

Расчет предельного содержания бактериальных эндотоксинов (ПСБЭ) в лекарственном препарате и учет вспомогательных веществ, входящих в состав готовой формы

Нас часто спрашивают о том, как должен учитываться вклад вспомогательных веществ при расчете значения предельного содержания бактериальных эндотоксинов для лекарственного препарата. Если вспомогательные вещества учитывать, то как рассчитать норму содержания эндотоксинов для всех вспомогательных веществ, входящих в состав готовой формы?

Начнем с общих правил расчета значения допустимого содержания бактериальных эндотоксинов, в лекарственном препарате. Расчет предельного содержания бактериальных эндотоксинов, ПСБЭ, производится по формуле, приведенной в ОФС «Бактериальные эндотоксины»

$$ПСБЭ = \frac{K}{M}$$

Где,

K – пороговая пирогенная доза,

M – максимальная доза лекарственного препарата.

Приведем упрощенный пример расчета значения ПСБЭ для очень распространенного препарата – Диклофенак натрия, раствор для инъекций 25 мг/мл, ампулы 3 мл.

В настоящее время считается, что максимальная доза этого препарата может составить до двух ампул. Для определения значения *M* можно пересчитать сколько в этих двух ампулах миллилитров и сколько миллилитров приходится на 1 кг пациента. Можно сделать иначе, пересчитать значение *K* с 5 ЕЭ/кг/час на средний вес пациента, который по фармакопее принят за 70 кг. При таком пересчёте разовая пороговая доза бактериальных эндотоксинов для пациента составит 350 ЕЭ/час. Соответственно при максимальном введении в виде двух ампул по 3 мл пациент не должен получить 350 Единиц эндотоксина в час. Концентрация диклофенака в растворе составляет 25 мг/мл, в двух ампулах по 3 мл пациент получит 150 мг диклофенака натрия. Тогда расчет ПСБЭ будет выглядеть следующим образом:

$$ПСБЭ = \frac{350 \text{ ЕЭ}}{150 \text{ мг}} = 2,33 \text{ ЕЭ/мг}$$

Предельное содержание бактериальных эндотоксинов для препарата «Диклофенак натрия, раствор для инъекций 25 мг/мл, ампулы 3 мл» должно быть менее 2,33 ЕЭ на 1 мг диклофенака натрия.

Вопрос. Мы указали допустимое содержание эндотоксинов для активного вещества, нужно ли учитывать весь состав лекарственного препарата в расчете предельного содержания бактериальных эндотоксинов?

Приведем типовой состав в 1 мл готовой лекарственной формы:

Активное вещество:

- диклофенак натрия - 25 мг

Вспомогательные вещества:

- пропиленгликоль - 200 мг,
- бензиловый спирт - 40 мг,
- маннитол - 6 мг,
- натрия метабисульфит (натрия дисульфит) - 3 мг,
- натрия гидроксида раствор 1 М - до pH 8,0 - 9,0.

Всего в 1 мл готовой формы содержится 25 мг активного вещества и целых 249 мг разных вспомогательных веществ. Получается, что вспомогательных веществ в 10 раз больше активной субстанции. Надо ли учитывать эти вспомогательные вещества при расчете ПСБЭ? Это довольно распространенный вопрос, его очень часто задают при расчете нормы для таких форм как порошки для приготовления растворов для инъекций или лиофилизаты для приготовления растворов для инъекций и т.д.

Смысл вопроса – если мы обеспечиваем безопасность по активному веществу, почему мы упускаем остальные компоненты готовой формы? Такой вопрос задают, когда оценивают готовое значение ПСБЭ, не очень задумываясь о том, как оно было получено. Не случайно мы вывели пример расчета в самое начало настоящей статьи.

Концепция пороговой пирогенной дозы – ограничение дозы эндотоксина, которую может получить пациент без вреда для себя. Доза эта может быть выражена в виде 5 ЕЭ/кг/час или как всего 350 ЕЭ/час в самой большой дозе ЛС, вводимой пациенту. Поскольку терапевтическую дозу препарата рассчитывают и выражают в единицах учета активной фармацевтической субстанции, то и все расчеты по содержанию эндотоксинов привязывают к единице измерения этого активного вещества. Это может быть размерность ЕЭ/мг, ЕЭ/г, ЕЭ/МЕ и т.д. Тут нельзя забывать, что норму БЭ рассчитывают, исходя из правил введения готовой формы, которая в том числе еще и содержит вспомогательные вещества.

В приведенном выше примере расчет делали для готовой формы – раствора Диклофенака для инъекций, в этом растворе в одном миллилитре содержится всего 25 мг диклофенака натрия и еще целых 249 мг разных вспомогательных веществ. Вводится человеку

весь этот состав, а расчет терапевтического эффекта делается исходя из дозы активного вещества. К этому активному веществу и привязан расчёт допустимой концентрации эндотоксина. Строго говоря, это допустимая концентрация эндотоксина не в 150 мг диклофенака натрия (двух ампулах по 3 мл), а в растворе готовой формы, в которой этот диклофенак натрия содержится. Получается, что, когда мы проверяем готовую серию на эндотоксины, мы проверяем содержание эндотоксинов в готовом препарате, а выражаем полученное значение на концентрацию наиболее значимой части этой готовой формы.

Если бы допустимое содержание эндотоксинов в готовом препарате всегда выражалось бы в виде концентрации эндотоксина в готовом растворе в ЕЭ на миллилитр готового раствора ЛС, вопросов о том сколько и кому в этом растворе полагается эндотоксинов не возникал бы вообще. Традиционно же принято выражать содержание эндотоксинов в привязке к активному веществу. Такой подход представляется методологически правильным, поскольку доза готового препарата, вводимого пациенту всегда указывается в единицах активного вещества. Все вспомогательные элементы состава ЛС идут в комплекте с АФС и, получив максимальную дозу этой активной субстанции, пациент с ней получит и все причитающиеся вспомогательные компоненты, но все равно во всем этом сложном ансамбле компонентов содержание эндотоксина будет меньше 350 ЕЭ/час, которое рассчитано по АФС. То, что предел для готовой формы указан на активное вещество, никак не умаляет значения проверки препарата как единого целого.

Надо обратить внимание на то, что рассчитанное значение ПСБЭ жестко привязано к конкретному лекарственному препарату, конкретного производителя, для которого установлены свои нормы введения препарата. Как правило, для однотипных препаратов эти нормы одинаковы, но бывают и исключения, связанные с различиями в инструкциях по применению. Если в этих инструкциях для одинаковых препаратов разных производителей фигурируют разные терапевтические дозы препаратов, то и значения ПСБЭ для однотипных ЛС разных производителей будут различаться.

Подводя итоги наших рассуждений повторим, что значение допустимого содержания эндотоксинов рассчитывается для готовой лекарственной формы с учетом максимально возможной терапевтической дозы препарата. Поскольку эта терапевтическая доза выражается в единицах измерения активного вещества (мг, мкг, г, МЕ), то и содержание эндотоксина выражают по отношению к тем же единицам активности АФС. При проверке на содержание эндотоксинов эта норма всегда переводится в миллилитры исходного раствора ЛС и рассматривается как допустимая норма для лекарственной формы как единого целого со всеми

вспомогательными веществами, содержащимися в составе ЛС: консервантами, стабилизаторами, наполнителями и т.д.