

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Л. Л. Давтян
УДК 615.014.24:542.64

РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ГЛЮКОЗОВІСНИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ ДІАЛІЗНИХ РОЗЧИНІВ

© Н. І. Гудзь

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: на початкових етапах фармацевтичної розробки використовують лабораторні серії для апробації запропонованого складу та методик контролю якості, вивчення технологічних особливостей лікарського засобу, впливу допоміжних речовин на його фізико-хімічні характеристики тощо. Виконання методик монографії Європейської фармакопеї на «Розчини для перитонеального діалізу» не завжди можливе на початкових етапах у зв'язку з недоступністю в місці розробки дорогого аналітичного обладнання чи реактивів. Розроблено методику прямого спектрофотометричного визначення 5-гідроксиметилфурфуролу як основного продукту дегідратації глюкози на основі показника питомого світлопоглинання у розчинах для перитонеального діалізу. Ця методика дає можливість на ранніх етапах фармацевтичної розробки оцінювати вплив рН, концентрації глюкози, натрію лактату і режиму стерилізації на ступінь деградації глюкози в перитонеальних діалізних розчинах. Прямий аргентометричний метод дає можливість швидко визначити вміст хлорид-іонів та встановити взаємозв'язок між кількістю стабілізатора, рН та вмістом хлорид-іонів.

Ключові слова: перитонеальний діаліз, аргентометрія, 5-гідроксиметилфурфурол.

Вступ. На початкових етапах фармацевтичної розробки використовують лабораторні серії для апробації запропонованого складу та методик контролю якості, вивчення технологічних особливостей лікарського засобу (ЛЗ), впливу допоміжних речовин на його фізико-хімічні характеристики (рН, колірність тощо). Лабораторні серії переважно невеликого об'єму – відповідно до Настанови 42-3.5:2004 їх об'єм становить 1/100-1/1000 об'єму майбутньої промислової серії [7, 8]. Перитонеальні діалізні розчини (ПДР) належать до багатокомпонентних ЛЗ, які, з позицій фармацевтичної технології, містять несумісну композицію: глюкозу й натрію лактат. У присутності останнього глюкоза піддається деградації, ступінь якої залежить насамперед від рН, концентрації натрію лактату і глюкози моногідрату. Попередні дослідження з розробки ПДР свідчать про те, що особливою складу та технології є підбір кількостей хлористоводневої кислоти для досягнення оптимального значення рН до стерилізації для мінімізації утворення продуктів деградації глюкози (ПДГ) під час стерилізації, вивчення впливу режиму стерилізації на утворення ПДГ [1-5].

Виконання фармакопейних методик монографії Європейської фармакопеї на «Розчини для перитонеального діалізу» не завжди можливе на початкових етапах у зв'язку з недоступністю в місці розробки дорогого аналітичного обладнання чи реактивів [17].

Тому метою даного дослідження є опрацювання доступних методик контролю для розробки лабораторної технології розчинів для перитонеального діалізу (ПД).

Методи дослідження. У роботі використовували методи аналізу, узагальнення, систематизації, порівняння, аргентометричний, інструментальні (потенціометричний, спектрофотометричний). Ці методи використовували для систематизації даних технологічних та аналітичних експериментів, а також висновків про вплив рН на стабільність об'єктів дослідження. Аргентометричний метод використовували для кількісного визначення хлоридів у ПДР. Інструментальні методи аналізу використовували для вимірювання рН розчинів до і після стерилізації, а також для знімання спектрів поглинання в ультрафіолетовій і видимій ділянці спектра, визначення максимумів поглинання, значення оптичної густини в максимумах поглинання і при певних довжинах хвиль. Процес деградації глюкози оцінювали за зміною значення рН після стерилізації та за значеннями оптичної густини при довжинах хвиль 228–230 нм і в діапазоні 278–286 нм.

Спектрофотометричні дослідження розчинів до і після стерилізації проводили на спектрофотометрах «Cary 50» та «Cary 100» виробництва фірми «Varian» (США), а також «Lambda 20» виробництва фірми «Perkin Elmer» (США) і «Specord 210 Plus». Спектри поглинання розчинів без розведення вимірювали в інтервалі довжин хвиль 220-500 нм з використанням кювети з товщиною шару 1 см. Як компенсаційний розчин використовували воду очищену. Значення рН випробовуваних розчинів (без розведення) до і після стерилізації вимірювали на рН-метрах «MP-220» (Швейцарія), «рН-150 М» (Білорусь), «Sartorius AG» (Німеччина) при одній і тій же температурі в інтервалі від 20 °С до 25 °С. Перед вимірюваннями рН-метри

калібрували за допомогою буферного розчину з рН 4,01 і одного-двох буферних розчинів зі значеннями рН 6,87; 7,0; 9,18; 10,01. Електроди занурювали у випробуваний розчин і вимірювали рН в тих же умовах, що і для буферних розчинів.

Результати й обговорення. Хлорид-іони є одним з ключових компонентів ПДР, знання кількісного вмісту про які дає можливість припустити про вміст натрію хлориду як основного хлоридовмісного компоненту в розчині на стадії його виготовлення. Європейська фармакопея для кількісного визначення хлорид-іонів у розчинах для ПД пропонує метод Фольгарда. Ця методика вимагає наявності двох титрованих розчинів (аргентум нітрату і амоній тіоціанату) та розчинника дибутілфталату, який покриває осад аргентум хлориду і захищає його від контакту з розчином [17]. Таким чином, виконання цієї методики на початкових стадіях розробки ЛЗ є трудомістким та часозатратним.

Для кількісного визначення хлорид-іонів та вивчення впливу хлористоводневої кислоти на їх вміст запропоновано методику прямого аргентометричного методу. Першочерговими завданнями при розробці цієї методики було підібрати об'єм проби для аналізу, розрахувати об'єм індикатора, який необхідний для чіткої зміни забарвлення, та оцінити її придатність для рутинного аналізу та потенційної валідації.

У прямому аргентометричному методі індикатор калію хромат у точці кінця титрування утворює осад аргентум хромату, який забарвлений в оранжевий

колір [9]. Знаючи добуток розчинності аргентум хлориду ($DP_{AgCl} = 1,2 \cdot 10^{-10}$ моль²·дм⁻⁶), можна розрахувати концентрацію іонів аргентуму в точці еквівалентності: $[Ag^+] = 1,1 \cdot 10^{-5}$ моль·дм⁻³. Концентрацію хромат-іонів, необхідних для осадження іонів аргентуму зазначеної концентрації, можна знайти зі значення добутку розчинності аргентуму хромату:

$$[Ag^+]^2 \cdot [CrO_4^{2-}] = 2,4 \cdot 10^{-12} \text{ моль}^3 \cdot \text{дм}^{-9}; \text{ звідси } [CrO_4^{2-}] = 2,1 \cdot 10^{-2} \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}.$$

Знаючи цю концентрацію, можна обчислити об'єм індикатора, який необхідно додати до проби для титрування [10]. Для отримання 10 мл розчину (об'єм проби, яка титрується) з концентрацією хромат-іонів $2,1 \cdot 10^{-2}$ моль·дм⁻³ потрібно до початку титрування додати в пробу 0,8 мл 5 % розчину хромату калію. Відповідно, для отримання 5 мл проби з такою ж концентрацією хромат-іонів потрібно до початку титрування додати 0,4 мл розчину індикатора.

Методика прямого аргентометричного методу апробувалась на кількох лабораторних серіях розчинів для ПД різного складу, в тому числі за вмістом хлорид-іонів. Взаємозв'язок між рН розчину, кількістю доданого 1 М розчину хлористоводневої кислоти, об'ємом проби та кількісним вмістом хлорид-іонів наведено у таблиці 1. Як свідчать дані таблиці 1, додавання 1 М розчину хлористоводневої кислоти до 1 л розчину суттєво впливає на рН розчину та незначно впливає на вміст хлорид-іонів. У серії 20415 спостерігаються незначні зміни вмісту хлорид-іонів після стерилізації. Однак такі зміни (0,1 % - 0,5 %) вважаються

Таблиця 1. Взаємозв'язок між рН розчину, кількістю доданого 1 М розчину хлористоводневої кислоти і кількісним вмістом хлорид-іонів для розчинів з вмістом глюкози моногідрату 2,5 %

Серія 10112*, номінальний вміст хлорид-іонів 103,5 ммоль/л (100 %), об'єм проби 5 мл				Серія 20415**, номінальний вміст хлорид-іонів 100 ммоль/л (100 %), об'єм проби 10 мл				
рН		Об'єм доданого 1 М р-ну НСІ	Кількісний вміст хлорид-іонів після стерилізації, ммоль/л	рН		Об'єм доданого 1 М р-ну НСІ на 1 л розчину	Кількісний вміст хлорид-іонів, ммоль/л	
до стерилізації	після стерилізації, зміна рН			до стерилізації	після стерилізації, зміна рН		до стерилізації	після стерилізації
6,48	5,99; 0,49	0	102,1	6,44	5,72; 0,72	0	98,99	99,24
6,28	6,02; 0,26	0,2	103,2					
6,17	5,86; 0,31	0,4	103,8	6,05	5,65; 0,40	0,2	99,29	99,19
5,74	5,66; 0,08	0,6	103,2	5,72	5,57; 0,15	0,49	99,59	99,49
5,35	5,33; 0,02	1,2	103,5	5,42	5,39; 0,03	1,0	100,29	99,79
				5,21	5,21; 0	1,6	100,64	100,54
Різниця вмісту хлорид-іонів***		Δ=1,2 мл	Δ = 1,1 - 1,7 ммоль/л (1,1-1,7 %)			Δ=1,6 мл	Δ=0,3-1,65 ммоль/л (0,3-1,65%)	Δ=-0,05-1,3 ммоль/л (0,05-1,3%)

Примітки: * – склад: іони в ммоль/л: натрію 134, кальцію 1,75, магнію 0,5, хлорид 103,5, лактат 35; глюкози моногідрат 2,5 %;

** – склад: іони в ммоль/л: натрію 132, кальцію 1,25, магнію 0,25, хлорид 100, лактат 35; глюкози моногідрат 2,5 %;

*** – під різницею розуміють значення, яке отримується відніманням вмісту хлоридів при рН 6,44-6,48 від вмісту хлорид-іонів при інших значеннях рН.

незначущими відповідно до принципу незначущості, оскільки виконується умова $\Delta \leq 0,32 \cdot \Delta_{As} \leq 0,32 \cdot 1,6 \leq 0,51$ %, де 1,6 – повна невизначеність аналізу (Δ_{As}) у відсотках, яка обчислюється наступним чином при вмісті компонента 95–105 % від заявленого вмісту: $\Delta_{As} \leq (105 \% - 95 \%):2 \cdot 0,32 \leq 1,6$ % [6].

При проведенні теоретичних розрахунків встановлено, що додавання 0,2–1,6 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти до розчину з номінальним вмістом хлорид-іонів 100–103,5 ммоль/л збільшує вміст хлорид-іонів на 0,2–1,6 ммоль або на 0,2–1,6 %. Експериментальні дані підтвердили, що різниця вмісту хлорид-іонів при інших значеннях рН та рН 6,4 практично у всіх випадках знаходилася в межах повної невизначеності аналізу ($\Delta_{As}=1,6$ %). Проте експериментальні дані щодо визначення вмісту хлорид-іонів у серії 10112 свідчать про порушення залежності між кількістю доданої хлористоводневої кислоти та визначеним вмістом хлорид-іонів, а також про більшу різницю у вмісті хлорид-іонів порівняно з серією 20415, що пояснюється похибкою, спричиненою меншим об'ємом проби для методики (5 мл) [6].

У результаті проведених аналітичних досліджень для рутинного контролю та валідації запропонована кінцева методика у наступній редакції: 10 мл ЛЗ поміщають у конічну колбу місткістю 50 мл, додають 0,8 мл розчину калію хромату (індикатора) і титрують 0,1 М розчином аргентум нітрату до появи червоно-коричневого осаду. 1 мл 0,1 М розчину срібла нітрату відповідає 3,545 мг Cl⁻ (хлорид-іонів), яких в 1 мл ЛЗ повинно бути від 95 до 105 % від заявленого складу.

Спектрофотометричне визначення 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ) та споріднених йому сполук. Ряд зарубіжних фармакопей нормує кількість 5-ГМФ в розчинах для парентерального застосування по-різному. Але спільним для всіх фармакопей є спектрофотометричне визначення цієї сполуки і нормування її за оптичною густиною розчину [17, 18]. У хімічній промисловості для швидкого аналізу визначення вмісту 5-ГМФ в реакційних середовищах використовують прямий спектрофотометричний метод із використанням молярного показника поглинання, який дещо відрізняється в різних публікаціях (16600 л·моль⁻¹·см⁻¹, 16830, 22700). Дана речовина як продукт побічного синтезу кількісно визначається в полідекстрозі відповідно до Фармакопеї США за допомогою цього показника, який становить 16830 [14, 15, 18, 19]. Тому для порівняльних досліджень впливу рН та різних чинників на вміст 5-ГМФ ми використо-

ували значення питомого показника молярного поглинання 16830 л·моль⁻¹·см⁻¹.

Основні ПДГ (3,4-дидезоксиглюкозон-3-ен (3,4 ДГЕ) та 5-ГМФ), ми визначали методом прямої спектрофотометрії при 228–230 і 278–286 нм, відповідно, шляхом вимірювання оптичної густини ПДР без розведення. Враховуючи те, що в розчинах для ПД вміст 5-ГМФ залежить від концентрації глюкози і не повинен перевищувати 10 мкг із розрахунку на кожні 25 мг глюкози, ми розраховували допустиму концентрацію 5-ГМФ у досліджуваних розчинах для ПД у відсотках: $C=0,544 \cdot 10^{-3}$ % при вмісті глюкози моногідрату 1,5 %; $0,920 \cdot 10^{-3}$ % - 2,5 %; $1,560 \cdot 10^{-3}$ % - 4,25 %.

Знаючи допустиму концентрацію 5-ГМФ і значення його питомого показника поглинання, ми розраховували допустиму оптичну густину глюкозовмісних розчинів для ПД. Результати залежності допустимого значення абсорбції розчину для ПД від вмісту глюкози моногідрату представлені в таблиці 2.

Як свідчать експериментальні дані, представлені в таблиці 3, найбільша зміна рН відбувається у розчинах, які мали рН до стерилізації 6,05–6,64. Різниця рН відповідно становить 0,40–1,33 і залежить від концентрації глюкози моногідрату та натрію лактату, рН розчину до стерилізації й режиму стерилізації. Зменшення рН розчинів вказує на термодеструкцію глюкози з утворенням низькомолекулярних органічних кислот: левулінова, мурашина, 5-гідроксиметилфуранкарбонова та інші [11, 12, 14]. Однак зменшення різниці рН в розчинах з рН від 6,44 до 5,21 не дає підстави стверджувати про зменшення ступеня деградації глюкози, оскільки в міру додавання хлористоводневої кислоти зростає буферна ємність системи лактат натрію – молочна кислота, яка протидіє зміні рН системи. Згідно з літературними даними, буферна ємність тим вища, чим більші концентрації компонентів буферної системи і чим менші ці концентрації відрізняються між собою [13]. У міру додавання хлористоводневої кислоти концентрація молочної кислоти наростає, що сприяє зближенню концентрацій натрію лактату і молочної кислоти в системі. Зміна рН у розчинах повністю узгоджується з попередніми дослідженнями, представленими у публікаціях [1, 2, 3, 4]. УФ-спектри до стерилізації свідчать про відсутність ПДГ до стерилізації та підтверджують утворення 3,4-ДГЕ (збільшення оптичної густини при 228–230 нм), 5-ГМФ і споріднених сполук (збільшення оптичної густини

Таблиця 2. Взаємозв'язок допустимого значення абсорбції розчинів від вмісту глюкози моногідрату

Вміст глюкози моногідрату, (глюкози безводної), %	Допустимий вміст 5-ГМФ, %	Допустиме значення оптичної густини (А)
1,5 (1,36)	$0,544 \cdot 10^{-3}$	0,727
2,5 (2,3)	$0,920 \cdot 10^{-3}$	1,229
4,25 (3,9)	$1,560 \cdot 10^{-3}$	2,084

при 274-283 нм) у всіх серіях після стерилізації. Згідно з літературними даними, для 5-ГМФ характерний максимум поглинання від 278 до 286 нм, для 3,4-ДГЕ 228-230 нм [11, 16]. Як свідчать експериментальні дані, положення максимуму залежить від рН розчину: чим менше значення рН, тим положення максимуму зміщено вправо. Однак при рН 6,05-6,21 спостерігається незначне зменшення довжини хвилі в максимумі (1-2 нм), що очевидно пояснюється дещо іншим механізмом утворення 5-ГМФ саме в цьому діапазоні рН. При зростанні рН від 5,2 до 6,6 оптична густина в діапазоні 228-230 нм поступово наростає, що узгоджується з літературними даними: при рН вище 3,5 домінує процес деградації до

3,4-ДГЕ [16], а також власними експериментальними дослідженнями [2, 3]. Однак при зростанні рН від 5,2 до 6,6 абсорбція в максимумі поглинання також поступово наростає. Незначне відхилення від даної залежності спостерігається для серії 20415.

Розроблена методика прямого спектрофотометричного методу кількісного визначення ПДГ дала можливість оцінити вплив режиму стерилізації на їх концентрацію у серіях 20413 і 40513. Збільшення часу нагрівання до досягнення температури стерилізації в серії 40513 не значно відобразилося на зміні рН, однак суттєво відобразилося на значеннях оптичних густин за довжин хвилі 228-230 нм і абсорбції в максимумі поглинання.

Таблиця 3. Фізико-хімічні показники розчинів для перитонеального діалізу з різним вмістом натрію лактату й глюкози моногідрату

рН		Δ рН	Оптична густина розчину			
до стерилізації	після стерилізації		до стерилізації		після стерилізації	
			за λ 228 нм	за λ 284 нм	за λ 228-230 нм	у λ _{max} (не більше 2,084 для 20413, 40513; 1,229 для 10415); максимум поглинання
серія 20413, склад іони в ммоль/л: натрію 132, кальцію 1,25, магнію 0,25, хлорид 95, лактат 40; глюкози моногідрат 4,25 %						
6,54	5,48	1,06	0,3046	0,0236	1,509-1,390	0,854 (275 нм)
6,12	5,50	0,62	0,2839	0,0144	1,375-1,261	0,706 (274 нм)
5,73	5,43	0,3	0,3351	0,0339	1,283-1,172	0,621 (275 нм)
5,42	5,3	0,12	0,3402	0,0326	1,147-1,042	0,541 (278 нм)
5,24	5,24	0	0,3306	0,0250	0,354-0,268	максимум не виявлений 0,040-0,036 в діапазоні 278-286 нм
серія 40513, склад: іони в ммоль/л: натрію 132, кальцію 1,25, магнію 0,25, хлорид 95, лактат 40; глюкози моногідрат 4,25 %						
6,64	5,31	1,33	0,267-0,186	0,016	3,107-2,947	2,335 (278 нм)
6,20	5,36	0,84	0,270-0,189	0,016	2,628-2,484	1,662 (277 нм)
5,68	5,31	0,37	0,283-0,200	0,015	2,465-2,327	1,621 (278 нм)
5,43	5,25	0,18	0,295-0,211	0,020	2,194-2,066	1,357 (280 нм)
5,20	5,15	0,05	0,317-0,229	0,043	1,995-1,872	1,282 (281 нм)
серія 20415, склад іони в ммоль/л: натрію 132, кальцію 1,25, магнію 0,25, хлорид 100, лактат 35; глюкози моногідрат 2,5						
6,44	5,72	0,72	0,253-0,174	0,0082	1,4280-1,3240	0,565 (278 нм)
6,05	5,65	0,40	0,259-0,179	0,0083	1,4216-1,3191	0,527 (276 нм)
5,72	5,57	0,15	0,258-0,178	0,0069	1,2489-1,1516	0,385 (278 нм)
5,42	5,39	0,03	0,263-0,181	0,0029	1,1899-1,0953	0,382 (281 нм)
5,21	5,21	0	0,272-0,189	0,0046	1,1394-1,0445	0,418 (283 нм)

Висновки. Розроблена методика спектрофотометричного визначення 5-ГМФ, як основного ПДГ, у розчинах для ПД на основі показника питомого молярного світлопоглинання дає можливість на ранніх етапах фармацевтичної розробки оцінювати вплив рН, концентрації глюкози, натрію лактату і режиму стерилізації на ступінь деградації глюкози в ПДР. Прямий аргентометричний метод дає можливість швидко визначити вміст хлорид-іонів.

Література

1. Гудзь Н. І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату / Н. І. Гудзь // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 5. – С. 71–76.
2. Гудзь Н. І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів / Н. І. Гудзь // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 6. – С. 68–74.
3. Гудзь Н. І. Стабільність глюкозоелектролітних розчинів з вмістом глюкози 1,5 % і 4,25 % / Н. І. Гудзь // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. Випуск XXIV. – С. 85–86.
4. Гудзь Н. І. Визначальні чинники у розкладі глюкози в лактатних розчинах для перитонеального діалізу / Н. І. Гудзь // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матер. наук.-практ. конференція з міжнародною участю, Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р. – Тернопіль, 2013. – С. 94–98.
5. Гудзь Н. І. Обґрунтування показників якості та їх критеріїв прийнятності для розчинів, які застосовуються в замісній нирковій терапії / Н. І. Гудзь // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика – 2013. – Вип.22 (4). – С. 376–384.
6. Державна фармакопея України. Доповнення 2 / Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2004. – 672 с.
7. Настанова 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла [та ін.] – Київ, МОЗ України, 2004. – 15 с.
8. Настанова 42-3.5:2004. Настави з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів. – Київ, 2004. – 24 с.
9. Основы аналитической химии: В 2 кн. Кн. 2. Методы химического анализа / под ред. Ю. А. Золотова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Высшая школа, 1999. – 494 с.
10. Рэмстен Э. Н. Начала современной химии: справ. изд. ; пер с англ. ; под ред. В. И. Барановского, А. А. Белюстина, А. И. Ефимова, А. А. Потехина – Л. : Химия, 1989. –784 с.
11. Терешкина О. И. Исследование продуктов термодеструкции глюкозы в модельных растворах / О. И. Терешкина, И. В. Исаева // Фармация. – 1991. – № 6. – С. 24–28.
12. Терешкина О. И. Новые аспекты контроля и стандартизации растворов глюкозы для инъекций: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – М., 1990. – 24 с.
13. Физическая и коллоидная химия : учеб. для фарм. вузов и факультетов / под ред. К. И. Евстратовой. – М. : Высш. шк., 1990. – 487 с.
14. Черняк М. Ю. Кислотно-каталитические превращения углеводов в присутствии спиртов при умеренных температурах // Дис. на соискание ученой степени канд. хим. наук // Красноярск, 2013. – Режим доступу: http://chemfiles.narod.ru/met_ka/dissert.pdf
15. Biopolymer templated porous TiO₂: An efficient catalyst for the conversion of unutilized sugars derived from hemicelluloses / Sudipta De, Saikat Dutta, Astam K. Patra [et al.] // Applied Catalysis A: General. – 2012. – P.197–203. Режим доступу: http://www.academia.edu/2473566/Biopolymer_templated_Porous_TiO2_An_Efficient_Catalyst_for_the_Conversion_of_Unutilized_Sugars_Derived_from_Hemicellulose
16. Erixon M. How to avoid glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids / M. Erixon // Perit. Dial. Int. – 2006. – №4. – P. 490–497. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881345>.
17. European Pharmacopeia 8.0 Режим доступу: <http://online.edqm.eu/EN/entry.htm>
18. Polydextrose. Режим доступу: <http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/uspr35/PDF/1896-1898%20Polydextrose.pdf>
19. Rapid Method for the Determination of 5-Hydroxymethylfurfural and Levulinic Acid Using a Double-Wavelength UV Spectroscopy / Junhua Zhang, Junke Li, Yanjun Tang, and Guoxin Xue // The scientific World Journal. – 2013, article ID 506329. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/506329>

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОНТРОЛЯ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ГЛЮКОЗОСОДЕРЖАЩИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ДИАЛИЗНЫХ РАСТВОРОВ

Н. И. Гудзь

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: на начальных этапах фармацевтической разработки используются лабораторные серии для апробации предложенного состава и методик контроля качества, изучение технологических особенностей лекарственного средства, влияния вспомогательных веществ на его физико-химические характеристики и тому подобное. Выполнение методик монографии Европейской фармакопеи на «Растворы для перитонеального диализа» не всегда возможно на начальных этапах в связи с недоступностью в месте разработки дорогостоящего аналитического оборудования или реактивов. Разработана методика прямого спектрофотометрического определения 5-гидроксиметилфурфуrolа как основного продукта дегидратации глюкозы на основе показателя удельного светопоглощения в растворах для перитонеального диализа. Эта методика дает возможность на ранних этапах фармацевтической разработки оценивать влияние pH, концентрации глюкозы, натрия лактата и режима стерилизации на степень деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах. Прямой аргентометрический метод дает возможность быстро определить содержание хлорид-ионов и установить взаимосвязь между количеством стабилизатора, pH и содержанием хлорид-ионов.

Ключевые слова: перитонеальный диализ, аргентометрия, 5-гидроксиметилфурфуrol.

DEVELOPMENT OF ANALITICAL PROCEDURES OF QUALITY CONTROL FOR LABORATORY BATCHES OF DEXTROSE CONTAINING SOLUTIONS FOR PERITONEAL DIALYSIS

N. I. Hudz

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: laboratory batches are used in the initial stages of pharmaceutical development for the purpose of testing the proposed composition, techniques of quality control, studying features of a medicinal product, excipients impact on its physical and chemical characteristics etc. Implementation methods of pharmacopoeia monographs of the European Pharmacopoeia for "Solutions for peritoneal dialysis" may be impossible in early stages due to unavailability of expensive analytical equipment or reagents at the site of the development. 5-hydroxymethylfurfural is a product of irreversible dextrose dehydration. The method of direct spectrophotometric determination of 5-hydroxymethylfurfural is offered for dextrose containing solutions for peritoneal dialysis. Its concentration is calculated on the basis of molar absorption coefficient ($16830 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). This technique enables in the early stages of pharmaceutical development to assess the effect of pH, dextrose, sodium lactate and sterilization on the degree of degradation of dextrose in solutions for peritoneal dialysis. Direct argentometric method makes possible to identify quickly the content of chloride ions and establish the relationship between the amount of hydrochloric acid as stabilizer, pH, and content of chloride ions.

Key words: peritoneal dialysis, argentometry, 5-hydroxymethylfurfural.

Отримано 27.04.2015