

ФАРМАЦІЯ

УДК 615.012:615.456

КОНЦЕПЦІЯ ВИМОГ ДО ВИРОБНИЦТВА РОЗЧИНІВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ В ОДНОКАМЕРНИХ ПОЛІМЕРНИХ КОНТЕЙНЕРАХ

Н. І. Гудзь¹, В. В. Шматенко², Р. С. Коритнюк²

¹Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів,

² Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ

Вступ. З позицій безпеки для пацієнта розчини для перитонеального діалізу (ПД) відносяться до лікарських форм з найбільш високим ризиком небезпеки для пацієнта щодо шляху введення. Питання розробки складу і технології розчинів для діалізнаї терапії є актуальним з огляду на те, що з року в рік зростає діалізна популяція пацієнтів в Україні, що лише один виробник в Україні виготовляє тільки три розчини для ПД.

Мета. Розробка вимог до виробництва розчинів для ПД.

Матеріали та методи. Бібліосемантичний, фізико-хімічні, технологічні, фармако-технологічні, статистичні, порівняльні та узагальнюючі методи дослідження.

Результати і висновки. До виробництва розчинів для ПД необхідно застосувати концепцію поєднання асептичних умов та термічної стерилізації, щоб звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенами та забезпечити мінімальний вміст продуктів деградації глюкози, цитотоксичних для очеревини, та продуктів вимивання з полімерних контейнерів. Розроблена концепція виробництва розчинів для ПД з обґрунтуванням запропонованих класів чистоти приміщень та наведенням контролю основних критичних показників якості.

Ключові слова: розчини для перитонеального діалізу, продукти деградації глюкози, виробництво, контроль якості, технологічний процес, полімерні контейнери.

Вступ. Перитонеальний діаліз (ПД) — одна з різновидностей залісної ниркової терапії, яка передбачає інтраперитонеальне введення розчинів у великих об'ємах протягом доби (від 8 до 40 л залежно від різновидності ПД) [1–3; 17, с. 2]. Виробництво цих розчинів, як і решта стерильних лікарських засобів (ЛЗ), підпорядковується тим са-

ним стандартам. До виробництва стерильної продукції пред'являють особливі вимоги, щоб звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенами для забезпечення якості цієї категорії ЛЗ за показниками «Стерильність», «Пірогени» або «Бактеріальні ендотоксини» і «Механічні вклучення». Особливо важливе значення при виробництві стерильних ЛЗ має забезпечення якості. Тому ніяка кінцева стадія процесу або випробування готової продукції не можуть розглядатися як єдиний чинник, що засвідчує стерильність або інші сторони якості. Додаток 1 Настанови СН-Т МОЗУ 42–4.0:2015 «Виробництво стерильних лікарських засобів» відноситься до виробництва стерильної продукції, призначеної для введення багатьма шляхами введення (внутрішньовенний, нашкірний, уретральний тощо)[9]. Ці шляхи введення характеризуються різним ступенем ризику небезпеки для пацієнта [13, с.6].

Відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) 2 видання до категорії стерильних ЛЗ відносяться: ЛЗ для парентерального застосування (ін'єкційні ЛЗ, інфузійні ЛЗ, порошки для ін'єкційних або інфузійних ЛЗ, гелі для ін'єкцій, імплантати), очні ЛЗ (очні краплі, очні лосьйони, порошки для очних крапель і лосьйонів, очні м'які ЛЗ, офтальмологічні вставки), уретральні палички, палички для введення в рани, а також численна група ЛЗ, які призначені для застосування на шкірі з важкими uszkodженнями або на великих відкритих ранах: м'які ЛЗ, піни, порошки тощо [4, с. 1090–1093, 1098, 1108–1115]. Лише Настанова СТ-Н МОЗУ 42–3.7:2013 до категорії стерильних препаратів відносить розчини для гемодіалізації, гемодіафільтрації та ПД [8]. Стерильні ЛЗ виготовляють з використанням матеріалів і методів, що забезпечують стерильність і запобігають забрудненню ЛЗ і росту в них мікроорганізмів[4, с. 1090–1093, 1098, 1108–1115]. До ЛЗ, які виготовляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують або необхідну мікробіологічну чистоту, або стерильність, відносяться назальні лікарські засоби, а також концентрати для гемодіалізу [4, с. 1102].

З позицій безпеки для пацієнта парентеральні ЛЗ відносяться до лікарських форм з найбільш високим ризиком небезпеки щодо шляху введення відповідно до вимог керівництва для промисловості Адміністрації з контролю за продуктами харчування і ліками Сполучених Штатів Америки «Container Closure systems for Packaging Human Drugs and Biologicals». У той же час рідкі парентеральні ЛЗ характеризуються високим ступенем ймовірності взаємодії з первинною упаковкою, оскільки вода є хорошим реакційним середовищем[13, с.6]. Питання розробки складу і технології розчинів для діалізнаї терапії є актуальним з огляду на те, що з року в рік зростає діалізна популяція пацієнтів в Україні, а лише один виробник в Україні виготовляє розчини для ПД.

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

Мета. Розробка вимог до виробництва розчинів для ПД (дослідно-промислових та промислових серій) для забезпечення якості готової продукції, у тому числі балансу між показниками «Стерильність» та «Вміст продуктів деградації глюкози».

Матеріали та методи. Бібліосемантичний (вивчення даних літературних джерел з питань теоретичних основ), фізико-хімічні, технологічні, фармако-технологічні, статистичні, порівняльні та узагальнюючі методи дослідження.

Результати. Серед усіх стерильних ЛЗ розчини для ПД характеризуються найбільшим ризиком небезпеки для пацієнта, що пов'язується з великим об'ємом, який використовується протягом одного сеансу, а також прямим контактом з очеревиною пацієнта, який страждає хронічною хворобою нирок IV-V стадій (ХХН) та можливістю виникнення алюмінієвої інтоксикації [3, с. 104; 7, с. 48; 13, с.6; 15, с. 382]. Ці чинники ставлять певні вимоги як до якості вихідних компонентів, так і до проведення технологічного процесу.

Виробництво стерильних ЛЗ відрізняється складністю виробничого процесу продукції та її специфічним застосуванням. Виробничий процес характеризується багатьма джерелами ризиків: час зберігання розчину в реакторі, кількість мікроорганізмів в 1 мл розчину на стадії приготування розчину і в кінцевій упаковці, час і температура стерилізації тощо. До складних технологічних стадій та операцій, пов'язаних з кількома джерелами ризиків, можна віднести: приготування розчинів та корекція рН; стерилізуюча фільтрація, яка впливає на вміст механічних включень, мікроорганізмів і бактеріальних ендотоксинів; термічна стерилізація, яка забезпечує не тільки стерильність ЛЗ, але і впливає на хімічну стабільність діючих та допоміжних речовин, процес взаємодії ЛЗ з упаковкою та ін.[3, с.104; 14, с. 127].

Якість ЛЗ залежить як від якості активних фармацевтичних інгредієнтів, так і допоміжних речовин, пакувальних матеріалів, організації технологічного процесу та виробництва в цілому [11, с.76]. У виробництві розчинів для ПД використовуються такі активні фармацевтичні інгредієнти як натрію хлорид, кальцію хлорид гексагідрат, кальцію хлорид дигідрат, магнію хлорид гексагідрат, глюкоза моногідрат і натрію лактат. Вказані активні фармацевтичні інгредієнти повинні відповідати вимогам ДФУ або інших фармакопей за відсутності монографії ДФУ, а також пройти додатково випробування на вміст алюмінію[5, с. 171, 173, 340, 341, 423, 490]. Для уникнення хронічної алюмінієвої інтоксикації у пацієнтів з ХХН концентрація алюмінію у розчинах для ПД не повинна перевищувати 10 мкг/л [12, с. 2994–2996]. Цей чинник ставить вимогу контролю вмісту алюмінію у вихідних компонентах. Вимога стосовно алюмінію стосується як активних фармацевтичних інгредієнтів (натрію хлориду, кальцію хлориду гексагідрату, каль-

цію хлориду дигідрату, магнію хлориду гексагідрату), так і води для ін'єкцій. Відповідно до вимог ДФУ 2 видання, якщо субстанція натрію хлориду призначена для виробництва розчинів для ПД, гемодіалізу або гемофільтрації, вона повинна пройти випробування на алюміній, вміст якого не повинен перевищувати 0,00002 %. У зв'язку з введенням цих розчинів у великих об'ємах протягом доби та з метою запобігання гіперкаліємії, натрію хлорид додатково контролюється ще і на вміст іонів калію (не більше 0,05 %). Вміст алюмінію не повинен перевищувати 0,0001 % для субстанцій магнію хлориду гексагідрату, кальцію хлориду гексагідрату або дигідрату, призначених для виробництва розчинів для діалізу [5, с. 340, 341, 423, 490].

У виробництві розчинів для ПД як допоміжна речовина використовується вода для ін'єкцій (мінімальний рівень якості води). Такий же мінімальний рівень якості води регламентується для парентеральних ЛЗ, а також розчинів для гемофільтрації та гемодіалізу. Відповідно до цієї ж Настанови для заключного промивання обладнання слід використовувати воду такої самої якості як якість води, що використовується у складі ЛЗ як допоміжна речовина. Якщо вода для ін'єкцій призначена для виробництва розчинів для діалізу, вона також повинна пройти випробування на алюміній, вміст якого не повинен перевищувати 0.000001 % [8, с.6].

Перитонеальні діалізні розчини (ПДР) можуть вироблятися в одно- та багатоканальних полімерних контейнерах. Останні дають можливість стерилізувати глюкозу в окремій камері при низьких значеннях рН (2,0–3,0)[15, с. 382]. Як свідчать власні дослідження та літературні дані, при виробництві глюкозолактатних розчинів в одноканальних контейнерах оптимальним значенням рН розчину до стерилізації є 5,4–5,7[1; 2; 16, с. 393]. ПДР, як правило, виробляються у полімерних контейнерах з номінальним об'ємом 2000, 2500, 3000 і 5000 мл, які обладнуються ін'єкційним портом та з'єднувачем, або ін'єкційним портом та інтегрованим за допомогою двох магістралей та Y-з'єднувача порожнім пластиковим мішком для дренажу, вкладених у прозорий пластиковий пакет. Полімерні контейнери мають суттєву перевагу перед скляними завдяки можливості випуску ЛЗ в об'ємі, що перевищує 500 мл. Серед інших переваг полімерних контейнерів є еластичність, відсутність крихкості, прозорість, менша маса, і як наслідок, зручність при транспортуванні та зберіганні, можливість використання термічної стерилізації при температурі 121 °С [11, с.76]. Полівінілхлоридні контейнери, не дивлячись на недоліки їх використання, мають певні переваги перед іншими полімерними матеріалами: краща еластичність, гнучкість та міцність [17, с.597].

Контейнери перед передачею в приміщення фасування розчинів для ПД повинні бути промаркованими. На контейнері повинна бути

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

заявлена наступна інформація: назва виробника і ЛЗ; склад розчину на 1 літр у грамах і мілімолях; розрахована осмолярність в міліосмоль/л; номінальний об'єм розчину в контейнері; «Вільний від бактеріальних ендотоксинів» або «Апірогенний»; умови зберігання; фрази «розчин не призначений для внутрішньовенного введення», «будь-яка невикористана частина розчину повинна бути відкинута»; штрих-код продукції [12, с. 2996].

На основі даних лабораторної технології та вимог належної виробничої практики до виробництва стерильних ЛЗ авторами запропоновано технологічну схему виробництва розчинів для ПД [1–3]. Відповідно до Настанови СТ-Н МОЗУ 42–4.0:2016 різні операції з підготовки компонентів, приготування продукції та наповнення слід здійснювати в окремих зонах. Кожна виробнича операція вимагає відповідного рівня чистоти навколишнього середовища в експлуатованому стані для зведення до мінімуму ризику контамінації частками або мікроорганізмами продукції чи оброблюваних матеріалів. Рівень чистоти навколишнього середовища визначається рівнем ризику контамінації частками і мікроорганізмами та наявністю кінцевої стерилізації. Виробничі операції розчинів для ПД відносяться до категорії, коли продукцію піддають кінцевій стерилізації в остаточному первинному пакуванні. Залежно від рівня ризику контамінації продукції частками і мікроорганізмами Настанова СТ-Н МОЗУ 42–4.0:2016 регламентує певні класи чистоти для виконання різних операцій для виробництва стерильних ЛЗ, доступ у які персоналу і/або надходження обладнання і матеріалів має здійснюватися через повітряні шлюзи. Чисті зони слід обслуговувати таким чином, щоб вони відповідали стандарту чистоти; в них необхідно подавати повітря, що пройшло через фільтри відповідної ефективності. Кожна технологічна операція виробництва розчинів для ПД вимагає відповідної чистоти повітря. Класи чистоти повинні бути жорсткіші порівняно з розчинами для інфузій, які зазнають термічної стерилізації (9, с. 143–146).

Відповідно до Настанови СТ-Н МОЗУ 42–4.0:2016 приготування розчинів та підготовку сировини і пакувальних матеріалів необхідно здійснювати, принаймні, в навколишньому середовищі класу D, щоб забезпечити достатньо низький рівень ризику контамінації частками і мікроорганізмами, який підходить для фільтрації та стерилізації. Якщо мікробна контамінація становить особливий ризик для продукції, наприклад, коли продукція є поживним середовищем для росту мікроорганізмів, або її стерилізації передує достатньо тривалий час, або технологічний процес ведеться здебільшого у відкритих ємкостях, тоді приготування слід здійснювати в навколишньому середовищі класу C. Дозування продукції перед остаточною стерилізацією слід здійснювати в навколишньому середовищі принаймні класу C.

Якщо існує підвищений ризик контамінації продукції з навколишнього середовища, наприклад, коли операція дозування відбувається повільно, або контейнери (первинні пакування) мають широке горло чи неминуче знаходяться відкритими більше декількох секунд перед герметизацією, наповнення слід здійснювати в зоні класу А з навколишнім простором, принаймні, класу С (9, с. 143–146). Доцільно усі виробничі операції здійснювати у спеціально побудованих приміщеннях, які складаються з модулів різного класу чистоти залежно від виконуваних технологічних операцій, за якими можна спостерігати ззовні, та некласифікованих приміщень і зон.

Виробництво розчинів для ПД оцінюється найвищим ступенем ризику для пацієнтів, що ставить достатньо жорсткі вимоги до всіх стадій їх технологічного процесу. Технологічний процес включає наступні стадії:

1. Допоміжні роботи
 - 1.1 Санітарна підготовка виробництва (підготовка приміщень, обладнання, персоналу);
 - 1.2. Підготовка сировини і матеріалів (розтарювання сировини і матеріалів; зважування сировини).
2. Приготування розчину та корекція рН напівпродукту.
3. Стерилізуюча фільтрація, наповнення контейнерів розчином та їх закупорювання.
4. Стерилізація розчину в контейнерах.
5. Пакування і маркування.

В основному, стадії технологічного процесу аналогічні виробництву розчинів для інфузій. Щоб забезпечити достатньо низький рівень ризику контамінації розчину частками і мікроорганізмами, а також забезпечити низький вміст ПДГ у виробництві цих розчинів доцільно використовувати поєднання асептичних умов і термічної стерилізації. Мікробна контамінація становить особливий ризик для глюкозовмісних розчинів, які є середовищем для формування біоплівки мікроорганізмами. Утворення біоплівки мікроорганізмами вважається одним з виразних чинників їх вірулентності [18, с. 1]. Саме термічна стерилізація розглядається як стерилізація вибору, яка знешкоджує захисні біоплівки [14, с.127]. Зважаючи на цей чинник, а також найвищий ступінь ризику ПДР для пацієнтів, і те, що стерилізації буде передувати достатньо тривалий час, підготовку сировини та таро-закупорювальних засобів розчину необхідно здійснювати в середовищі класу D; приготування розчину доцільно проводити в навколишньому середовищі принаймні класу С, а фасування розчину в контейнери — зоні класу А з навколишнім простором принаймні класу С. Достатньо тривалий час пов'язується з великим об'ємом розчину в реакторі, який в свою чергу пов'язаний з великим номінальним об'ємом у контейнері.

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

У процесі виробництва ЛЗ проводиться технологічний (міжопераційний) контроль для забезпечення якості готової продукції вимогам аналітичної документації.

На стадії «Приготування розчину та корекція рН напівпродукту» в реактор набирається необхідна кількість води для ін'єкцій, завантажуються активні фармацевтичні інгредієнти, вміст реактора перемішується та проводиться хімічна стабілізація розчину 1 М розчином хлористоводневої кислоти. Стабілізатор використовується для створення оптимального значення рН напівпродукту в межах 5,4–5,7 з метою забезпечення балансу між прийнятним значенням рН розчину для перитонеальних діалізних розчинів (ПДР) та ступенем деградації глюкози після стерилізації та протягом зберігання. На основі результатів експериментальних досліджень та даних літературних джерел при збільшенні рН розчину до стерилізації від рН 5,1 до 6,5 зростає вміст цитотоксичних продуктів деградації глюкози [1, 2]. Як свідчать власні експериментальні дані (див. табл. 1), для забезпечення рН розчину у межах від 5,4 до 5,75 при номінальному вмісті лактат іонів 35 і 40 ммоль/л витрачається від 0,45 до 1,7 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти.

Таблиця 1.

Залежність кількості 1 М розчину хлористоводневої кислоти від значення рН глюкозовмісних розчинів розчинів до стерилізації та концентрації натрію лактату

рН до стерилізації	Концентрація лактат-іонів у ммоль/л, номер лабораторної серії, кількість стабілізатора в мл на 1 л розчину			
	35 (с. 10112)	35 (серії 10415, 20415, 30415)	40 (серії 10413; 20413; 30513; 40513)	40 (серії 21116, 10117)
6,40–6,64	0	0	0	0
6,0–6,3	0,2–0,4	0,2	0,13–0,15	0,10
5,9–5,99	—	—	0,2–0,25	0,16
5,55–5,74	0,6	0,48–0,49	0,45–1,0	0,5
5,40–5,50	—	1,0	1,0–1,1	0,57–0,7
5,26–5,39	1,2	—	1,25–1,7	—
5,20–5,25	—	1,6	1,55–1,85	—
5,0–5,19	—	—	—	1,3–1,63

Як показали результати досліджень з розробки технології лабораторних серій розчинів для ПД, об'єм хлористоводневої кислоти є

вирішальним фактором впливу на рН розчину, тому в процесі виробництва необхідно проводити контроль об'єму та точної концентрації 1 М розчину хлористоводневої кислоти, який буде додаватися в реактор для отримання необхідного значення рН розчину [1, 2]. Оскільки в процесі виробництва може бути переокислення розчину, в рецептуру доцільно вводити 1М розчин натрію гідроксиду, об'єм якого також повинен контролюватися в процесі виробництва. Регулювання рН розчину проводять 1М розчином кислоти хлористоводневої, який готується з 10 % розчину кислоти. Після отримання позитивних результатів контролю щодо концентрації 1М розчину хлористоводневої кислоти він може використовуватися для регулювання рН розчину для ПД в реакторі (напівпродукту).

З метою зменшення ризиків переокислення розчину нами запропонований алгоритм доведення рН напівпродукту. З реактора відбирають пробу в кількості біля 1,5 л напівпродукту та проводять корекцію рН 1 л цього розчину приготуванням 1 М розчином хлористоводневої кислоти. Після встановлення об'єму стабілізатора, який витрачається на корекцію рН 1 л напівпродукту та відповідних перерахунків на об'єм напівпродукту в реакторі, отримують об'єм 1М розчину хлористоводневої кислоти, що необхідно додати в реактор для корекції рН. Після додавання розрахованого об'єму 1М хлористоводневої кислоти у реактор та перемішування відбирають пробу для визначення рН напівпродукту. У випадку невідповідності рН розчину (рН менше, ніж 5,40) проводиться корекція рН розчину 1 М розчином натрію гідроксиду до рН 5,40–5,7 за алгоритмом, запропонованим для підкислення напівпродукту. Після корекції значення рН розчину до регламентованого значення 5,40–5,7 та, при необхідності, доведення об'єм розчину в реакторі водою для ін'єкцій до необхідного, розчин перемішують протягом встановленого часу та зупиняють мішалку. Далі за встановленою процедурою відбирають пробу для визначення кількісного вмісту хлоридів, натрію лактату, натрію хлориду, глюкози, сумикальцію й магнію хлоридів, йонів магнію або кальцію, та мікробіологічного навантаження. рН напівпродукту повинно знаходитися в межах від 5,40 до 5,70, кількісний вміст компонентів з врахуванням повної невизначеності аналізу $\pm 1,6\%$ повинен знаходитися в межах від 96,6 до 103,4 % від номінального вмісту, за винятком натрію хлориду, вміст якого повинен знаходитися в надзвичайно вузьких межах 98,3 до 101,7 %. Ці показники контролюються та регламентуються у вищезазначених межах з метою гарантування якості готової продукції за показниками «Кількісний вміст йонів катіонів: натрію, кальцію, магнію», «Кількісний вміст лактат- та хлорид-аніонів» та «Кількісний вміст глюкози» як при випуску, так і протягом терміну зберігання (95–105 % від номінального для всіх компонентів, за винятком іонів

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

натрію), для яких встановлені межі 97,5–102,5 % від їх номінального вмісту)[12, 2994–2996].

При позитивному результаті контролю розчин передають на стадію «Стерилізуюча фільтрація, наповнення контейнерів розчином та їх закупорювання». Контейнери наповнюються розчином, закриваються закупорювальним засобом та передаються на операцію нанесення номеру серії і терміну придатності.

Показники мікробіологічного навантаження розчину в реакторі, а також у контейнерах до стерилізації є критичними, оскільки вони пов'язані з кількістю мікроорганізмів і відповідно показником «Бактеріальні ендотоксини». На стадії «Стерилізуюча фільтрація, наповнення контейнерів розчином та їх закупорювання» контролюється «об'єм, що витягається», оскільки цей показник пов'язаний з дозою ЛЗ, яка буде вводиться пацієнту, а також мікробіологічне навантаження розчину. Тому у процесі розробки і серійного виробництва розчинів для ПД необхідно встановити максимально допустимий час зберігання розчину у реакторі та контейнерах до термічної стерилізації з урахуванням складу і затверджених способів зберігання з метою забезпечення прийняттого рівня бактеріальних ендотоксинів після стерилізації та оптимального режиму стерилізації [9]. Промарковані заповнені контейнери передаються на стерилізацію.

У даний час рекомендується у фармацевтичному виробництві використання *комбінації* асептичних умов (наповнення в асептичних умовах, стерилізуюча фільтрація) та термічної стерилізації для забезпечення стерильності ЛЗ та мінімального розкладу активних фармацевтичних інгредієнтів[10]. Цей підхід доцільно використовувати для виробництва ПДР, для яких є дуже важливо досягнути стерильності при мінімальному розкладі глюкози[14, с.127]. На нашу думку, такий підхід до технологічного процесу дасть можливість зменшити і ступінь міграції компонентів полімерних контейнерів у розчин. При комбінації асептичних умов та термічної стерилізації проблема мікробіологічного навантаження при термічній стерилізації знімається, оскільки контейнери наповнені в асептичних умовах. Одночасно передбачається значне зменшення об'єму моніторингу параметрів виробничого процесу, оскільки будь-який контамінант мікробіологічного походження буде зруйнований при наступній термічній стерилізації, і зменшення ступеня деградації активних фармацевтичних інгредієнтів у зв'язку з використанням нижчих температур і/або часу стерилізації [10]. У публікаціях з вивчення впливу продуктів деградації глюкози (ПДГ) на фібробласти L-929 або перитоневальні мезотеліальні клітини використовувалися лабораторно- виготовлені у скляних контейнерах розчини для ПД, рН яких корегувалося хлористоводневою кислотою до рН 5,5 та піддавалися стерилізації при 121 °С протягом 20 хв ($F_0=20$) або навіть 40 хв

($F_0=40$) [15, с. 382; 16, с. 393]. На нашу думку, такий тривалий час стерилізації сприяє збільшенню вмісту ПДГ в розчинах, які шкідливі для перитонеальної мембрани. Високий вміст ПДГ асоціюється з хімічними перитонітами [16, с.392]. Якщо припустити, що саме такі режими стерилізації використовуються при серійному виробництві, то цілком доцільною буде комбінація асептичного виробництва і термічної стерилізації при 121°C протягом 15 хв з метою зменшення ПДГ та міграції компонентів контейнерів у розчин.

Оскільки стерилізація вважається однією з критичних стадій виробництва парентеральних ЛЗ, тому усі процеси стерилізації мають пройти валідацію. Особливу увагу слід приділяти режиму стерилізації, який має бути обраний шляхом експериментального вибору. При розробці технології розчинів для ПД необхідно досягнути балансу між умовами стерилізації (температура і час нагрівання автоклаву та власне стерилізації, швидкість охолодження продукції) для забезпечення стерильності продукції та ступенем розкладу глюкози, що необхідно для забезпечення мінімальної деградації глюкози з утворенням ПДГ. Необроблені надмірні час і/або температура нагрівання чи власне стерилізації спричиняють значний розклад глюкози [1–3, 14]. Власні дослідження показали, що збільшення часу нагрівання автоклаву або його охолодження призводить до зростання вмісту ПДГ у розчинах.

Після закінчення процесу стерилізації контейнери вивантажують з автоклава і залишають для охолодження. Процес охолодження необхідно організувати так, щоб сприяти якомога швидшому зниженню температури в контейнерах. Від кожного завантаження автоклава відбираються зразки для контролю напівпродукту за такими показниками: стерильність, бактеріальні ендотоксини, аномальна токсичність. Випробування готової продукції на стерильність необхідно розглядати тільки як завершальний етап у серії контрольних заходів, що гарантують стерильність. У зв'язку з цим необхідно, щоб це випробування пройшло валідацію. Контроль розчинів для ПД за показником «Бактеріальні ендотоксини» методом ЛАЛ-тесту є коректнішим та надійнішим порівняно з методом вимірювання температури у кроликів, оскільки перший враховує великий об'єм для застосування [6, с. 11].

Контейнери з розчином контролюють на наявність механічних включень і герметичність. Якщо контроль проводиться візуально, то його слід здійснювати при відповідних контрольованих умовах освітлення і фону. Контейнери з розчином проходять трьохступеневий контроль на механічні включення: первинний — суцільний (100%), вторинний — вибірковий контроль здійснює призначений працівник цеху, третій — вибірковий контроль здійснює призначений працівник відділу контролю якості. Контейнери з розчином, у яких виявлені механічні включення, з порушеною герметичністю тощо, відбраковують

Таблиця 2
Фізико-хімічні властивості розчинів до і після стерилізації в полівінілхлоридних контейнерах

рН до і після стерилізації	ΔрН	Абсорбція розчинів					
		перед стерилізацією		після стерилізації			
		at λ = 228–230 nm	at λ = 273–286 nm	at λ = 228–230 nm	at λ _{max}	at λ _{min}	at λ _{min}
6,47/5,63	0,84	0,290–0,203	0,017–0,0211	1,294–1,187	0,394, λ _{max} = 276,3	0,363, λ _{min} = 259,4	
			після 9 днів зберігання				
	—	—	—	1,143–1,041	0,379, λ _{max} = 273,4	0,350, λ _{min} = 259,9	
5,90/5,58	0,32	0,290–0,201	0,009–0,015	1,251–1,147	0,348, λ _{max} = 275,3	0,328, λ _{min} = 261,0	
			після 9 днів зберігання				
	—	—	—	1,100–1,000	0,335, λ _{max} = 272,7	0,316, λ _{min} = 259,7	
5,59/5,46	0,13	0,294–0,204	0,009–0,016	1,163–1,061	0,302, λ _{max} = 278,3	0,276, λ _{min} = 261,3	
			після 9 днів зберігання				
	—	—	—	1,028–0,932	0,293, λ _{max} = 275,4	0,271, λ _{min} = 260,6	
5,41/5,35	0,06	0,306–0,215	0,013–0,017	1,142–1,042	0,302, λ _{max} = 279,3	0,264, λ _{min} = 261,0	
			після 9 днів зберігання				
	—	—	—	0,992–0,898	0,281, λ _{max} = 277,2	0,253, λ _{min} = 260,6	
5,14/5,12	0,02	0,319–0,226	0,015–0,020	1,050–0,949	0,302, λ _{max} = 282,0	0,247, λ _{min} = 260,6	
			після 9 днів зберігання				
	—	—	—	0,923–0,830	0,282, λ _{max} = 280,0	0,239, λ _{min} = 260,0	
			після 3 місяців зберігання				
5,18	—	—	—	0,643–0,544	0,246, λ _{max} = 277,0	0,199, λ _{min} = 255	

та складають в окрему тару для браку. Відбраковані контейнери розрізають, розчин зливають в каналізацію, а контейнери здають для переробки в товари народного споживання. Переглянуті контейнери передаються на операцію пакування у вторинне пакування (двошарову плівку з поліетилен/поліаміду або плівку поліетиленову термозбіжну). Після цієї операції відбираються зразки для хімічного аналізу за показниками: ідентифікація, кількісний вміст іонів натрію, кальцію, магнію, лактат-, хлорид-іонів, глюкози, вміст алюмінію, 5-гідроксиметилфурфуролу та інших ПДГ.

На час контролю запакована серія передається в карантинну зону, а після отримання сертифікату якості з відміткою «Дозволено до реалізації» в зону тривалого зберігання для відвантаження лікувально-профілактичним закладам або суб'єктам господарювання, які мають ліцензію на оптову торгівлю ЛЗ. Відповідно до літературних даних термін карантину повинен бути не менше, ніж 30 днів. Цей термін пов'язаний з суттєвим зменшенням вмісту 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ену (3,4-ДДГ), найбільш цитотоксичного ПДГ, протягом перших 30 днів після стерилізації за температури зберігання 25 °С (16, с. 394–397). Власні експериментальні дані підтверджують зменшення оптичної густини розчинів при 228 нм (максимум поглинання 3,4-ДДГ) протягом 9 днів зберігання (див. табл. 2).

Висновки. До виробництва розчинів для ПД необхідно застосувати концепцію поєднання асептичного процесу та термічної стерилізації, щоб звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенами та вміст ПДГ та продуктів вимивання з контейнерів. Розроблена концепція виробництва розчинів для ПД (дослідно-промислових та промислових серій). Наведено запропоновані класи чистоти приміщень для виробництва високоякісних розчинів для ПД та контроль критичних показників якості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гудзь Н. И. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозо-содержащих растворов // Вестник фармации. — 2015.- № 2(68). — С.33–40.
2. Гудзь Н. И. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа / Н. И. Гудзь, Р. С. Коритнюк // Рецепт. — 2016. -№ 1. — С.14–25.
3. Гудзь Н. И. Аспекты идентификации рисков в технологическом процессе глюкозо-содержащих перитонеальных диализных растворов / Н. И. Гудзь, Р. С. Коритнюк // Вестник Витебского государственного медицинского университета.-2016.-Т.15, № 3.- С.101–110.
4. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. -2-е вид.-Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015.-Т.1. — 1128 с.
5. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів.-2-е вид.-Харків: Державне

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

- підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015.-Т.2. — 724 с.
6. Ділай Н. В. Оптимізація виробництва та контролю якості стерильних лікарських засобів за вмістом бактерійних ендотоксинів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судової фармація» / Ділай Надія Володимирівна — Львів, 2016. — 23 с.
 7. Милованов Ю. С. Формы ренальной остеодинтрофии / Ю. С. Милованов, Л. Ю. Милованова, Л. В. Козловская // Клиническая нефрология. — 2011. — № 3. — С. 43–52.
 8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42–3.7:2013. Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації. Київ, 2013.-32 с.
 9. Настанова СТ-Н МОЗУ СТ-Н МОЗУ 42–4.0:2016. Лікарські засоби. Наложна виробнича практика. Київ: Міністерство охорони здоров'я, 2016.-336 с.
 10. Сохранение баланса при производстве стерильной продукции // Фармацевтическая отрасль.-2016.-№ 3(56).- С.28–35.
 11. Технологія виробництва інфузійних розчинів у полівінілхлоридних контейнерах / І. В. Шевченко, Л. Г. Алмакаєва, Л. Г. Науменок, Н.В. Бегунова // Вісник фармації.-2005.-3(43).-С. 76–78.
 12. European Pharmacopoeia, 8-rd ed. – 2014. — 3656 p.
 13. Guidance for Industry. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics.Chemistry, Manufacturing, and controls documentation [Електронний ресурс]. — 1999. — Режим доступу до ресурсу: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070551.pdf>.
 14. Hanrahan C. T. The challenges of heat sterilization of peritoneal dialysis solutions: is there an alternative? [Electronic resource] / C. T. Hanrahan, R. Himmele, J. A. Diaz-Buxo // Adv. Perit. Dial. — 2012. — Vol. 28.– P. 126–130.
 15. Mesotelial toxicity of peritoneal dialysis fluids is related primarily to glucose degradation products, not to glucose per se / J. Witowski, T. Bender, J.Wisniewska [et al.] // Perit. Dial. Int. — 2003. — Vol.23, № 4. — P.381–390.
 16. PD fluids contain high concentrations of cytotoxic GDPs directly after sterilization / M. Erixon, T. Linden, P. Kjellstrand [et al.] // Perit. Dial. Int. — 2004. — № 4. — P.392–398.
 17. Safety and effectiveness evaluation of a domestic peritoneal dialysis fluid packed in non-PVC bags: study protocol for a randomized controlled trial / [J. Zhou, X. Cao, H. Lin [et al.]] // Trials. — 2015. — № 16. — P. 592–596.
 18. Sampaio J. Deciphering the contribution of biofilm to the pathogenesis of peritoneal dialysis infections: characterization and microbial behavior on dialysis fluids // PLOS ONE.-2016.-June 23

Концепция требований к производству растворов для перитонеального диализа в однокамерных полимерных контейнерах

Н. И. Гудзь, В. В. Шматенко, Р. С. Коритнюк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов,

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

Введение. С позиций безопасности для пациента растворы для перитонеального диализа (ПД) относятся к лекарственным формам с наиболее высоким риском опасности для пациента по пути введения. Вопросы разработки состава и технологи раство-

ров для диализной терапии является актуальным, учитывая то, что из года в год кастет диализная популяция пациентов в Украине, и что один производитель в Украине производит только три ра- створы для ПД.

Цель. Разработка требований к производству растворов для ПД.

Материалы и методы. Библиосемантический, физико-химиче- ские, технологические, фармако-технологические, статистические, сравнительные и обобщающие методы исследования.

Результаты и выводы. К производству растворов для ПД необходимо применить концепцию сочетания асептического про- цесса и термической стерилизации, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами и обеспечить минимальное содержание продуктов деградации глю- козы, цитотоксических для брюшины, и продуктов вымывания из полимерных контейнеров. Разработана концепция производства растворов для ПД с обоснованием предлагаемых клас сов чистоты помещений и наведением контроля основних критических показа- телей качества.

Ключевые слова: растворы для перитонеального диализа, продукты деградации глюкозы, производство, контроль качества, технологический процесс, полимерные контейнеры.

Concept of requirements for manufacturing solutions for peritoneal dialysis in one-camera polymer containers

N. I. Hudz, V. V. Shmatenko, R. S. Korytniuk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv,

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Introduction. From the patients' safety point of view, peritoneal dialysis (PD) solutions refer to dosage forms with the highest risk of danger to a patient for the route of administration. The development of the composition and technology of solutions for dialysis therapy is of current concern considering that the dialysis population of patients in Ukraine is growing annually, and that the only manufacturer in Ukraine produces three solutions for PD.

Purpose. Development of requirements for the manufacture of solutions for PD.

Materials and methods. Biblio-semantic, physico-chemical, technological, pharmaco-technological, statistical, comparative and generalizing research methods.

Results and conclusions. The concept of the combination of aseptic process and thermal sterilization must be applied to the production of solutions for PD to minimize the risk of contamination by microorganisms,

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

particles and pyrogens and to ensure the minimum content of glucose degradation products cytotoxic for peritoneal membrane, and leachables from polymeric containers. The concept of production of solutions for PD was developed with the justification of the proposed classes of purity of premises and providing control of the main critical quality parameters.

Key words: solutions for peritoneal dialysis, glucose degradation products, production, quality control, technological process, polymeric containers.

Відомості про авторів:

Гудзь Наталія Іванівна — кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69.

Шматенко Вікторія Валентинівна — доцент кафедри військової фармації Української військово — медичної академії. Адреса: м. Київ, вул. Мельникова, 24.

Коритнюк Раїса Сергіївна — доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК 615.451.2

ВИВЧЕННЯ КОРИГУЮЧОГО ПОТЕНЦІАЛУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ СИРОПУ

***Л. Л. Давтян, О. О. Хомич, В. В. Руденко,
В. В. Шматенко, Т. Ф. Оліфірова***

**Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ**

Резюме. Приведені експериментальні дані щодо коригуючого потенціалу допоміжних речовин, що входять до складу сиропу. Дослідження проведені з використанням класичних методів — за методами А. І. Тенцової та І. А. Єгорова.

Дотримуючись правил дегустації і санітарно-гігієнічних норм, органолептичну оцінку зразків сиропу проведені на базі КП «Бориспольська центральна аптека № 24». У дослідженнях, як дегустатори, приймали участь співробітники аптеки, які були розділені на дві групи, кожна — по 20 осіб.

Ключові слова: сиропи, підсолоджувачі, допоміжні речовини, коригуючий потенціал, формула смаку.