

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Н. И. Гудзь

## ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ДИАЛИЗНЫХ ГЛЮКОЗОСОДЕРЖАЩИХ РАСТВОРОВ

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого,  
г. Львов, Украина

*В Украине с каждым годом увеличивается число пациентов с хроническими заболеваниями почек, в том числе пациентов с V стадией хронической болезни почек, находящихся на лечении методами гемодиализа и перитонеального диализа (ПД). Установлено, что для Украины характерна положительная динамика применения ПД (от 19 пациентов в 2003 г. до 877 в 2012 г.). Однако в Украине зарегистрировано только 3 раствора для ПД собственного производства.*

*Данная статья посвящена изучению влияния компонентов глюкозосодержащих растворов на реакцию среды раствора и изменения рН после термической стерилизации с целью определения количеств веществ-регуляторов рН и обеспечения минимального содержания продуктов деградации глюкозы. Целью наших исследований являлось изучение стабильности растворов с различным значением рН для выбора и обоснования состава и лабораторной технологии глюкозосодержащих растворов для ПД, а также обобщение результатов исследований для растворов различного состава с целью установления закономерностей влияния рН на деградацию глюкозы.*

*Результаты исследований указывают на усиление буферных свойств глюкозо-лактатных растворов при увеличении концентрации натрия лактата. При одинаковых режимах стерилизации, концентрации глюкозы и значении рН до стерилизации наблюдается уменьшение разницы рН после стерилизации при переходе от раствора с содержанием лактат-ионов 10 ммоль/л к раствору с содержанием 60 ммоль/л и при уменьшении рН от 7,3 до 3,8.*

*Ключевые слова: растворы для перитонеального диализа, натрия лактат, глюкоза, продукты деградации глюкозы.*

### ВВЕДЕНИЕ

В Украине с каждым годом увеличивается число пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе пациентов с V стадией, находящихся на лечении методами гемодиализа (ГД) и ПД. По данным Н. А. Колесника, темпы прироста количества пациентов с ХБП с 2009 по 2012 г.г. возросли на 22% и существенно опережают этот показатель в других странах. Как отмечают Н. О. Сайдакова и соавт. (2014), для Украины характерно увеличение использования ПД (от 19 пациентов в 2003 г. до 877 в 2012 г.) [1–9]. Однако в Украине зарегистрировано только 3 раствора для ПД собственного производства с содержанием лактат-ионов 35 ммоль/л, ионов кальция 1,75 ммоль/л, магния 0,5 ммоль/л и глюкозы моногидрата 1,5, 2,5 и 4,25%. В

то же время зарегистрированы растворы для ПД импортного производства с разным соотношением содержания ионов кальция, магния и лактат-ионов (в ммоль/л) 1,75, 0,25 и 40; 1,22, 0,74 и 35; 1,25, 0,25 и 40, а также осмотическими компонентами на основе аминокислот и полимера глюкозы – икодекстрина [10]. Содержание ионов в растворе для ПД должно корректировать патологические изменения электролитного состава плазмы крови пациентов с ХБП.

Таким образом, фармацевтическая разработка растворов для ПД является актуальной.

Растворы с содержанием 35 и 40 ммоль/л лактат-ионов относятся к традиционным растворам для ПД, которые считаются менее биосовместимыми в связи с увеличенным содержанием продуктов деградации глюкозы (ПДГ). Растворы с содержанием лактат-ионов 10 и 20 ммоль/л являются ос-

новой лактатгидрокарбонатных растворов, которые производятся в двухкамерных контейнерах, содержимое которых смешивается перед применением. Растворы без натрия лактата являются основой гидрокарбонатных растворов для ПД, которые производятся также в двухкамерных контейнерах, содержимое которых смешивается перед применением. Лактатгидрокарбонатные и гидрокарбонатные растворы считаются более биосовместимыми в связи с физиологическим значением рН, отсутствием и уменьшенным содержанием лактат-ионов, а также уменьшенным содержанием ПДГ, поскольку глюкоза при очень низком значении рН и щелочной компонент стерилизуются в различных камерах или контейнерах [11–13]. Обобщенные материалы о цитотоксическом действии ПДГ на перитонеальную мембрану представлены в публикации [14].

Исходя из особенностей внутривитонеального пути введения, к растворам для ПД предъявляются следующие основные медико-биологические требования и требования к их качеству: электролитный состав должен быть близок к составу плазмы крови, нейтральное значение рН, определенная концентрация осмотически активного вещества, минимальное присутствие ПДГ, стерильность и отсутствие бактериальных эндотоксинов [14, 16]. В соответствии с Руководством 42-3.5:2004 для разработки состава ЛС используются лабораторные серии. Эти серии производят на начальных стадиях исследований. Они небольшого объема (в 100–1000 раз меньше промышленных серий). Анализ данных, полученных при исследовании лабораторных серий, помогает при оценке и определении критических функциональных характеристик ЛС и дает возможность установить оптимальный состав ЛС и прогнозировать производственный процесс [15, 17].

Целью наших исследований являлось изучение стабильности глюкозосодержащих растворов с различным значением рН для выбора, обоснования состава и лабораторной технологии глюкозосодержащих растворов для ПД, а также обобщение результатов исследований растворов различного состава для выведения закономерностей влияния рН на разложение глюкозы.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В работе использовали следующие

методы: анализ, обобщение, систематизация, сравнение, инструментальные (потенциометрический, спектрофотометрический). Эти методы использовали для анализа распространенности ХБП и использования ПД в Украине, систематизации данных технологических и аналитических экспериментов, установления сходства и различий, а также выводов о влиянии рН на стабильность объектов исследования.

Инструментальные методы анализа использовали для измерения рН растворов до и после стерилизации, а также для определения спектра поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях спектра, максимумов поглощения, значения оптической плотности в максимумах поглощения и при определенных длинах волн. Процесс деградации глюкозы мы оценивали по изменению значения рН после стерилизации и по значениям оптической плотности при длинах волн 228–230 нм и в диапазоне 278–286 нм.

Спектроскопические и спектрофотометрические исследования растворов до и после стерилизации проводили на спектрофотометрах «Cary 50» и «Cary 100» производства фирмы «Varian» (США), а также «Lambda 20» производства фирмы «PerkinElmer» (США). Спектры поглощения растворов без разведения измеряли в интервале длин волн 220–500 нм. Измерение спектра поглощения испытуемых растворов проводили с использованием кюветы с толщиной слоя 1 см по сравнению с водой очищенной.

Значения рН испытуемых растворов (без разведения) до и после стерилизации измеряли на рН-метрах «MP-220» (Швейцария), «рН-150 М» (Беларусь), «Sartorius AG» (Германия) при одной и той же температуре в интервале от 20°С до 25°С. Перед измерениями рН-метры калибровали при помощи буферного раствора с рН 4,01 и одного-двух буферных растворов с значениями рН 6,87; 7,0; 9,18; 10,01. Электроды погружали в испытуемый раствор и измеряли рН в тех же условиях, что и для буферных растворов.

Для разработки состава и лабораторной технологии были приготовлены 13 серий растворов, содержащих (в ммоль/л): ионы натрия 92, 102, 112, 132, 134, 150; ионы кальция 1,25, 1,75; ионы магния 0,25, 0,5; хлорид-ионы 94, 95, 103,5, лактат-ио-

ны 0, 10, 20, 35, 40, 60. Все растворы содержали 15, 25 (27,5) или 42,5 (44,0) г/л глюкозы моногидрата (таблица 1). Состав предложенных растворов соответствует требованиям Европейской Фармакопеи на растворы для ПД.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были приготовлены 13 серий растворов. После растворения компонентов, указанных в таблице 1, рН лактатсодержащих растворов был равен 6,3–6,5; растворов без натрия лактата – 5,3–6,0. Более высокие значения рН лактатсодержащих растворов обусловлены щелочной реакцией натрия лактата. Растворы каждой серии разделяли на равные части с целью получения растворов с разным значением рН путем прибавления регуляторов рН (0,01 и 0,1 М растворы натрия гидроксида, 0,1 и 1 М растворы хлористоводородной кислоты). Затем флаконы стерилизовали в паровых стерилизаторах при температуре 111°C на протяжении 45 мин или 121°C на протяжении 15 мин.

Как свидетельствуют экспериментальные данные, для создания определенного значения рН лактатсодержащих растворов (от 6,3 до 3,8) необходимо прибавление 1 М раствора хлористоводородной кислоты в количестве от 0,01 до 5,9 мл на 1 л раствора. Количество раствора этого регулятора рН зависит от содержания натрия лактата в растворе, значения рН раствора до стерилизации, которое практически не

зависит от концентрации глюкозы моногидрата, что объясняется отсутствием буферных свойств последней (таблица 2).

Обобщенные данные о природе и количестве регуляторов рН представлены в таблице 2.

При проведении исследований установлена следующая зависимость: чем ниже требуемое значение рН и выше концентрация натрия лактата, тем больше требуется 1 М раствора хлористоводородной кислоты. При прибавлении хлористоводородной кислоты образуется буферная система лактат натрия–молочная кислота, буферная емкость которой зависит как от концентрации натрия лактата, так и от концентрации молочной кислоты [20].

При изменении количества лактат-ионов от 10 ммоль/л натрия лактата к 20 и от 20 к 40 наблюдается увеличение объема регулятора рН приблизительно в 2 раза. Например, для создания рН 5,55–5,75 необходимо прибавить 0,11 мл 1 М раствора для раствора с содержанием лактат-ионов 10 ммоль/л; 0,2–0,26 мл для раствора – 20 ммоль/л; 0,45–0,55 мл для раствора – 40 ммоль/л; 0,64 мл для раствора – 60 ммоль/л лактат-ионов (таблица 2).

Для создания определенного значения рН растворов, не содержащих лактат-ионов (рН=2,0–8,1), необходимо использование 0,01 М и 0,1 М раствора натрия гидроксида, 0,1 М и 1 М растворов хлористоводородной кислоты. Выбор и количество этих растворов зависит от требуемого значения рН раствора до стерилизации.

Таблица 1 – Состав разрабатываемых растворов для ПД

Номер лабораторной серии	Концентрация ионов, ммоль/л					Концентрация глюкозы моногидрата, г/л	*Режим стерилизации
	Na <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> CH(OH)COO <sup>-</sup>		
10407	150	1,75	0,25	94	60	27,0	режим 1
20407	150	1,75	0,25	94	60	44,0	-/-
10408	102	1,25	0,25	95	10	42,5	-/-
20408	112	1,25	0,25	95	20	42,5	-/-
30508	92	1,25	0,25	95	0	15,0	-/-
40508	112	1,25	0,25	95	20	42,5	-/-
51008	92	1,25	0,25	95	0	15,0	-/-
61008	92	1,25	0,25	95	0	42,5	-/-
10112	134	1,75	0,5	103,5	35	25,0	режим 2
10413	132	1,25	0,25	95	40	15,0	-/-
20413	132	1,25	0,25	95	40	42,5	-/-
30513	132	1,25	0,25	95	40	15,0	-/-
40513	132	1,25	0,25	95	40	42,5	-/-

Примечание: режим 1 – стерилизация при 111±1°C в течение 45 мин; режим 2 – стерилизация при 122±1°C в течение 15 мин.

Таблица 2 – Зависимость количества регуляторов рН от значения рН глюкозосодержащих растворов до стерилизации

рН до стерилизации	Количество и природа стабилизатора в мл на 1 л раствора, концентрация лактат-ионов в ммоль/л, номер серии							
	0,01M NaOH, 0,1M NaOH, 0,1M HCl, 1M HCl			1 M HCl				
	0 (с. 30508)	0 (с. 51008)	0 (с. 61008)	10 (с. 10408)	20 (с. 20408; 40508)	35 (с. 10112)	40 (серии 10413; 20413; 30513; 40513)	60 (серии 10407, 20407)
8,1	1,1 0,1M NaOH	-	-	-	-	-	-	-
7,1-7,3	-	15,2	19,0	-	0,95 0,1M NaOH	-	-	-
6,4-6,65	-	-	-	0	2 0,01 M NaOH	0	0	0
6,0-6,3	0,4 0,1M NaOH	-	-	0,01	0,02	0,1-0,2	0,13-0,15	0,033- 0,086
5,9-5,99	-	0		0,05	0,09	-	-	0,33
5,55-5,75	-	-	-	0,11	0,2-0,26	0,4	0,45-0,55	0,64-0,73
5,3-5,5	0	-	-	0,2	0,4	0,6	1,0-1,1	1,28-1,47
5,0-5,25	=	0,12 0,1M HCl		0,38	0,8	1,0-1,2	1,65-1,85	2,4-2,5
4,4-4,6	-	0,5 0,1M HCl		-	2,3	-	-	-
3,8-4,1	0,9 0,1M HCl			-	5,9	-	-	-
2,9-3,0	11 0,1M HCl	1,12 1M HCl		-	-	-	-	-
2,45	-	4 1M HCl		-	-	-	-	-
2,03-2,06	10 1M HCl			-	-	-	-	-

Как свидетельствуют экспериментальные данные, в большинстве растворов после стерилизации наблюдается уменьшение рН. Самое большое изменение рН после стерилизации происходит в растворах, которые не содержат лактат-ионов. Это также объясняется отсутствием буферных свойств у глюкозы. В растворах с глюкозой без натрия лактата имеет место такая зависимость: при каждом значении рН изменение реакции среды после стерилизации больше для раствора с концентрацией глюкозы моногидрата 4,25%, что объясняется большей концентрацией низкомолекулярных кислот. При моделировании уменьшения значения рН от 8,1 до 4,1 в растворах с содержанием глюкозы моногидрата 1,5% происходит уменьшение разницы рН растворов от 3,5 до 0,05 ед. рН, при диапазоне

рН 7,34–3,83 – уменьшение разницы рН составляет 2,57–0,03. В то же время для растворов с содержанием глюкозы моногидрата 4,25% при уменьшении рН растворов до стерилизации от 7,3 до 3,83 происходит уменьшение разницы рН от 3,21 до 0,18 ед. рН. Для растворов с содержанием глюкозы моногидрата 1,5% и 4,25% изменений рН практически не происходит в диапазоне рН растворов до стерилизации от 4,1 до 2,03 и от 2,9 до 2,03 соответственно (изменение рН в пределах погрешности потенциометрических измерений  $\pm 0,05$  ед. рН) (таблица 3). Более детальные исследования серии 30508 представлены в публикации [21], серий 51008 и 61008 в публикации [22].

При наличии лактат-ионов и глюкозы моногидрата в концентрации 4,25% наи-

большее изменение рН происходит в растворах, которые имели значение рН до стерилизации 6,1 и выше. При значениях рН 6,1–6,65 уменьшение рН происходит на 0,67–1,20 ед. рН при режиме стерилизации 1 и 0,62–1,33 – при режиме стерилизации 2. При уменьшении рН до стерилизации наблюдается уменьшение разницы рН. Разница рН зависит от значения рН до стерилизации, концентрации натрия лактата и режима стерилизации. Отсутствие изменения рН наблюдается во всех лактатсодержащих растворах при рН до стерилизации 5,0–5,25 и ниже (независимо от концентрации глюкозы моногидрата, натрия лактата и режима стерилизации), которое свидетельствует не об уменьшении степени разложения глюкозы с образованием низкомолекулярных кислот, а об усилении буферных свойств растворов.

Аналогичные изменения рН наблюдаются в растворах с содержанием глюкозы моногидрата 1,5 % и лактат-ионов 40 ммоль/л. Наибольшее изменение рН происходит в растворах, которые имели значение рН до стерилизации 6,1 и выше. При этих значениях уменьшение рН происходит на 0,01–1,01 ед. при режиме стерилизации 2. При уменьшении рН до стерилизации наблюдается уменьшение этой разницы. Разница рН также зависит от значения рН до стерилизации и режима стерилизации. Отсутствие изменения рН в этих растворах наблюдается при рН до стерилизации 5,0–5,5. При сравнении серий одинакового состава 10413 и 30513, а также 20413 и 40513 можно увидеть влияние времени

нагревания автоклава на деградацию глюкозы при одинаковых времени и температуры стерилизации. Деградация глюкозы с образованием низкомолекулярных кислот существенно усиливалась при увеличении времени нагревания до температуры стерилизации от 7 от 20 мин. Для серий 30513 и 40513 характерны более высокие значения изменения рН после стерилизации.

Также во всех лактатсодержащих растворах наблюдается следующая зависимость: при одинаковых режимах стерилизации, концентрации глюкозы моногидрата (4,25%) и значении рН до стерилизации наблюдается уменьшение разницы рН при переходе от раствора с содержанием лактат-ионов 10 ммоль/л к раствору с содержанием 60 ммоль/л. С нашей точки зрения, это объясняется усилением буферных свойств системы в связи с увеличением концентрации одного из ее компонентов. Усиление буферных свойств системы противостоит изменению рН. Например, при значении рН до стерилизации 5,55–5,75 имеет место наибольшее изменение рН после стерилизации (0,45) для раствора с содержанием лактат-ионов 10 ммоль/л и наименьшее (0,17) – для раствора с содержанием 60 ммоль/л. Аналогичная ситуация наблюдалась при других значениях рН: 5,76–5,90, 6,08–6,3 и 6,4–6,65 для этих же серий. Более детальные исследования серий 10408 и 20408 представлены в публикации автора [18].

Обобщенная информация о влиянии рН на стабильность изучаемых растворов по показателю рН представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Физико-химические показатели глюкозосодержащих растворов

рН до стерилизации	Концентрация лактат ионов в ммоль/л, глюкозы моногидрата в %, номер серии					
	0; 1,5 30508	0; 1,5 51008	0; 4,25 61008	10; 4,25 10408	20; 4,25 20408	20; 4,25 40508
	рН / изменение рН после стерилизации*					
8,1	4,6/3,5	---	---	---	---	---
7,3-7,1	---	4,77/2,57	4,08/3,21	---	---	5,38/1,73
6,65-6,4	---	---	---	5,22/1,20	5,41/1,03	---
6,30-6,08	---	---	---	5,22/0,93	5,37/0,80	5,38/0,89
6,05-5,99	4,59/1,44	---	---	---	---	---
5,90-5,76	---	4,46/1,38	3,85/2,02	5,21/0,72	5,35/0,56	---
5,75-5,55	---	---	---	5,20/0,45	5,31/0,33	5,29/0,26
5,5-5,3	4,58/0,90	---	---	5,16/0,18	5,21/0,14	---
5,25-5,0	---	4,35/0,62	3,80/1,26	5,06/0,02	5,02/0,01	5,02/0,03
4,6-4,4	---	4,25/0,13	3,85/0,52	---	---	4,59/-0,02
4,1-3,8	4,04/0,05	3,90/0,03	3,65/0,18	---	---	4,11/-0,02
3,0-2,9	2,95/-0,01	2,94/0,02	2,86/0,04	---	---	---
2,5-2,4	---	2,43/0,02	2,39/0,04	---	---	---
2,1-2,0	2,03/0	2,04/0,02	1,98/0,05	---	---	---

## Продолжение таблицы 3

рН до стерилизации	Концентрация лактат ионов в ммоль/л, глюкозы моногидрата в %, номер серии						
	60; 4,4 20407	40; 1,5 10413	40; 4,25 20413	40; 1,5 30513	40; 4,25 40513	35; 2,5 10112	60; 2,75 10407
рН / изменение рН после стерилизации*							
8,1	---	---	---	---	---	---	---
7,3-7,1	---	---	---	---	---	---	---
6,65-6,4	5,59/0,86	6,39/0,13	5,48/1,06	5,63/1,01	5,31/1,33	5,99/0,49	5,70/0,8
6,30-6,08	5,58/0,67	6,20/0,01	5,50/0,62	5,57/0,64	5,36/0,84	6,02/0,26	5,71/0,58
6,05-5,99	---	---	---	---	---	5,86/0,31	---
5,90-5,76	5,53/0,37	---	---	---	---	---	5,62/0,28
5,75-5,55	5,44/0,17	5,73/-0,03	5,43/0,3	5,50/0,22	5,31/0,37	5,66/0,08	5,50/0,1
5,5-5,3	5,27/0,06	5,44/-0,02	5,30/0,12	5,35/0,05	5,25/0,18	5,33/0,02	5,31/-0,04
5,25-5,0	5,11/0,01	5,23/0	5,24/0	5,17/0,03	5,15/0,05	---	5,08/-0,02
4,6-4,4	---	---	---	---	---	---	---
4,1-3,8	---	---	---	---	---	---	---
3,0-2,9	---	---	---	---	---	---	---
2,5-2,4	---	---	---	---	---	---	---
2,1-2,0	---	---	---	---	---	---	---

*Примечание:* под изменением рН после стерилизации понимают разность значений рН до стерилизации и после стерилизации

Уменьшение рН растворов указывает на термодеструкцию глюкозы с образованием низкомолекулярных кислот [14]. Однако уменьшение разницы рН в растворах по мере уменьшения рН до стерилизации или увеличения концентрации натрия лактата не дает основания говорить об уменьшении степени деградации глюкозы. Установлено, что во всех растворах во время стерилизации происходит образование соединений, поглощающих свет в ультрафиолетовой области [16, 18, 19, 21–23].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что для Украины характерна положительная динамика применения ПД.

Определены закономерности природы, количества и концентрации стабилизатора при приготовлении глюкозосодержащих растворов для перитонеального диализа в зависимости от концентрации глюкозы, натрия лактата и режима стерилизации.

Термическая стерилизация растворов приводит к уменьшению рН, при этом разница рН зависит от концентрации глюкозы моногидрата, натрия лактата и режима стерилизации. В лактатсодержащих растворах изменения рН после стерилизации не наблюдается в растворах с рН до стерилизации 5,25–5,0 и ниже. Во всех лактатсодержащих растворах при увеличении рН от 5,3 до 7,1 происходит увеличение изменения рН после стерилизации от 0 до

1,73. В глюкозосодержащих растворах без натрия лактата изменения рН после стерилизации не наблюдается в растворах с рН до стерилизации в диапазоне 2,0–2,9 для концентрации глюкозы моногидрата 4,25% и в диапазоне 2,03–4,1 для концентрации глюкозы моногидрата 1,5%. В этих растворах при увеличении рН от 3,0 к 8,1 имеет место увеличение изменения рН после стерилизации от 0 до 3,5.

Результаты исследований указывают на усиление буферных свойств глюкозо-лактатных растворов при увеличении концентрации натрия лактата. При одинаковых режимах стерилизации, концентрации глюкозы и значениях рН до стерилизации прослеживается уменьшение разницы рН после стерилизации при переходе от раствора с содержанием лактат-ионов 10 ммоль/л к раствору с содержанием 60 ммоль/л.

### SUMMARY

N. I. Gudz'

#### JUSTIFICATION OF THE COMPOSITION OF THE PERITONEAL DIALYSIS SOLUTIONS CONTAINING GLUCOSE

In Ukraine every year the number of patients with chronic kidney disease is increasing including patients with stage V of chronic kidney deficiency, which are treated with aid of methods of haemodialysis and peritoneal dialysis (PD). However, there are only three solutions for peritoneal dialysis of the national production.

This article is dedicated to the study of the influence of components of solutions containing glucose on pH value of the solution and examination of changes in pH value after heat sterilization in order to determine the quantities of pH adjusters and to provide the minimum content of glucose degradation products. The aim of our study was to investigate the stability of the solutions with different pH values for the selection and justification of the content and laboratory technology of the solutions for PD containing glucose, and to sum up the results of the investigation for the solutions of different compositions to establish regularities of the effect of pH value on the glucose degradation.

The research results point to strengthening of the buffer properties of glucose-lactate solutions with increasing concentrations of sodium lactate. The gradual decrease of the difference in pH values after sterilization was observed at passing from the solutions with the concentration of lactate ions of 10 mmol/L to ones containing 60 mmol/l of lactate ions and at passing from pH value 7,3 to 3,8.

Keywords: solutions for peritoneal dialysis, sodium lactate, glucose, glucose degradation products.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія». [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20041212\\_593.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041212_593.html). Дата доступу 01.03.2015 г.
2. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е. М. Шиловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 688 с.
3. Колесник, М. О. Замісна ниркова терапія в Україні / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2004. – № 2. – С. 6–10.
4. Особливості формування медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Харківській області / В. М. Лісовий [та інш.] // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Біологія. – 2010. – № 905. – С. 178–181. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/j-pdf/VKhb\\_2010\\_905\\_11\\_28.pdf](http://nbuv.gov.ua/j-pdf/VKhb_2010_905_11_28.pdf). Дата доступу 01.03.2015 г.
5. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні, що робити далі? / М. О. Колесник [та інш.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 3. – С. 1–23.
6. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2010 рік / Укл. : Н. І. Козлюк, Г. С. Владзієвська, М. В. Кулизький; ДУ «Інститут нефрології АМН України». – К., 2011. – 89 с.
7. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2012 роки // Укл. : Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, М. В. Кулизький; АМН України, МОЗ України, ДУ «Інститут нефрології АМН України». – К., 2013. – 89 с.
8. Основні показники нефрологічної допомоги в Україні за 2002–2003 рік / Укл. Н. О. Сайдакова, Г. С. Владзієвська; МОЗ України, ДУ «Інститут нефрології АМН України, Центр медичної статистики МОЗ України». – К., 2004. – 120 с.
9. Перитонеальний діаліз в Україні: 2009–2013 / Н. О. Сайдакова [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 4. – С. 1–20.
10. <http://www.drlz.kiev.ua> / (Государственный реестр лекарственных средств в Украине).
11. “NEPP peritoneal dialysis regimen has beneficial effects on plasma cele and 3-DG, but not pentosine, CML, and MGO // Peritoneal Dialysis International. – 2012. – №1 (Vol.32). – P. 45–54.
12. Peritoneal dialysis solutions / Nephrology Dialysis Transplantation. – 2005. – 20 [Suppl 9]: ix16-ix20 // <http://www.ndt.oxfordjournals.org>.
13. Николаев, А. Ю. Лечение почечной недостаточности: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. / А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов. – М.: ООО «Издательство «Мед. информ. агентство», 2011. – 592 с.
14. Гудзь, Н. И. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану / Н.И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 3. – С. 138–144.
15. Безуглая, Е. П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и его стандартизация / Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов, В. А. Вовтенко // Промышленное обозрение. – 2008. – № 6 (11). – С. 36–41.
16. Гудзь, Н. И. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных

диализных растворах / Н. И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 4. – С. 93–103.

17. Руководство 42-3.5:2004 «Руководство по качеству. Лекарственные средства. Валидация технологических процессов». – Киев, 2004. – 24 с.

18. 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.

19. 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. конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р. – Тернопіль, 2013. – С. 94–98.

20. Физическая и коллоидная химия: Учеб. для фарм. вузов и факультетов / Под ред. К. И. Евстратовой. – М.: Высш. шк., 1990. – 487 с.

21. Гудзь, Н. І. Вивчення фізико-хіміч-

них властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів / Н. І. Гудзь // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 6. – С. 68–74.

22. 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.

23. Борисенко, Т. А. Оптимізація технологічного процесу виробництва гіперосмолярного розчину для перитонеального діалізу // Т. А. Борисенко, Н. І. Гудзь, Р. С. Коритнюк // Фармацевтичний часопис. – 2007. – №3. – С. 43–46.

**Адрес для корреспонденции:**

79010, Украина,  
г. Львов, ул. Пекарская, 75,  
Львовский национальный  
медицинский университет  
им. Данила Галицкого,  
кафедра технологии лекарств  
и биофармации,  
+38 (032) 276-85-84,  
e-mail: natali\_gudz@ukr.net,  
Гудзь Н. И.

Поступила 26.03.2015 г.

С. Э. Ржеусский, В. В. Кугач

## РАЗРАБОТКА ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

*В статье представлены результаты исследования по разработке вагинальных суппозиториев с наночастицами серебра. Выбран состав вспомогательных веществ (основа – макрогол 1000), определены основные параметры технологического процесса: температура приготовления суппозиторной массы, время диспергирования субстанции, условия и время охлаждения. Показано, что опытные и опытно-промышленные серии суппозиториев полностью соответствуют спецификации проекта фармакопейной статьи. Они имеют отклонения от номинального значения массы не более 0,63%, отклонения от номинального содержания повидаргола не более 3,34%, приемлемые время распадаемости и микробиологическую чистоту.*

*Установлен широкий антимикробный спектр действия суппозиториев по отношению к грамотрицательным, грамположительным микроорганизмам, грибам.*

**Ключевые слова:** суппозитории, наночастицы серебра, повидаргол, антимикробная активность.

### ВВЕДЕНИЕ

Наночастицы металлов проявляют выраженную биологическую активность [1].

Известно, что они действуют на организмы на уровне ферментов, регуляторных биосистем, клеток, органов и организма в целом [2].