

## Application of polymers in medicinal films production

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. Biopolymer films are a promising new drug form. This form provides targeted delivery of active pharmaceutical ingredients directly into the injury-bearing area, which ensures the accuracy of dosing and high therapeutic efficacy. Therefore, the development of medicinal films is relevant. Search for excipients which will provide high pharmacological activity and optimum consumer quality of the films is needed to create them.

Objects. Study were modern auxiliary substances used in pharmacy. Electronic and paper literature was used.

Results. The review represents properties of natural, synthetical and semisynthetical biodegradable polymers for medicinal films production. The list of excipients was represented given the possibility of combining several polymers in a composition of the medicinal film.

Key words: medicinal films production, biodegradable polymers, excipients.

© Н.І. Гудзь, 2013

Н.І. Гудзь

## ОБҐРУНТУВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ТА ЇХ КРИТЕРІЇВ ПРИЙНЯТНОСТІ ДЛЯ РОЗЧИНІВ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ЗАМІСНІЙ НИРКОВІЙ ТЕРАПІЇ

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

Вступ. Актуальність даних досліджень обумовлена недостатньою кількістю розчинів для перитонеального діалізу (ПД) вітчизняного виробництва, що пояснюється відсутністю методології фармацевтичної розробки розчинів для діалізої терапії. Обґрунтування показників якості та критеріїв їх прийнятності є однією зі складових розділу 3.2.P.5 «Контроль лікарського препарату» реєстраційного досьє у форматі загального технічного документу.

Мета. Обґрунтування показників якості та критеріїв прийнятності для організації вітчизняного промислового виробництва розчинів для ПД.

Матеріали та методи. Для виконання даної роботи використовувалися наступні методи досліджень: бібліосемантичний, порівняльний, розрахунковий, статистичні методи, хімічний, потенціометричний, спектрофотометричний.

Результати. Розроблено та обґрунтовано показники якості та критерії їх прийнятності для розчинів для ПД (опис, ідентифікація, прозорість, ступінь забарвлення, рН, об'єм, що витгається, бактеріальні ендотоксини або пірогени, стерильність, вміст алюмінію та 5-гідроксиметилфурфурулу, невидимі частки, кількісний вміст компонентів, осмолярність), запропонована методика ідентифікація іонів кальцію за допомогою амонію оксалату.

Висновки. На основі проведених досліджень було розроблено та обґрунтовано показники якості та критерії їх прийнятності для розчинів для ПД, запропонована методика ідентифікація іонів кальцію. У статті обговорюється питання введення у специфікацію

показника 3-деоксиглюкозон і 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен». Показники якості та критерії їх прийнятності встановлені на основі вимог монографії Британської фармакопеї на розчини для ПД, Державної фармакопеї України, Настанови з якості 42-3.2:2004 та власних досліджень.

Ключові слова: перитонеальний діаліз, хронічна ниркова недостатність, показники якості, критерії прийнятності, специфікація, технологічний процес.

### ВСТУП

Перитонеальний діаліз (ПД) є одним із методів замісної ниркової терапії. Очеревина служить природною напівпроникною мембраною для виведення продуктів метаболізму та води, а також регуляції водно-сольового балансу та кислотно-лужної рівноваги. Розчини для ПД за своїм електролітним складом подібні до плазми крові. Ці розчини також вміщують глюкозу або іншу речовину, наділену осмотичними властивостями для забезпечення ультрафільтрації, та речовини з буферними властивостями. В Україні зареєстровано три розчини для ПД однакового електролітного складу, але з різним вмістом глюкози, лише одного виробника «Юрія-фарм». На нашу думку, обмеженість номенклатури розчинів для ПД пояснюється, зокрема, відсутністю методології фармацевтичної розробки розчинів для ПД. Тому метою нашого дослідження є обґрунтування показників якості та критеріїв прийнятності для організації вітчизняного промислового виробництва розчинів для ПД.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У роботі використовувалися методи: бібліосемантичний для вивчення даних літературних джерел з питань теоретичних основ, порівняльний (для аналізу та узагальнення отриманих даних), розрахунковий (для визначення цифрових критеріїв), статистичні методи (для отримання достовірних даних); потенціометричний, хімічний, спектрофотометричний. Як матеріали використовувалися глюкозолактатні розчини для ПД без іонів калію.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У специфікації вимагається наводити перелік випробувань, посилань на аналітичні методика та відповідних критеріїв прийнятності, що являють собою числові межі, інтервали або інші критерії для випробувань, що описуються. У специфікації встановлюють систему критеріїв, яким повинні відповідати діюча речовина або лікарський препарат для того, щоб вони вважалися придатними для їх передбачуваного застосування. «Відповідність специфікаціям» означає, що діюча речовина і/або лікарський препарат будуть відповідати наведеним критеріям прийнятності за умови, що випробування проведені згідно із зазначеними в цих специфікаціях аналітичними методиками. Специфікації становлять собою необхідні стандарти якості, які пропонує і обґрунтовує виробник, а погоджують компетентні уповноважені органи, що є умовою для реєстрації лікарських засобів [11]. Обґрунтування специфікації є однією зі складових розділу 3.2.P.5 «Контроль лікарського препарату» реєстраційного досьє у форматі загального технічного документу [6, 11].

Для проведення ПД використовуються розчини різного складу. Монографія Британської фармакопеї на «Розчини для перитонеального діалізу» [15] наводить склад цих розчинів (табл.).

Склад розчинів для ПД у відповідності до Британської фармакопеї

<b>Компонент</b>	<b>Вміст компонента у ммоль/л</b>
Іони натрію	125-150
Іони калію	0-4,5
Іони кальцію	0-2,5
Іони магнію	0,25-1,5
Ацетат- і/або лактат- і/або гідрогенкарбонат-іони	30-60
Хлориди	90-120
Глюкоза	25-250

Монографія Британської фармакопеї на «Розчини для перитонеального діалізу» подає також показники якості та критерії прийнятності цих показників [15]. Однак, фармакопейні монографії є регуляторними специфікаціями, які встановлюють граничні значення показників якості лікарського препарату на момент закінчення терміну його зберігання. Специфікації на лікарські засоби, що застосовуються при їх випуску, повинні містити більш суворі критерії [11].

До показників якості, які повинні бути включені у специфікацію для контролю якості розчинів для ПД, відносяться:

- ♦ показники якості, які описують загальні характеристики розчинів для ПД як лікарської форми: опис, прозорість і колірність, рН;
- ♦ показники якості, специфічні для лікарських засобів для парентерального застосування (об'єм, що витягується, невидимі частки, осмолярність);
- ♦ ідентифікація компонентів, представлених у таблиці;
- ♦ кількісне визначення компонентів, представлених у таблиці;
- ♦ випробування на чистоту (дослідження продуктів розкладу, а саме 5-гідроксиметилфурфуролу та споріднених сполук);
- ♦ показники якості, специфічні для розчинів для ПД (вміст алюмінію);
- ♦ випробування безпеки (випробування з визначенню вмісту бактеріальних ендотоксинів або пірогенів, стерильності).

Особливістю ідентифікації компонентів у розчинах для ПД є те, що активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) знаходяться у малих кількостях і заважають виявленню один одного.

Монографія Британської фармакопеї на «Розчини для перитонеального діалізу» подає для ідентифікації іонів наступні методи:

- калій: реакція b (негайне утворення жовтого або оранжево-жовтого осаду дикалію натрію кобальтінітриду);
- кальцій: реакція a (червоне забарвлення хлороформного шару у присутності гліоксальгідроксіанілу, натрію гідроксиду розведеного і натрію карбонату);
- натрій: реакція b (утворення білого кристалічного осаду натрію метоксифенілацетату);

- хлориди: реакція а (утворення білого осаду срібла нітрату);
- ацетати: реакція б після утворення і відгону оцтової кислоти (утворення синього забарвлення або осаду у присутності лантану нітрату, 0,05 М розчину йоду та розчину аміаку розведеного Р2);
- магній: утворення абсорбційної сполуки рожевого кольору з розчином титанового жовтого;
- глюкоза: реакція з гідроксидом купруму (утворення розчину синього кольору; при нагріванні останнього утворюється осад червоного забарвлення);
- лактати і гідрокарбонати: ідентифікація проводиться разом з кількісним визначенням методом високоефективної рідинної хроматографії [3, 15].

Державна фармакопея України (ДФУ) додатково пропонує для іонів кальцію реакцію ідентифікацію с, яка передбачає утворення білого кристалічного кальцію оксалату [3]. Особливістю цієї фармакопейної реакції осадження є те, що для виявлення катіона кальцію потрібні 2-20 мг кальцій – іона в 1 мл розчину. Така кількість значно перевищує відповідну кількість іонів кальцію у розчинах для ПД. Нами запропонована реакція ідентифікації іонів кальцію с для виявлення цих іонів в розчинах для ПД. На основі експериментальних даних нами було встановлено оптимальні умови реакції утворення кальцію оксалату у формі осаду (а не опалесценції) для розчинів, які вміщують 1,75 ммоль/л іонів кальцію: відповідна кратність упарювання розчинів для ПД, оптимальний об'єм проби після упарювання розчину, час утворення осаду. За даних умов іони магнію не заважають виявленню кальцію, оскільки іони магнію в присутності амонію та натрію оксалату не осаджуються [12, 13], що було підтверджено експериментальними валідаційними дослідженнями. У результаті проведених досліджень була розроблена методика виявлення іонів кальцію у розчині для ПД з вмістом іонів кальцію 1,75 ммоль/л (або 0,07 мг/мл): 40 мл препарату випаровують до об'єму не більше 4 мл і не менше 2,6 мл, додають 1 мл розчину 40 г/л натрію оксалату; відразу утворюється каламуть білого кольору, яка протягом 8 хв. перетворюється в білий осад.

Показники «Опис», «Прозорість» і «Колірність» є стандартними для будь-якого лікарського засобу для парентерального застосування. У відповідності до монографії Британської фармакопей розчини для ПД повинні бути прозорими і за колірністю не перевищувати розчин порівняння  $U_4$ . Як свідчать результати експериментальних досліджень, жовтизна розчинів для ПД зумовлена розкладом глюкози під час термічної стерилізації [2].

Показник рН розчинів для ПД є дуже важливим, тому що впливає на функціональні характеристики очередини, а також розклад глюкози. рН таких розчинів повинно знаходитися в межах від 5,0 до 6,5 для лактатних та ацетатних розчинів і від 6,5 до 8,0 для гідрокарбонатних розчинів. Для забезпечення рН глюкозо-лактатних розчинів у межах від 5,0 до 6,5 необхідно використовувати хлористоводневу кислоту як коректор рН. Протягом зберігання цих розчинів відбувається зміна рН, яка зумовлена перетвореннями продуктів деградації глюкози. Тому при випуску продукції межі рН повинні бути вужчими [2].

У відповідності до вимог Настанови з якості 42-3.2:2004 «Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності» максимально

допустиме відхилення у вмісті діючих речовин у готовому лікарському засобі на момент його виробництва не повинне перевищувати  $\pm 5\%$ . Такі межі є прийнятними без подальшого обґрунтування [11].

Монографія Британської фармакопеї подає відхилення для всіх компонентів  $\pm 5\%$ , за винятком іонів натрію. Для іонів натрію встановлене відхилення  $\pm 2,5\%$ . Таке ж відхилення встановлене і для розчинів для гемодіалізу і гемофільтрації. Відхилення  $\pm 2,5\%$ , на нашу думку, обґрунтовується тим, що відхилення від нормального вмісту іонів натрію в плазмі є невелике ( $140 \pm 5$ ) ммоль/л (або  $140$  ммоль/л  $\pm 3,57\%$ ) [1]. Тому з метою запобігання гіпо- або гіпернатріємії розчини для діалітичної терапії повинні мати вміст іонів натрію з незначним відхиленням від номінального вмісту. Так, у відповідності до наказу МОЗ України та НАМН України № 280/44 від 11 травня 2011 р., якщо вміст іонів натрію в плазмі становить (125-155) ммоль/л, концентрація іонів натрію в розчині для гемодіалізу повинна становити 136-144 ммоль/л ( $140$  ммоль/л  $\pm 2,8\%$ ). Якщо вміст іонів натрію в плазмі становить менше  $125$  ммоль/л, концентрація іонів натрію в розчині для гемодіалізу повинна бути на  $15$  ммоль/л вище рівня іонів натрію в плазмі. У випадку, коли вміст іонів натрію більше  $155$  ммоль/л, концентрація іонів натрію в розчині для гемодіалізу повинна бути на  $1-3$  ммоль/л нижче рівня іонів натрію в плазмі [10].

Враховуючи вимоги до невизначеності методики аналізу, межі кількісного вмісту компонентів при випуску повинні становити  $96,6-103,4\%$ , а для іонів натрію –  $98,3-101,7\%$  [4].

Монографія Британської фармакопеї пропонує кількісне визначення всіх катіонів методом атомно-абсорбційної спектروفотометрії шляхом вимірювання абсорбції відповідного розведення розчину за певної довжини хвилі:  $589,0$  нм для іонів натрію,  $766,5$  нм для іонів калію,  $422,7$  нм для іонів кальцію,  $285,2$  нм для іонів магнію. Кількісне визначення хлорид-іонів проводиться аргентометричним методом, ацетат- та лактат-іонів методом алкаліметричного потенціометричного титрування у присутності ацетонітрилу, гідрокарбонат-іонів – ацидиметричного потенціометричного титрування, глюкози – йодометричним методом. При одночасній присутності лактат- та гідрокарбонат-іонів пропонується метод високоефективної рідинної хроматографії. Детектування проводиться рефрактометричним детектором [15].

Випробування безпеки є надзвичайно важливими для розчинів для ПД. Випробуванню на наявність бактеріальних ендотоксинів або пірогенів мають підлягати всі лікарські засоби для парентерального застосування, незалежно від дози, об'єму і шляху введення. За наявності відповідного обґрунтування як альтернатива випробуванню на бактеріальні ендотоксини може бути запропоноване випробування на пірогени. Вміст бактеріальних ендотоксинів повинен бути менше за  $0,25$  ОД/мл. Для випробування на пірогени вводять  $10$  мл розчину для ПД на  $1$  кг маси тіла кролика. Такий великий об'єм тест-дози для випробування на пірогени і низький вміст бактеріальних ендотоксинів зумовлені тим, що розчини для ПД вводяться в організм у великих кількостях. Випробування на наявність пірогенів проводять відповідно до вимог статті «Пірогени» ДФУ, 2.6.8. Випробування на бактеріальні ендотоксини проводиться відповідно до вимог ДФУ, 2.6.14. При розробці методики з визначенню вмісту бактеріальних ендотоксинів необхідно провести дослідження

з виявлення пригнічуючого або активуючого впливу компонентів розчину на взаємодію лізату з бактеріальними ендотоксинами [7].

Розчини для ПД повинні піддаватися контролю на стерильність. ДФУ рекомендує використовувати метод мембранної фільтрації, попередньо провівши перевірку придатності методики випробування. Інтерпретація результатів випробування на стерильність ґрунтується на тому припущенні, що одержувані результати є ідентичні для кожного контейнера, що входить до складу серії. Тому при розробці технологічного процесу розчинів для ПД необхідно розробити план відбору проб, оскільки випробування кожного контейнера провести неможливо [4].

Показник «Механічні вклучення» є важливим показником якості для парентеральних лікарських засобів. У відповідності до монографії Британської фармакопеї розчини для ПД витримують випробування, якщо середня кількість часток у випробовуваних пляшках не перевищує 25 в 1 мл для часток розміром 10 мкм або більше і не перевищує 3 в 1 мл для часток розміром 25 мкм або більше.

У відповідності до Настанови 42-3.2:2004 важливим показником якості є осмолярність. У ході фармацевтичної розробки необхідно довести, що розрахована (теоретична) осмолярність незначно відрізняється від експериментальної. У більшості випадків електроліти забезпечують ізоосмолярність (270 мосмоль/л). Додавання глюкози безводної у концентрації 15, 25 і 42,5 г на 1 л розчину забезпечує певний ступінь гіперосмолярності розчину: 355, 410 і 505 мосмоль/л відповідно.

Наступним важливим показником якості та безпеки розчинів для ПД є вміст алюмінію. Алюміній як домішка може бути присутній у АФІ (кальцію хлорид дигідрат, кальцію хлорид гексагідрат, калію хлорид, натрію хлорид, магнію хлорид гексагідрат) та воді для приготування розчинів для діалізної терапії. Важливість цього показника зумовлена тим, що іони алюмінію накопичуються в організмі та викликають остеомаліцію, енцефалопатію і анемію, особливо у діалітичних пацієнтів. У пацієнтів на діалізі з хронічною алюмінієвою інтоксикацією можливий розвиток дефекту мінералізації кісток, який характеризується відкладанням алюмінію на межі між остеоїдом і кальцинованою тканиною [8, 9]. Вміст алюмінію у розчинах для ПД не повинен перевищувати 15 мкг/л. Визначення вмісту алюмінію проводиться флуоресцентним методом шляхом порівняння флуоресценції хлороформних витяжок, які вміщують 5 г/л гідроксидіноліну, випробовуваного розчину та еталону. Вимірювання флуоресценції проводиться за довжини хвилі 518 нм, використовуючи збуджуюче випромінювання за довжини хвилі 392 нм.

Багато досліджень вказує на те, що пошкодження перитонеальної мембрани (очеревини), спричинені ПД, пов'язуються з продуктами розкладу глюкози. Як свідчать літературні дані та експериментальні дослідження, під час термічної стерилізації в глюкозовмісних розчинах утворюються продукти розкладу глюкози, основними з яких є шість 6-дикарбонільних ідентифікованих сполук (глюксаль, метилглюксаль, 3-деоксиглюкозон, 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен, глюкозон, 3-деоксигалактозон), а також метаналь, ацеталь, 5-гідроксиметилфурфурол. Вважається, що 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен є проміжною сполукою в реакції дегідратації 3-деоксиглюкозону до 5-гідроксиметилфурфуролу [1, 16-20]. Як свідчать численні дослідження з вивчення впливу продуктів розкладу глюкози на очеревину,

3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен є найбільш токсичним для неї. Ця цитотоксична сполука при підвищених температурах дуже легко утворюється з загальної сукупності його попередників (найбільш ймовірно 3-деоксиглюкозон і енол 3-деоксиглюкозо-2-ен) і дуже повільно перетворюється при зменшенні температури до менш токсичних сполук: 3-деоксиглюкозону і 5-гідроксиметилфурфуролу [14, 18, 20]. З огляду на такі хімічні та цитотоксичні властивості 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ену, деякі вчені вважають, що розчини для ПД не повинні використовуватися відразу після термічної стерилізації і зберігатися при температурах, вищих за кімнатну [20]. Тому наступними важливими показниками якості та безпеки розчинів для ПД є вміст 5-гідроксиметилфурфуролу та глюкозону, 3-деоксиглюкозону і 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ену. Монографія Британської фармакопеї нормує вміст 5-гідроксиметилфурфуролу у розчинах для ПД на момент закінчення терміну зберігання. Його концентрація в розчині залежить від концентрації глюкози та природи буферної основи і не повинна перевищувати 10 мкг з розрахунку на 25 мг глюкози і 20 мкг з розрахунку на 25 мг глюкози, якщо розчин вміщує натрію гідрокарбонат. На сьогоднішній день залишається не вирішеною проблема нормування вмісту 3-деоксиглюкозону і 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ену при випуску та протягом зберігання.

### ВИСНОВОК

На основі проведених досліджень було розроблено та обґрунтовано показники якості та критерії їх прийнятності для розчинів для ПД (опис, ідентифікація, прозорість, ступінь забарвлення, рН, об'єм, що витягається, бактеріальні ендотоксини або пірогени, стерильність, вміст алюмінію та 5-гідроксиметилфурфуролу, невидимі частки, кількісний вміст компонентів, осмолярність), запропонована методика ідентифікація іонів кальцію за допомогою амонію оксалату. Критерії прийнятності встановлені на основі вимог монографії Британської фармакопеї на розчини для ПД, ДФУ, Настанови з якості 42-3.2:2004 та власних досліджень.

### Література

1. Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С. Система крові. Фізіологічні та клінічні основи: Навч. Посібник. Львів: Світ. 2001.
2. Гудзь Н.І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалітичних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату. Фармацевтичний журнал. 2008, 5: 71-76.
3. Державна фармакопея України. Х.: РІПЕГ. 2001.
4. Державна фармакопея України. Доповнення 2. Х.: РІПЕГ. 2008.
5. Державна фармакопея України. Доповнення 4. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2011.
6. Директива 2003/63/ЕС Европейського парламенту і Ради від 25 червня 2003 г. (внесення поправок в Директиву 2001/83/ЕС Европейського парламенту і Ради по кодексу Сообщества, относительно лекарственных средств для человека). [www.pharma-center.kiev.ua](http://www.pharma-center.kiev.ua)

7. Меркулова Ю. В., Чайка Л. А., Гомон О. Н. Мешающее влияние двух-валентных катионов на ЛАЛ-реакцию та його усунення за умов турбідиметричного кінетичного методу. Фармаком. 2008, 3: 10-16.

8. Милованова Ю. С., Милованова Л. Ю., Козловская Л. В. Формы ренальной остеодистрофии. Клиническая нефрология. 2011, 3: 43-52.

9. Наказ МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія». – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20041212\\_593.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041212_593.html)

10. Наказ МОЗ та НАМН України № 280/44 від 11.05.2011 р. «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «нефрологія». Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20110511\\_280.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110511_280.html)

11. Настанова 42-3.2:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності. - Київ, 2004. – 44 с.

12. Тихонов В. Н. Аналитическая химия магния. Москва: Издательство «Наука». 1973. (Серия «Аналитическая химия элементов»).

13. Фрумина Н. С., Кручкова Е. С., Муштакова С. Н. Аналитическая химия кальция. Москва: Издательство «Наука». 1974. (Серия «Аналитическая химия элементов»).

14. Erixon M., Wieslander A., Lindh T. et al. 3,4-dideoxyglucosone-3-ene in peritoneal dialysis fluids infused into the peritoneal cavity cannot be found in plasma. Perit. Dial. Int. 2009; 28-31. Access mode: <http://www.pubmed.org>.

15. British Pharmacopoeia. London. 2009.

16. Fernández-Perpín A., Pérez-Lozano ML., et al. Influence of bicarbonate low-GDP peritoneal dialysis fluid (bicavera) on in vitro and ex vivo epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. Perit. Dial. Int. 2012. Access mode: <http://www.pubmed.org>.

17. Zimmeck T., Tauer A., Fuenfrocken M., Pischetsrieder M. How to reduce 3-deoxyglucosone and acetaldehyde in peritoneal dialysis fluids. Perit. Dial. Int. 2002, 3: 350-356.

18. Erixon M., Lindh T., Kjellstrand P., Carlson O. et al. PD fluids contain high concentrations of cytotoxic GDPs directly after sterilization. Perit. Dial. Int. 2004, 4: 392-398.

19. Mittelmaier S., Fuenfrocken M., Fenn D. et al. Quantification of the six major a-dicarbonyl contaminants in peritoneal dialysis fluids by UHPLC/DAD/MSMS. Anal. Bioanal. Chem. 2011, 4. Access mode: <http://www.pubmed.org>.

20. Erixon M., Wieslander A., Lindh T. et al. Take care in how you store your PD fluids: actual temperature determines the balance between reactive and non-reactive GDPs. Perit. Dial. Int. 2005, 6. <http://www.pubmed.org>.



Н.И. Гудзь

## Обоснование показателей качества и их критериев приемлемости для растворов, применяемых в заместительной почечной терапии

Львовский национальный медицинский университет  
имени Д. Галицкого

**Введение.** Актуальность исследований обусловлена недостаточным количеством растворов для перитонеального диализа (ПД) отечественного производства, что объясняется отсутствием методологии фармацевтической разработки растворов для диализной терапии. Обоснование показателей качества и их критериев приемлемости является одной из составляющих частей раздела 3.2.P.5 «Контроль лекарственного препарата» регистрационного досье в формате общего технического документа.

**Цель.** Обоснование показателей качества и их критериев приемлемости для организации отечественного промышленного производства растворов для ПД.

**Материалы и методы.** Для выполнения данной работы использовались следующие методы исследований: библиосемантический, сравнительный, расчетный, статистические методы, химический, потенциометрический, спектрофотометрический.

**Результаты.** Обоснованы показатели качества и их критерии приемлемости для растворов для ПД: описание, прозрачность, цветность, рН; объем, который извлекается, невидимые частицы, осмолярность; содержание алюминия; идентификация компонентов, количественное определение компонентов; испытание на содержание 5-оксиметилфурфура; испытание по определению содержания бактериальных эндотоксинов или пирогенов, стерильности; разработано методiku идентификации ионов кальция с помощью амония оксалата.

**Заключение.** На основании проведенных исследований были обоснованы показатели качества и их критерии приемлемости для растворов для ПД; разработано методiku идентификации ионов кальция. В статье обсуждается вопрос введения в спецификацию показателя «3-деоксиглюкозон и 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен». Показатели качества и их критерии приемлемости установлены на основании требований монографии Британской фармакопеи на растворы для ПД, Государственной фармакопеи Украины, Руководства по качеству 42-3.2:2004 и собственных исследований.

**Ключевые слова:** перитонеальный диализ, хроническая почечная недостаточность, показатели качества, критерии приемлемости, спецификация, технологический процесс.

N. Hudz'

## Justification of the quality indicators and acceptance criteria for the solutions used in renal replacement therapy

Lvov national medical university named after D. Galickogo

**Introduction.** The topicality of these studies is conditioned by the deficiency of the solutions for peritoneal dialysis of domestic production which is explained by the absence of the methodology of pharmaceutical development of solutions for dialysis therapy. The justification quality

indicators and acceptance criteria is a part of chapter 3.2.P.5 «Control of A Medicinal Product» of a registration dossier in the format of a common technical document.

Purpose. Justification of quality indicators and acceptance criteria for organization of domestic manufacturing of peritoneal dialysis solutions.

Materials and methods. There were used the methods as follows: bibliosemantic, comparative, calculation, statistic, chemical, potentiometric, spectrofotometric.

Results. There were developed and justified quality indicators and acceptance criteria for peritoneal dialysis solutions (description, identification, transparency, degree of coloration, pH, extracted volume, , bacterial endotoxins or pyrogens, sterility, aluminum content and 5 hydroxymethylfurfural, invisible particles, quantitative content of the components osmolarity). The technique for calcium ions identification by ammonium oxalate was offered.

Conclusion. Based on the findings quality indicators and acceptability criteria for peritoneal dialysis solutions were developed and justified; calcium identification technique was developed. The paper discusses the issue of the introduction of '3-deoxyglucosone and 3,4-dideoxyglucosone-3-ene content' into the specification as a quality indicator. Quality indicators and acceptability criteria were established on the basis of the requirements of the monograph of the British Pharmacopeia for peritoneal dialysis solutions, the State Pharmacopeia of Ukraine, Quality Guidance 42-3.2:2004 and own studies.

Key words: peritoneal dialysis, chronic renal failure, quality indicators, acceptability criteria, specification, technological process.

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

Л.Л. Давтян, Г.М. Войтенко, Я.Р. Андрійчук,  
Ю.А. Бойко, Л.О. Приступюк

## ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГРАНУЛ НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ВІВСА ПОСІВНОГО

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика, м. Київ,  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, м. Київ

Вступ. У зв'язку із зростанням зацікавленості населення в препаратах природного походження та збільшенням потреби у препаратах з групи адаптогенів актуальним є створення препарату на основі сухого екстракту вівса з високою терапевтичною активністю та мінімальним спектром побічних дій.

Мета. Оцінити гостру токсичність гранул на основі сухого екстракту вівса.

Матеріали та методи. Під час виконання дослідження використані статевозрілі білі безпородні щури обох статей масою 190–210 г; гранули на основі сухого екстракту вівса; вода дистильована.

Результати. Спостереження за станом і поведінковими реакціями тварин в умовах перорального введення досліджуваного препарату та референтного лікарського засобу показало, що протягом всього періоду спостереження загибель щурів в обох групах була відсутньою.

Висновок. На підставі проведених досліджень гострої токсичності гранул на основі сухого екстракту вівса у порівнянні з настойкою женьшеню при пероральному введенні можна