

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Резины на основе бутил- и галобутилкаучуков нашли широкое применение в производстве изделий медицинского назначения, в том числе фармацевтических пробок, используемых для укупорки лекарственных препаратов.

По существующим нормам каждая пробка до укупорки флакона с лекарственным препаратом проходит многостадийную санитарную обработку, которая включает в себя мойку в щелочных и солянокислых растворах, а также паровую дезинфекцию и стерилизацию при повышенных температуре и давлении. Система контроля санитарно-химических показателей, действующая в настоящее время и принятая в 1985г., дает только качественную оценку миграции веществ по интегральным показателям водной вытяжки (окисляемость, неопределенность, pH, прозрачность, масса сухого остатка и т.д.) и по сравнению с современными аналитическими методами исследований явно морально устарела.

Современные методы аналитического исследования, такие как газовая хроматография, масс- и хромато-масс-спектрометрия, ЯМР спектроскопия, рентгеновский микроанализ, элементный анализ, лазерно- и атомно-эмиссионная спектрометрия и др. позволяют расширить диапазон определяемых веществ, мигрирующих как в водную, так и воздушную среды, и определить их концентрацию с высокой точностью при их минимальном содержании. Полученную информацию можно использовать для решения проблем по предотвращению образования токсичных и химически активных соединений в резинах медицинского назначения и защитить лекарственные препараты от их воздействия.

Расширение ассортимента лекарственных препаратов, с одной стороны, и перевод с 01.01.2005г. отечественных фармацевтических предприятий на выпуск лекарственных препаратов по требованиям мирового стандарта GMP ВОЗ и ГОСТ Р 52249-2004 («Правила производства и контроля качества лекарственных средств») с другой стороны, ужесточили требования, предъявляемые к физико-химическим показателям фармацевтических пробок, и это вызвало необходимость проведения данной работы.

Цель работы. Комплексное исследование миграции веществ из изделий медицинского назначения на основе бутил- и галобутилкаучуков, в частности, из фармацевтических пробок, с применением высокоразрешающего аналитического оборудования и создание обоснованных подходов к разработке рецептур и технологий производства фармацевтических изделий, отвечающих требованиям мирового стандарта GMP ВОЗ.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

- подбор и разработка методик по комплексному определению веществ, мигрирующих из фармацевтических пробок в жидкие и газообразные среды с использованием современного аналитического оборудования;
- идентификация веществ, мигрирующих из изделий медицинского назначения, в частности, из фармацевтических пробок разных производителей,

представленных на российском рынке, до и после проведения санитарных обработок;

- изучение влияния состава резиновой смеси на изменение миграции веществ из фармацевтических пробок в контактирующие среды.

Научная новизна. Установлено, что применяемые методы санитарных обработок фармацевтических пробок кроме обеспечения стерильности, приводят к образованию токсичных продуктов, таких как тетраметилтиомочевина и диметилтиокарбамат цинка в жидких средах, сероуглерод и сероокись углерода в воздушном замкнутом объеме.

Разработана методика анализа газообразных серосодержащих веществ в замкнутом воздушном объеме из резин методом газовой хроматографии с детекторами пламенно-ионизационным и пламенно-фотометрическим, селективным к серосодержащим соединениям. Количественно определены индивидуальные газообразные серосодержащие вещества, выделяющиеся из фармацевтических пробок.

Разработаны методы пробоподготовки экстрактов органических веществ, мигрирующих из резин в водные вытяжки для их одновременного определения методами масс-спектрометрии электронной ионизации и хромато-масс-спектрометрии.

Впервые методами масс-спектрометрии и хромато-масс-спектрометрии в водных вытяжках обнаружены изопропилмиристан и этиловый эфир 2-метил-1,3-диоксан-2 пропионовой кислоты.

Проведена всесторонняя санитарно-химическая оценка мигрирующих веществ из фармацевтических пробок, представленных на российском рынке отечественными производителями и зарубежными фирмами «Киевгума» (Украина), «Польшфарма» (Польша), «Austar» (Китай), «Хелвет Фарма» (Бельгия). Показано, что составы идентифицированных веществ практически не отличались друг от друга.

Практическая значимость. Разработанные методики по определению мигрирующих веществ из резин могут широко применяться специалистами при исследовании новых полимерных материалов и композиций на их основе, а также для идентификации веществ, ответственных за образование токсичных продуктов с целью последующего их устранения.

Выданы рекомендации по корректировке рецептуры резиновых смесей с уменьшенным содержанием вулканизирующей группы и заменой технического углерода, литопона, нетоксоло на менее токсичные компоненты, что привело к снижению содержания и миграции вредных веществ из фармацевтических пробок в контактирующие среды.

Выданы рекомендации по получению бутылкачука марки БК-1675М* с минимальным содержанием стабилизатора (Агидол 2) и антиагломератора (стеарата кальция) и по его применению в изделиях медицинского назначения.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих научных конфе-