств, например, разрушения при нагревании (препараты крови, вакцины и другие биологические препараты). Стерильность такой продукции или материалов обеспечивается иначе: нужно не уничтожать микроорганизмы в уже герметичной окончательной упаковке, а не допускать их в упаковку (ампулу, флакон и прочее). Достигается это за счет стерилизующей фильтрации до наполнения.

Стерилизующий фильтр удерживает все объекты с размерами более 0.22 мкм: микроорганизмы, споры, продукты их распада, частицы и прочее. Это – достоинство метода фильтрации. После фильтрации, при наполнении и герметизации, продукт находится в зоне высокого риска, и требуются специальные меры, чтобы этот риск ограничить. Такое производство называется асептическим [2].

Производство препаратов с финишной стерилизацией не представляет принципиальных трудностей. Нужно лишь четко следовать отработанным требованиям, грамотно строить производство и применять соответствующее оборудование. С асептическим производством все обстоит сложнее. Сам факт гарантирования стерильности при отсутствии финишной стерилизации ставит принципиально трудную задачу, решения которой не всегда просты и очевидны. Тем не менее, прогресс в этой области налицо, остановка лишь за принятием соответствующих нормативных актов и повсеместным их внедрением. Основным решением этой задачи является внедрение правил GMP (good manufacturing practice). Цель правил GMP – по возможности избежать ошибок и отклонений в процессе производства лекарственных средств (а также на производственных этапах), способных отрицательно повлиять на качество готовых препаратов. В случаях допущенных ошибок соблюдение правил призвано содействовать их выявлению и устранению на возможно более ранних стадиях [12].

Асептическое производство (aseptic processing) – это асептическое наполнение контейнеров для продукта и/или упаковка изделий в контролируемой окружающей среде, в которой обеспечение воздухом, материалами, оборудованием и персоналом регулируется так, чтобы загрязнение микроорганизмами и частицами не выходило за установленные пределы.

Асептическое производство требует предварительной стерилизации всех частей или компонентов продукции, которые находятся в прямом контакте с продуктом, упаковываемым в асептических условиях. Продукт производится в контролируемой окружающей среде, в которой загрязнение частицами и микроорганизмами не должно превышать определенных уровней и участие человека сведено до минимума. Асептическое производство требует особой аккуратности и ответственности. В производстве используются валидированные системы, персонал, обученный соответствующим образом, контролируемые окружающие среды и полностью документированные технологические процессы [4-8].

Производство может быть реализовано за счёт открытых процессов и закрытых процессов (изолирующие технологии).

Применение закрытых схем при обращении с опасными материалами в данной статье не рассматривается.

Отличие асептического производства состоит в отсутствии стадии стерилизации продукции в конце технологического цикла (рис. 2). Поэтому к предшествующим этапам предъявляются существенно более жесткие требования [2].

Предусматриваются следующие обязательные операции:

- сухожаровая стерилизация флаконов, ампул и пр. (эффективность не хуже 10^{-6});
- стерильная фильтрация продукта, причем рекомендуется двойная стерилизующая фильтрация, которая дает в сумме эффективность 10^{-14} (один фильтр имеет эффективность 10^{-7});
- стерилизующая фильтрация технологических газов.

Зона А наполнения и герметизации должна быть окружена зоной В, что в оснащенном состоянии на два порядка жестче зоны С.

Предусмотрена специальная методика испытаний асептических процессов с наполнением средами, которые должны выявить все возможные риски для продукции или подтвердить их отсутствие [3].

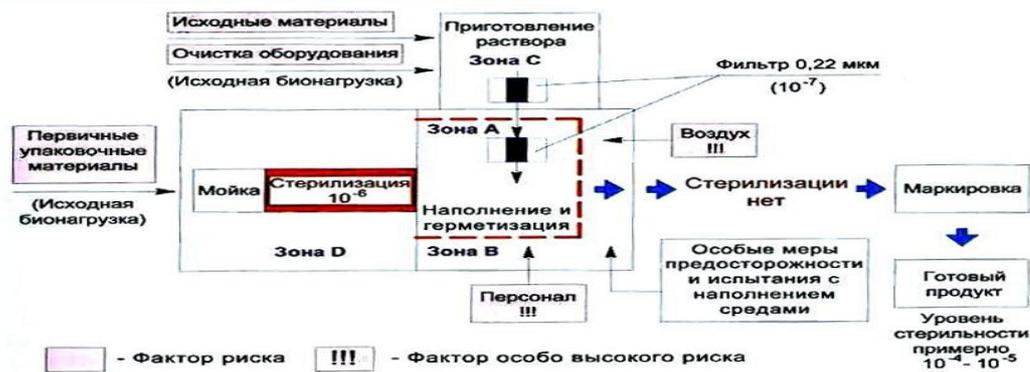


Рис. 2. Принципиальная схема асептического производства

Но, несмотря на все меры предосторожности, уровень стерильности продукции в асептическом производстве с открытыми процессами намного ниже, чем в производстве с финишной стерилизацией, и составляет ориентировочно 10^{-4} - 10^{-5} .

Основными источниками загрязнений продукции являются:

- исходные и упаковочные материалы (исходная микробная нагрузка или бионагрузка);
- поверхности реакторов, в которых готовится продукт;
- технологические материалы (сжатый воздух, вода очищенная и вода для инъекций);
- воздух помещений, особенно в зоне наполнения и герметизации;
- персонал (выделение им частиц и микроорганизмов, ошибки и нарушения правил работы).

Штриховыми линиями на рис. 2 показано негерметичное ограждение зоны А, например, занавесями (ламелями).

Главный показатель – уровень стерильности для всех трех процессов показан в таблице [1, 9-11].

Таблица. Уровни стерильности для различных видов производств

Вид производства	Уровень стерильности готовой продукции
С финишной стерилизацией	Не хуже 10^{-6}
Асептическое производство открытый процесс	10^{-4} - 10^{-5}
Закрытый процесс (изолирующие технологии)	Не хуже 10^{-6}

Производство с финишной стерилизацией имеет на конечной стадии барьер для микроорганизмов в виде стерилизатора. Вероятность появления нестерильной единицы готовой продукции должна быть ниже 10^{-6} , то есть в 1 млн. единиц в среднем должно быть менее одной единицы нестерильной продукции.

Эта вероятностная величина носит расчетно-иллюстративный характер и не означает, что допускается выпуск одной нестерильной единицы в 1 млн единиц продукции. Она служит основой для разработки и сравнения различных технологических схем. Производитель должен обеспечить стерильность всей продукции и несет за это ответственность.

В асептическом производстве барьер в виде стерилизатора отсутствует, к такому производству предъявляются более жесткие требования [2].

Экспериментальная часть

В данной работе рассматриваются два инновационных лекарственных препарата, которые производятся в асептических условиях и используются при лечении тяжелых инфекций: пневмонии, сепсиса, инфекции кожи и мягких тканей. Каждый из этих препаратов является уникальным по своим свойствам и не имеет аналогов на территории РФ. Лекарственная форма обоих препаратов представляет собой стерильный порошок, поэтому производство осуществляется в стерильных условиях.

Полимиксин В (лекарственный препарат *Вилимиксин*[®]). По химической структуре полимиксин В представляет собой циклический полипептид, молекула которого состоит из поликатионного пептидного кольца, включающего от 8 до 10 аминокислотных остатков, и присоединенной к нему жирной кислоты в виде боковой цепи (рис. 3) [10].

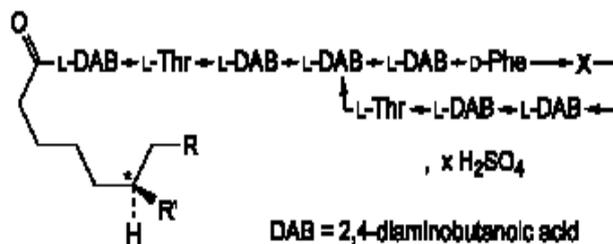


Рис. 3. Структурная формула Полимиксина В

На микробную клетку полимиксины действуют бактерицидно, нарушая целостность клеточных мембран путем взаимодействия с липополисахаридами и фосфолипидами наружной мембраны. Они конкурентно вытесняют двухвалентные катионы (кальций и магний) из фосфатных групп мембранных липидов. Нарушение клеточных барьеров приводит к повреждению внутриклеточных компонентов клетки и ее гибели. По сути, антибиотик действует как поверхностно-активное вещество – дестабилизирует и повышает проницаемость клеточной мембраны и нейтрализует активность эндотоксина грамотрицательных бактерий, который представляет собой липидную часть молекулы липополисахаридов [13, 14].

Фузидовая кислота (лекарственный препарат Фузиданат®). Фузидовая кислота – $C_{31}H_{48}O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (молекулярная масса – 525.7) по химической структуре является тетрациклическим тритерпеноидом (рис. 4). Она продуцируется грибами *Fusidium coccineum* [15] и является единственным, используемым в клинической практике, представителем класса фузиданов.

Фузидовая кислота была впервые выделена в 1960 г. Клиническое применение начато с 1962 г.: препарат применяется в лечении как системных, так и поверхностных стафилококковых инфекций. Несмотря на наличие других структурных аналогов, только 24,25-дигидрофузидовая кислота была эквивалентна фузидовой кислоте по микробиологической активности [16].

Широкое распространение в последние годы метициллино резистентных стафилококков вновь привлекло внимание клиницистов к данному препарату. Предприняты также попытки создания новых структурных аналогов фузидовой кислоты [17], однако ни один из них клинически не применяется.

Основным производным фузидовой кислоты, используемым в клинической практике, является ее натриевая соль – $C_{31}H_{47}NaO_6$ (молекулярная масса – 538.7), которая отличается от фузидовой кислоты хорошей растворимостью в воде, что позволяет использовать ее для внутривенного введения [15].

Технологический процесс выполняется в стерильной зоне. Попадание микроорганизмов в эту зону должно быть исключено, поэтому уделяется повышенное внимание стерилизации первичных упаковочных материалов (флаконов, пробок и колпачков), стерилизации оборудования, чистоте окружающей среды и пр. Все эти факторы являются факторами риска, соответствующие процессы являются критическими и подлежат испытаниям (аттестации).

Результаты и их обсуждение

В результате нескольких экспериментов была разработана оптимальная технологическая схема производств в асептических условия наглядно показывает всю сложность данного процесса (рис. 5).

Данная схема позволяет оценить всю сложность данного производства. Отдельное внимание следуют уделить стадии расфасовки стерильной субстанции во флаконы и укупорке. Перед началом рассыпки мастер проверяет соответствие расфасовываемого препарата аналитическому листу ОКК, проверяет, чтобы рабочая зона и оборудование были чистыми и готовы к работе. О готовности рабочей зоны и оборудования должна указывать этикетка статуса установленного образца. Вывешивают этикетку статуса установленного образца с надписью: «Асептическое наполнение». Этикетки статуса оборудования вывешивают на стеклянную стену или помещают в кармашек вне помещения рассыпки. Рассыпку стерильной субстанции и укупорку флаконов производят на микродозировочной машине. Рассыпка стерильной субстанции и укупорка флаконов производятся в зоне горизонтального ламинарного потока воздуха. Субстанция из загрузочной емкости подается в бункер машины, в котором находится мешалка для рыхления порошка, откуда с помощью ваку-

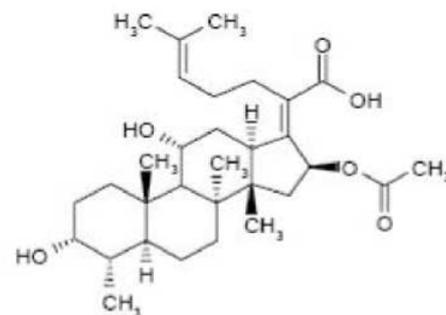


Рис. 4. Структурная формула фузидовой кислоты

ума забирается в ячейки дозирочного диска. Вакуум создается вакуумным насосом. Количество дозируемого порошка регулируется предварительно выбранной глубиной дозирочной ячейки.

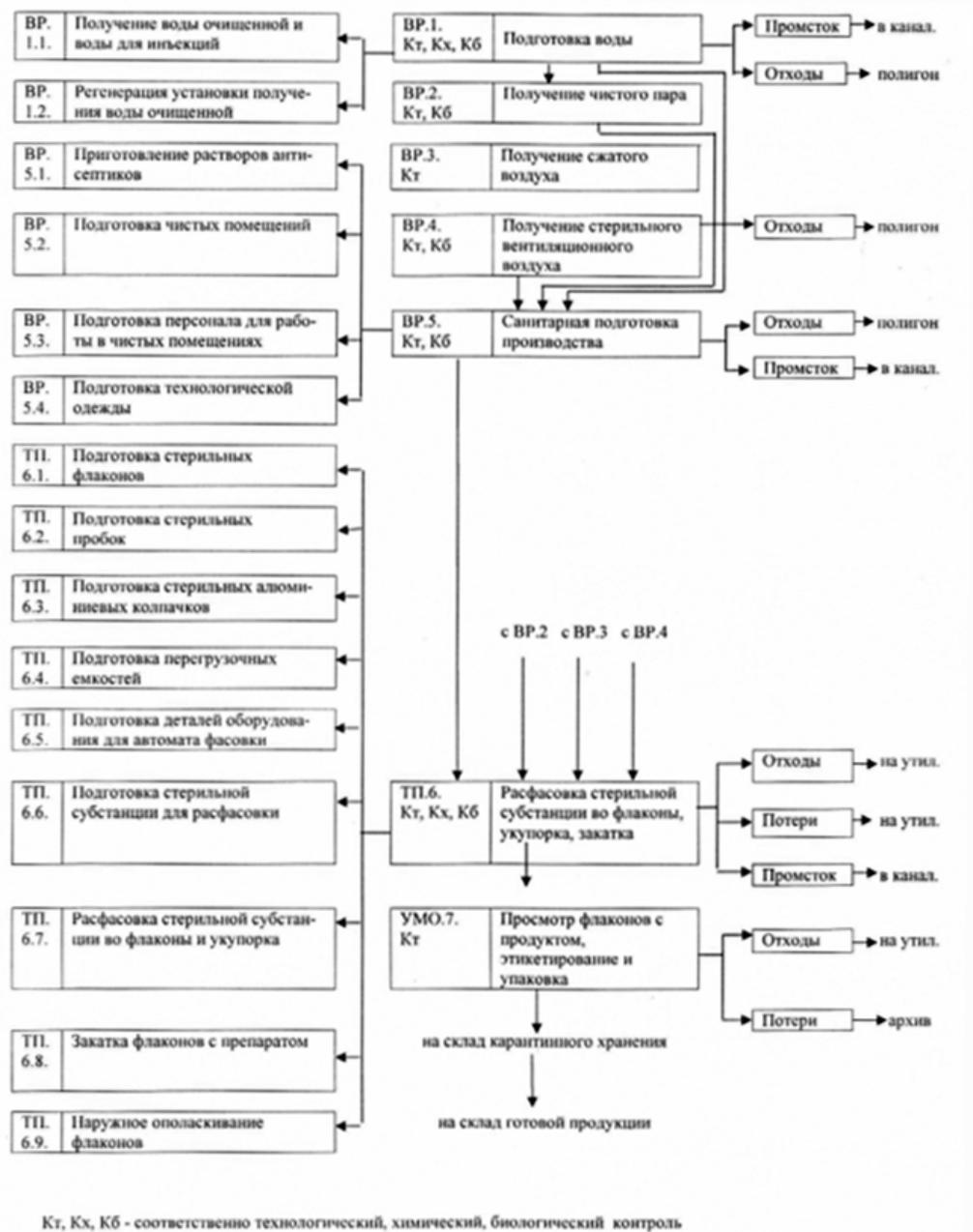


Рис. 5. Технологическая схема производства лекарственных препаратов в асептических условиях

Рассыпку производят следующим образом: стерильный флакон из туннельного стерилизатора выходит на накопительный стол с модулем вертикального ламинарного потока воздуха, движется по транспортной ленте, попадает на станцию взвешивания, затем под ячейку дозирочного диска. Стерильным сжатым воздухом порошок из дозирочной ячейки выдавливается во флакон. После наполнения флакон попадает на станцию взвешивания и при получении удовлетворительного результата, перемещается к узлу укупорки, где автоматически производится укупорка флакона пробкой, подаваемой по ручью из вибробункера. Накрывание алюминиевыми колпачками и закатка флаконов также производится на автомате. Колпачки подаются к флаконам по ручью из вибробункера. Накрывание алюминиевыми колпачками и закатка флаконов производится в помещении класса чистоты В под вертикальным ламинарным потоком воздуха (зона А). Закатанные флаконы по транспортеру передаются на наружное ополаскивание флаконов.

Все стадии технологического процесса строго контролируются и фиксируются в протоколе каждой стадии.

Выводы

Разработана технология получения стерильных лекарственных форм двух препаратов и осуществлен серийный выпуск одного из лекарственных препаратов в условиях, которые удовлетворяют требованиям GMP. На основании изученных данных и вышеизложенной информации можно сделать вывод о том, что подобранная схема позволяет производить стерильные лекарственных формы, соблюдая все требования и снижает риск контаминации микроорганизмами.

Литература

- [1] Федотов А.Е. Основы GMP. М.: АСИНКОМ. 2012 . 576с.
- [2] Федотов А.Е. Производство стерильных лекарственных средств. М.: АСИНКОМ. 2012. 400с.
- [3] ГОСТ Р 52249-2009 Производство и контроль качества лекарственных средств (идентичный перевод правил GMPЕС на русский язык).
- [4] ГОСТ Р ИСО 13408-1-2000 Асептическое производство медицинской продукции. Ч.1. Общие требования.
- [5] ГОСТ Р ИСО 13408-2-2007 Асептическое производство медицинской продукции. Ч.2. Фильтрация.
- [6] ГОСТ Р ИСО 13408-4-2011 Асептическое производство медицинской продукции. Ч.4. Очистка на месте.
- [7] ГОСТ Р ИСО 13408-5-2011 Асептическое производство медицинской продукции. Ч.5. Стерилизация на месте.
- [8] ГОСТ Р ИСО 13408-6-2009 Асептическое производство медицинской продукции. Ч.6. Изолирующие системы.
- [9] Джонс У.Ф. Приложение барьерной изолирующей технологи к асептическому производству парентеральных продуктов. «Технология чистоты». 1995. №1. С.16-17.
- [10] European Pharmacopoeia, 7.0. 2011.
- [11] USP 34 The United States Pharmacopoeia. NF 29TheNationalFormulary. 2011.
- [12] Федотов А.Е. Производство стерильных лекарственных средств. «Фармацевтические технологии и упаковка». 2014. №5. С.38-41.
- [13] Баклыкова О.В., Авраменко Г.В. Спектр активности, фармакодинамика, фармакокинетика и острая токсичность антибиотика-полипептида. *Бутлеровские сообщения*. 2014. Т.38. №4. С.67-72. ROI: jbc-01/14-38-4-67
- [14] Bedford Laboratories. PolymyxinB for injection: Product Monograph. (2004) Bedford, OH 44146: Bedford Laboratories.
- [15] Reynolds J.I.F., editor. Martindall The Extra Pharmacopoeia. 31st ed. London: Royal Pharmaceutical Society. 1996. P.233-5.
- [16] W. Von Daehne, W.O. Godtfredsen, P.R. Rasmussen. Structure-activity relationships in fusidic acid-type antibiotics. *Adv Appl Microbiol*. 1979. Vol.25. P.95-146.
- [17] A.S. Henriksen, T. Duvold. New potent analogues of fusidic acid. *Clin Microbiol Infect*. 2001. Vol.7. Suppl 1. P.458.

In the English version of this article, *the Reference Object Identifier* – ROI: jbc-02/16-46-6-144

Manufacturing technology of dosage forms used in the treatment of severe infections: pneumonia, sepsis, skin and soft tissue infections

© Oksana V. Baklykova,^{*+} and Grigory V. Avramenko

Department of Technology of Chemico-Pharmaceutical and Cosmetic Substances. D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia. Miusskaya Sq., 9. Moscow, 125047. Russia.

Phone: +7 (917) 585-49-96. E-mail: Baklykova.O.V@mail.ru

^{*}Supervising author; ⁺Corresponding author

Keywords: polymyxin, cyclicpeptide, fusidicacid, tetracyclitriterpenoid, skin and soft tissue infections, clinical use, production scheme, aseptic production.

Abstract

The article is devoted to the technology of production of sterile medicinal products. Special requirements are imposed on the production of sterile medicinal products in order to minimize the risk of contamination by micro-organisms, particles and pyrogens according to the literature. The provisions depend on the qualification of personnel involved in the production, its training and attitude towards work. The author studied the technology of production of drugs under aseptic conditions and proposed new technological approaches and solutions.