

УДК 615.38.07

**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СТЕРИЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ НА
ПРИМЕРЕ АЛЬБУМИНА, РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ**

И.Н. Бондарчук, 4 курс

Научный руководитель – **И.В. Бубырь**, к.техн.н., доцент

Полесский государственный университет

Альбумин – самый многочисленный белок человеческой плазмы, составляющий около 60 % всех её белков. Данный белок также обнаруживается во внеклеточном пространстве, причём его суммарное содержание здесь на 30 % превышает объёмы, находящиеся внутри сосудов.

Альбумин служит ключевым индикатором белковых резервов организма и участвует в транспорте различных веществ. Несмотря на хорошую растворимость в воде, он выступает основным переносчиком гидрофобных соединений. Кроме того, альбумин выполняет буферную функцию, поддерживая pH на необходимом физиологическом уровне; обеспечивает нормальную вязкость крови и онкотическое давление плазмы [1, С. 13].

Альбумин, раствор для инфузий широко применяется при острой кровопотере (снижение ОЦК более чем на 25–30 %), гнойно-септических состояниях и сепсисе при заболеваниях печени (с нарушением альбуминсинтезирующей функции), поражениях почек, ожогах, операциях с использованием искусственного кровообращения, отеке мозга, острых повреждениях легких или респираторном дистресс-синдроме.

Согласно Государственной фармакопее, качество раствора альбумина для инфузий оценивается по ряду обязательных показателей: подлинность, общий белок, осмоляльность, концентрация электролитов (калий, натрий), стерильность, пирогенность и аномальная токсичность. Отклонение по любому из этих параметров может привести к серьезным побочным реакциям: осмотические расстройства и повреждение эндотелия сосудов, инфекционные осложнения при нарушении стерильности, пирогенные реакции и токсические эффекты [2; 3].

Цель исследования комплексная оценка качества различных серий раствора альбумина для инфузий по шести показателям.

Объектами исследования выступили готовые растворы альбумина для инфузий 200 мг/мл 100 мл, 100 мг/мл 100 и 200 мл.

Содержание ионов калия и натрия определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии, вычисляя содержание относительно контроля – альбумина загрузки, на котором приготовлено лекарственное средство. Общее содержание белка в образцах определяли колориметрическим методом с биуретовым реактивом. pH был определен потенциометрическим методом. Испытание на подлинность проводили методом горизонтального электрофореза на агарозном геле с последующим фотометрическим определением белковых фракций с помощью денситометра. Осмоляльность образцов определяли по температуре замерзания с помощью криоскопического осмометра. В качестве тест-систем на аномальную токсичность использовали белых мышей. Каждой из 5 мышей вводили препарат в хвостовую вену, если ни одно животное не погибло в течении 3 суток, – препарат проходил испытание. Также проводили тест на пирогенность, используя кроликов в качестве тест-систем. Препарат каждой серии вводили 3 кроликам в ушную вену и регистрировали изменение температуры в течении 3 часов. Препарат считался апиогенным если суммарное повышение температуры у трех кроликов не превысило 2,2 °С. Стерильность определяли путем инокулирования и дальнейшего культивирования жидких тиогликолевых сред и сред Сабуро.

Все полученные данные представлены в таблицах 1–3:

Таблица 1. – Физико-химические показатели альбумина

№ п/п	Концентрация, мг/мл	Осмоляльность, мОсм/кг	pH	Na ⁺ , ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л	Общий белок, %
1	200	317	6,70	138,3229	0,0569	19,5378
2	200	349	6,80	132,5684	0,0742	20,2773
3	200	324	6,77	123,9923	0,0544	20,2049
4	100	397	6,76	159,6031	0,0693	9,3220
5	100	333	6,74	141,7533	0,0569	9,5378
6	100	350	6,84	154,6173	0,0569	9,2912

Осмолярность всех образцов не превышает 400 мОсм/кг, pH находится в пределах 6,5–7,2. Содержание натрия в сериях соответствует норме (90–160 ммоль/л). Содержание калия после пересчета на грамм белка не превышает 0,05 ммоль/г. Концентрация белка соответствует требованиям для 10 % и 20 % растворов.

Таблица 2. – Испытание на подлинность и фракционный состав

№ п/п	Подлинность (электрофорез)	Альбумин	Альбумин-1-глобулин	Альбумин-2-глобулин	β-глобулин	γ-глобулин
1	альбумин (+)	98,55	0,8	0,6	0,05	0,00
2	альбумин (+)	97,16	1,94	0,88	0,02	0,00
3	альбумин (+)	98,71	0,76	0,49	0,02	0,00
4	альбумин (+)	97,93	0,62	0,91	0,54	0,00
5	альбумин (+)	97,10	0,35	1,52	1,02	0,01
6	альбумин (+)	99,89	0,00	0,07	0,04	0,00

Во всех образцах идентифицирован альбумин. Содержание альбумина составляет 97,1–99,89 % (норма ≥ 97 %), сумма α - и β -глобулинов – 0,07–2,82 % (норма ≤ 3 %). Все серии соответствуют требованиям по фракционному составу.

Таблица 3. – Микробиологические и биологические показатели

№ п/п	Стерильность (14 дней)	Повышения температур у кроликов	Пирогенность ($\Sigma\Delta T$, °C)	Аномальная токсичность (мыши)
1	стерильно	+0,1; +0,1; 0	0,2	выжили/норма
2	стерильно	+0,1; +0,2; +0,1	0,4	выжили/норма
3	стерильно	+0,2; 0; +0,1	0,3	выжили/норма
4	стерильно	+0,2; +0,2; +0,1	0,5	выжили/норма
5	стерильно	+0,1; +0,1; +0,2	0,4	выжили/норма
6	стерильно	0; +0,1; +0,1	0,2	выжили/норма

Все серии стерильны (рост микроорганизмов отсутствовал в течение 14 суток). Суммарное повышение температуры у кроликов составило 0,2–0,5 °C (норма $\leq 1,4$ °C). При введении мышам гибель и признаки интоксикации отсутствовали. Все серии соответствуют требованиям.

На основании проведенного комплексного контроля качества раствора альбумина человека для инфузий установлено, что большинство исследованных серий соответствуют требованиям фармакопеи Республики Беларусь и ФСП РБ 0860-18. Все исследованные серии являются стерильными, апирогенными и нетоксичными, что подтверждает их безопасность при соблюдении условий производства.

Список использованных источников

1. Ярец, Ю.И. Специфические белки: практическое пособие для врачей: лабораторные тесты исследования специфических белков / Ю.И. Ярец. – Гомель, 2015. – 64 с.
2. Ураков, А.Л. Гипертоническая активность растворов для инъекций может являться причиной постинъекционных осложнений / А.Л. Ураков, Н.А. Уракова, З.В. Шубина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств / Центр Фармацевтической Аналитики. – Москва, 2023. – №12(2) – С. 164-173.
3. Kuwahara, T. Experimental infusion phlebitis : tolerance ph of peripheral / T. Kuwahara, S. Asanami, Y. Kawauchi [and etc.] // The Journal of Toxicological Sciences, 1999. – № 2 (24). – P. 113-131.