Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

ФІЛІПСЬКА АННА МИХАЙЛІВНА

УДК 615.014.24:615.386].011.07

ОПРАЦЮВАННЯ СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КОНЦЕНТРОВАНИХ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, доцент
ГУДЗЬ НАТАЛІЯ ІВАНІВНА,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
доцент кафедри технології ліків і біофармації

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
РУДЕНКО ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ,
Українська військово-медична академія,
професор кафедри військової фармації

доктор фармацевтичних наук, професор
КУХТЕНКО ОЛЕКСАНДР СЕРГІЙОВИЧ,
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів

Захист відбудеться «24» вересня 2021 р. о 11^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 у Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розіслано «20» серпня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор А. О. Дроздова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними різних досліджень, поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) різко зросла у світі за останні три десятиліття (Fallahzadeh і співавт., 2011; Li і Kwong, 2017; Lv і Zhang, 2019; Duan і співавт., 2020; Li і співавт., 2020). ХХН призводить до інвалідизації соціально активних груп населення, знижує якість життя пацієнтів, підвищує рівень їх смертності, збільшує економічні витрати суспільства, зокрема на ниркову замісну терапію (НЗТ), яку вважають одним з найдорожчих видів лікування (Ayodele і Alebiosu 2010; Murali і співавт., 2015; Hill і співавт., 2016; Lv і Zhang, 2019; Ammirati, 2020; Matsushita і співавт., 2020).

У Національному реєстрі хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок, який веде Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», на кінець 2018 року було зафіксовано 36973 пацієнти з ХХН III-V стадій. Кількість хворих, які потребують НЗТ, в Україні, як і у всьому світі, постійно збільшується. Чисельність популяції пацієнтів, які лікуються методами НЗТ, переважає приріст населення світу (Дудар і співавт., 2015).

На сьогодні у світі відсутні принципово нові досягнення щодо альтернативних методів НЗТ і попередження розвитку хронічних ниркових захворювань. До 30 % хворих потрапляють у заклади охорони здоров'я з V стадією ХХН і зберегти їхнє життя можливо лише шляхом застосування методів НЗТ. Різновидами НЗТ є гемодіаліз (ГД), перитонеальний діаліз і трансплантація нирки. Трансплантацію нирки вважають найефективнішою терапією щодо замісних характеристик. Проте наявність протипоказів до пересадки нирки у реципієнтів, низька пропускна здатність трансплантологічних центрів і недосконалість законодавства України у цій сфері роблять пересадку нирки малодоступною для пацієнтів із V стадією ХХН (Дудар і співавт., 2015; Li і співавт. 2017; Іванов, 2020).

За останні десятиліття різко збільшилася кількість людей, яких лікують діалізними методами. У 2010 році кількість хворих на діалізі становила понад 2 млн у всьому світі, а дані моделювання припускають, що ця кількість зросте більше, ніж удвічі до 2030 року (Chan і співавт., 2019).

Станом на 2020 рік за даними літератури ГД є найчастіше пропонованою формою НЗТ у світі, близько 89 % усіх діалізних пацієнтів – це пацієнти на ГД. В Україні ГД також залишається одним із найбільш поширених методів позаниркового очищення крові, що зберігає життя хворим і забезпечує прийнятну його якість (Колесник і співавт., 2017; Himmelfarb і співавт., 2020).

Зважаючи на соціальну значущість питань, пов'язаних із лікуванням хворих на ХХН, які потребують діалізних методів НЗТ, імпортозалежність фармацевтичного ринку концентратів для ГД в Україні, опрацювання методології створення концентратів для ГД, складу й технології, розробка методик контролю якості (МКЯ), дослідження і впровадження у виробництво вітчизняних витратних матеріалів, а саме кислотних концентрованих розчинів (концентратів) для гідрокарбонатного ГД є актуальними питаннями фармацевтичної технології і медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Це дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи (номери державної реєстрації

0111U010499 і 0116U004500). Тему дисертаційного дослідження затверджено на засіданні Вченої ради фармацевтичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 10 від 24 червня 2014 року).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є теоретичне й експериментальне обґрунтування складу, технології та стандартизації рідких кислотних концентратів для ГД з оцтовою або лимонною кислотою.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

– проаналізувати літературні дані про етіопатогенез ХХН, медико-фармацевтичні особливості ГД як методу НЗТ і нормативне забезпечення обігу концентратів для ГД;

– систематизувати дані щодо особливостей розроблення складу й технології кислотних концентратів для ГД і розробити методологію створення кислотних концентратів на основі систематизованих даних і власних досліджень;

– вивчити й узагальнити дані про епідеміологічні показники ХХН і ГД у різних країнах світу;

– провести теоретичні й експериментальні дослідження з фармацевтичної розробки рідких кислотних концентратів для ГД, а також проаналізувати Державний реєстр лікарських засобів України і Державний реєстр медичної техніки та виробів медичного призначення щодо зареєстрованих гемодіалізних розчинів і концентратів в Україні;

– обґрунтувати технологічну схему виробництва рідких кислотних концентратів, зокрема класи чистоти виробничих приміщень;

– визначити основні екологічні ризики у виробництві кислотних концентратів для ГД, пов’язані з відходами;

– опрацювати методики контролю якості рідких кислотних концентратів для ГД, зокрема розробити методики кількісного визначення хлорид-іонів прямим аргентометричним методом, іонів кальцію – методом атомно-абсорбційної спектрометрії, оцтової і лимонної кислот – алкаліметричним методом, глюкози – йодометричним методом;

– розробити методики визначення мікробіологічної чистоти і вивчити консервувальну дію кислотних концентратів для ГД;

– провести дослідження безпеки розроблених концентратів.

Об'єкт досліджень: рідкі кислотні концентрати для ГД різного складу.

Предмет досліджень: технологічні, аналітичні й біологічні дослідження розроблених кислотних концентратів.

Методи дослідження: Для вирішення поставлених завдань у роботі застосовували загальнонаукові методи досліджень (аналізу, синтезу та узагальнення даних наукової літератури), технологічні, фізичні і фізико-хімічні методи (визначення показника pH, відносної густини, потенціометричний, рефрактометричний, кріометричний, визначення прозорості і ступеня забарвлення, метод атомно-абсорбційної спектрометрії); хімічні (аргентометричний, йодометричний і комплексонометричний), мікробіологічні методи (мікробіологічна чистота, консервувальна дія), дослідження концентратів за допомогою тесту з хоріон-алантоїсною оболонкою, а також математичні (статистична обробка результатів експериментів).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вирішено важливе й актуальне науково-практичне завдання – опрацювання складу, технології і стандартизації рідких кислотних концентратів для ГД з оцтовою або лимонною кислотою.

Уперше запропоновано методологічний підхід до фармацевтичної розробки кислотних концентратів для ГД, а також теоретично й експериментально обґрунтовано склад, запропоновано технологію лабораторних і дослідно-промислових серій рідких кислотних концентратів на основі технологічних, аналітичних і мікробіологічних досліджень.

Розроблено альтернативні методики (порівняно з фармакопейними) для кількісного визначення хлоридів у кислотних концентратах прямим аргентометричним методом, глюкози – йодометричним методом, оцтової та лимонної кислот – алкаліметричним методом із фіксацією точки кінця титрування потенціометрично і за допомогою індикатора; опрацьовано альтернативні реакції ідентифікації іонів кальцію і глюкози.

Запропоновано технологічну схему виробництва кислотних концентратів з обґрунтуванням класу приміщень; наведено критичні точки технологічного процесу. Окреслено головні екологічні ризики виробництва кислотних концентратів, пов'язані з відходами. Опрацьовано методику визначення мікробіологічної чистоти кислотних концентратів, уперше вивчено їхню консервувальну дію. Уперше проведено дослідження концентратів за допомогою тесту з хоріон-алантоїсною оболонкою курячих ембріонів.

Набули подальшого розвитку: вивчення історичних етапів розробки, фармацевтичних і медико-біологічних особливостей концентратів для ГД, ідентифікація екологічних ризиків у фармацевтичному виробництві; опрацювання методик контролю якості кислотних концентратів; класифікація гемодіалізних концентратів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено склад і технологію рідких кислотних концентратів для ГД з оцтовою і лимонною кислотами. Проведено стандартизацію отриманих концентратів.

Практичне значення отриманих результатів підтверджено листом Дочірнього підприємства «Фарматрейд» про внесення кислотних концентратів для ГД в план майбутніх розробок (лист № 209 від 1.06.2021). Результати наукових досліджень було апробовано на технології дослідно-промислових серій рідких кислотних концентратів для ГД (акт апробації від 1.06.2021). Опрацьовані проєкти виробничої рецептури й МКЯ на рідкі кислотні концентрати для ГД було апробовано в промислових умовах Дочірнього підприємства «Фарматрейд» (м. Дрогобич).

Розроблені альтернативні методики кількісного визначення хлоридів, оцтової і лимонної кислот у кислотних концентратах для ГД рекомендовано Державним підприємством «Український науковий фармакопейний центр контролю якості лікарських засобів» для введення до національної частини монографії ДФУ на розчини для ГД (акт впровадження від 25.06.2021), методику визначення мікробіологічної чистоти рекомендовано для внесення до проєкту МКЯ Товариством з обмеженою відповідальністю «Науковий центр розробок і впроваджень» (м. Харків) (акт впровадження від 25.06.2021).

Фрагменти дисертаційних досліджень запроваджено в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедр фармацевтичного профілю низки закладів вищої

освіти: кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 26.11.2015), кафедри аптечної технології ліків ім. Д. П. Сало Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 31.08.2016), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 30.08.2017), кафедри фармацевтичних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (акт впровадження від 31.08.2017), кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (акт впровадження від 31.08.2017), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 20.10.2020), кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 19.11.2020), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 15.06.2021).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Авторка спільно з науковим керівником визначила напрямок дослідження, мету, основні завдання, розробила науково-методичні підходи щодо їх реалізації, окреслила об’єкт і предмет дослідження. Дисертантка особисто узагальнила літературні дані щодо етіопатогенезу й поширеності ХХН, а також лікування ХХН діалізними методами; обґрунтувала раціональний склад і технологію рідких кислотних концентратів для ГД. Здобувачка самостійно виконала експериментальні дослідження, провела статистичну обробку отриманих результатів аналітичних, мікробіологічних і біологічних досліджень; узагальнила й інтерпретувала результати досліджень, сформулювала основні положення, висновки, наведені в дисертаційній роботі.

В опублікованих у фахових виданнях у співавторстві з науковим керівником Н. І. Гудзь, а також із Б. Ю. Богданом, П. П. Вєчорком і В. В. Шматенко дисертантці належить фактичний матеріал і основний творчий доробок; авторка безпосередньо взяла участь у проведенні досліджень, інтерпретувала й узагальнила їх результати, підготувала матеріали до публікації. Матеріали, що належать співавторам, у дисертації не використано. Персональний внесок вказано в анотації до дисертації та авторефераті у списку публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження виголошено й обговорено на науково-практичних конференціях: науково-практичній конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України» (м. Одеса, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою» (м. Львів, 2014, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання», присвяченій пам’яті академіка Г. О. Бабенка (м. Івано-Франківськ, 2015), VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (м. Вінниця, 2015), XVI конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (м. Київ, 2016), науково-практичній конференції, яка відбулася в рамках VIII з’їзду фармацевтів України (м. Харків, 2016), VIII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»

(м. Тернопіль, 2020), І міжнародній науково-технічній конференції «Якість води: біомедичні, технологічні, агропромислові і екологічні аспекти» (м. Тернопіль, 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 праць, зокрема 4 статті у наукових фахових журналах України, 1 стаття в іноземному виданні, яке цитується у наукометричних базах Scopus і Web of Science та віднесене до третього квартилю (Q_3) в базі Scientific Journal Rankings; 1 стаття в збірнику наукових праць; 13 тез доповідей і матеріалів наукових конференцій.

Структура й обсяг дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 232 сторінках друкованого тексту, яка складається з анотації, вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і 6 додатків. Обсяг основного тексту становить 140 сторінок. Роботу ілюстровано 40 таблицями, 11 рисунками. Список використаних джерел містить 217 найменувань, з них – 118 кирилицею і 99 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Дисертаційну роботу присвячено теоретичному й експериментальному обґрунтуванню й розробленню раціонального складу, технології та дослідженням рідких кислотних концентратів для виготовлення гідрокарбонатних гемодіалізних розчинів.

У **розділі 1 «Сучасний стан надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із V стадією хронічної хвороби нирок»** узагальнено сучасні фахові повідомлення про головні етіологічні чинники, патогенез і класифікацію ХХН. Виокремлено специфіку, принцип дії і завдання ГД. З'ясовано, що на ефективність ГД впливають різновид, тривалість і періодичність процедури, а також склад діалізного розчину. Окреслено основні історичні етапи розвитку ГД. Розвиток ГД відбувався майже одночасно за трьома напрямками: розробка й удосконалення судинних доступів, апаратурне забезпечення і опрацювання складів розчинів для ГД.

Підтверджено, що призначенням діалізних розчинів є нормалізація електролітного складу й кислотно-основного балансу крові пацієнтів. Цього досягають підбором концентрації іонів натрію, калію, кальцію, магнію, введенням глюкози до складу, а також якісним і кількісним вмістом активних речовин із буферними властивостями. Простежено закономірності між наявністю певного патологічного стану в конкретного пацієнта і вибором компонентного складу діалізних розчинів.

Визначено, що концентрати для ГД відносять до неінвазивних медичних виробів класу IIб, призначених для зміни біологічного або хімічного складу крові й інших рідин організму. Обіг на ринку концентратів для ГД дозволено після проходження процедури оцінки відповідності вимогам Технічного регламенту щодо медичних виробів і одержання сертифікату відповідності.

Окреслено тлумачення терміну «ризик» і похідних понять у площині ризик-орієнтованого мислення в контексті екологічних ризиків у фармацевтичному виробництві.

У **розділі 2 «Методологія досліджень. Об'єкти і методи досліджень»** запропоновано методологію досліджень із розробки концентратів для ГД, яка складається з таких етапів: інформаційно-пошукового, технологічного, аналітичного й біологічного. Етапи закінчуються отриманням проміжного або кінцевого результату досліджень. Отримання проміжного результату ставить завдання для виконання досліджень наступного етапу (рис. 1).

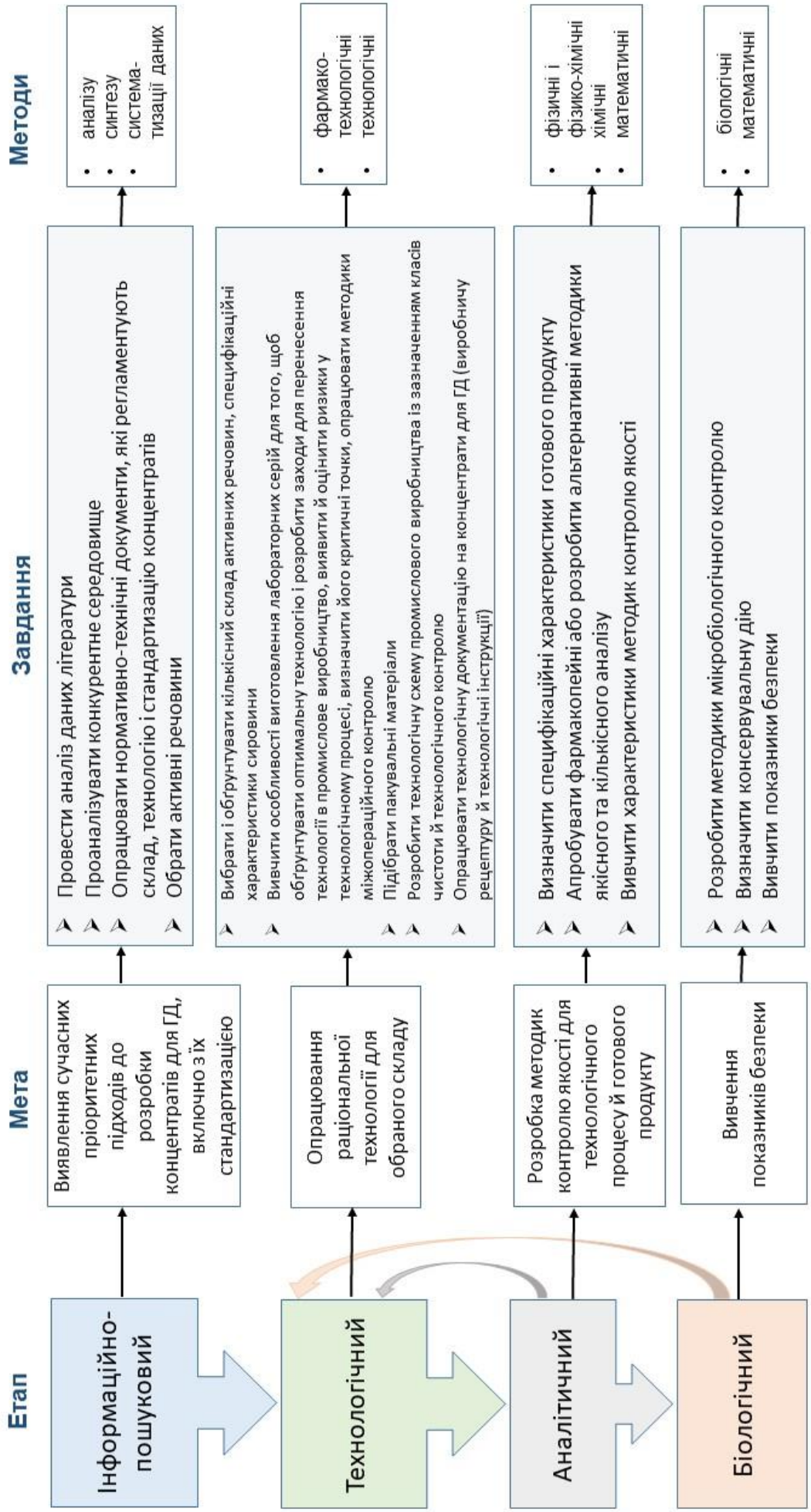


Рис. 1. Методологія досліджень для створення рідких кислотних гемодіалізних концентратів

Обрано методи аналізу на основі рекомендованих чинними нормативними документами, наведено короткий опис активних речовин, які було використано під час розробки складу й технології концентрованих розчинів для ГД. Опрацьовано методики експериментальних досліджень концентратів для ГД, а саме: фізичних і фізико-хімічних, технологічних, хімічних і біологічних методів, які було внесено до проєкту МКЯ і використано під час розроблення технології концентратів у промислових умовах. Наведено аналітичні методики для оцінки якості напівпродуктів у технологічному процесі і готової продукції.

У **розділі 3 «Медико-біологічні і фармацевтичні аспекти розробки рідких кислотних концентрованих розчинів для гемодіалізу»** вивчено показники поширеності ХХН і НЗТ у різних країнах світу, які є основою для медико-біологічного обґрунтування розробки засобів для НЗТ. Підтверджено, що ХХН і надання допомоги пацієнтам із ХХН, а особливо з V стадією, є важливою глобальною соціальною та медичною проблемою через значну поширеність (середня поширеність ХХН у світі близько 9,1%), зростання кількості хворих на ХХН і велике навантаження на системи охорони здоров'я. Окреслено головні причини розвитку ХХН. Встановлено, що поширеність ХХН суттєво коливається у різних країнах світу. Це можна пояснити різними показниками поширеності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету і ожиріння серед популяцій, а також демографічними, соціально-економічними, генетичними, кліматичними й екологічними чинниками.

Проаналізовано стан надання нефрологічної допомоги хворим на ХХН; з'ясовано, що в Україні відбуваються позитивні зміни основних складових надання спеціалізованої допомоги пацієнтам нефрологічного профілю: збільшення кількості центрів НЗТ, діалізних апаратів і проведених процедур тощо. Однак нефрологічна допомога є недостатньою, зокрема через відсутність належної діагностики ХХН, оскільки показники поширеності ХХН і НЗТ значно нижчі в Україні порівняно з багатьма країнами світу, у тому числі країнами Європейського Союзу (рис. 2).

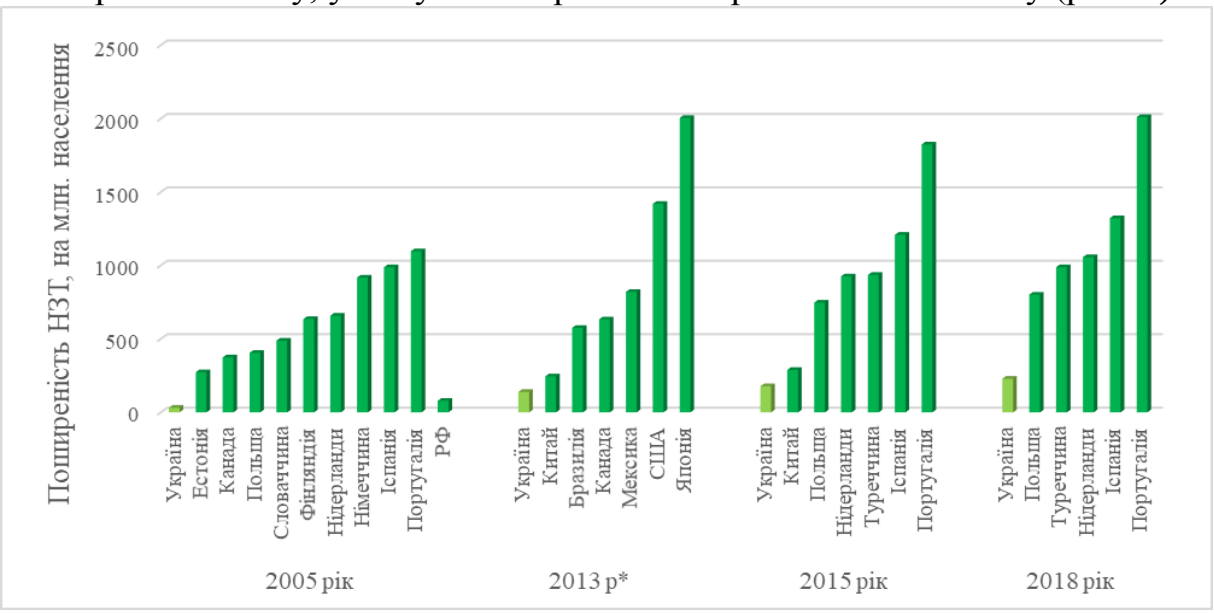


Рис. 2. Поширеність НЗТ у різних країнах світу (на млн населення)

Примітка. *за 2013 р. подано дані поширеності діалізних методів (ГД і перитонеального діалізу)

За результатами аналізу Державного реєстру лікарських засобів України і Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення встановлено, що у 2014 і 2017 роках лише два розчини для ГД були зареєстровані як лікарські засоби (ЛЗ). Водночас було зареєстровано відповідно 536 і 600 позицій концентратів (сухих, рідких, гідрокарбонатних, кислотних, ацетатних) для ГД як медичних виробів, переважно закордонного виробництва. Виявлено, що виробники використовують різні класифікаційні підходи, що унеможливило детальний аналіз ринку за складом і формою випуску засобів для ГД. На сьогодні скасовано Державний реєстр медичної техніки та виробів медичного призначення, у зв'язку з цим неможливо відстежити зареєстрованих виробників і номенклатуру концентратів для ГД.

З метою приготування гідрокарбонатних діалізних розчинів запропоновано склади рідких кислотних концентратів для їх фармацевтичної розробки. Склад розчинів для досліджень наведено в табл. 1. Як активні речовини з pH-регулювальними і буферними властивостями обрано оцтову кислоту і лимонну кислоту. Оцтову кислоту традиційно використовують у складі кислотних концентратів. Лимонна кислота і натрію ацетат забезпечують відповідний рівень pH і вищу концентрацію гідрокарбонат-іонів у кінцевому розчині порівняно з оцтовою кислотою, а також зменшуватимуть рівень коагуляції в екстракорпоральному контурі.

Таблиця 1

Склад досліджуваних кислотних концентратів для ГД і відповідних діалізних розчинів

Компонент	**Концентрація, ммоль/л**									
	у концентраті	у діалізному розчині*	у концентраті	у діалізному розчині*	у концентраті	у діалізному розчині*	у концентраті	у діалізному розчині*	у концентраті	у діалізному розчині*
	Склад 1		Склад 2		Склад 3		Склад 4		Склад 5	
Серії	10814 10416 10217		10418 20121		10121		30121		40121	
Na^+	3605	138,0	3605,0	138,00	3605,0	138,00	3675,0	140,0	3675,0	140,0
K^+	70,0	2,0	70,0	2,00	70,0	2,00	70,0	2,00	70,0	2,00
Mg^{2+}	17,0	0,5	17,5	0,50	17,5	0,50	17,5	0,50	17,5	0,50
Ca^{2+}	52,5	1,5	43,8	1,25	43,8	1,25	43,8	1,25	43,8	1,25
CH_3COO^-	105,0	3,0	105,0	3,00	105,0	3,0	10,5	0,3	10,5	0,3
HCO_3^-	–	32	–	32,00	–	32,0	–	32,6	–	32,6
Cl^-	3815,0	109,5	3797,5	108,50	3797,5	108,50	3871,0	110,6	3871,0	110,6
$C_3H_5(COO)_3^{3-}$	–	–	–	–	–	–	28,00	0,80	28,00	0,80
Глюкоза	–	–	194,4	5,5	–	–	–	–	194,4	5,5
Вода	до 1 л	до 35 л	до 1 л	до 35 л	до 1 л	до 35 л	до 1 л	до 35 л	до 1 л	до 35 л

Примітка. *гідрокарбонатний діалізний розчин утворюється після змішування 1 частини кислотного концентрату, 1,225 частини 8,4 % розчину натрію гідрокарбонату й 32,775 частин води (розведення в 35 разів)

Охарактеризовано показники якості води різних категорій для виробництва рідких концентратів для ГД і приготування гемодіалізних розчинів. Визначено, що у виробництві рідких кислотних концентратів для ГД доцільно використовувати воду, яка за показниками якості принаймні відповідає вимогам монографії ДФУ «Вода для ін'єкцій» (*in bulk*) і витримує випробування на вміст алюмінію.

У розділі 4 «Розробка технології концентрованих розчинів для гемодіалізу» наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень розробки складу й технології рідких кислотних гемодіалізних концентратів. З'ясовано, що концентрати для ГД за багатьма ознаками подібні до парентеральних ЛЗ великих об'ємів. Тому в процесі розробки концентратів, як і інших парентеральних ЛЗ важливими є наступні аспекти: вибір і обґрунтування параметрів якості допоміжних речовин, зокрема розчинника; обґрунтування концентрації активних речовин, природи активних речовин із буферними властивостями; вибір і обґрунтування технологічного обладнання, способу кінцевої стерилізації або технологічного процесу в асептичних умовах; вибір тарозакупорювальних засобів; вивчення стабільності готового продукту.

Під час виготовлення лабораторних серій кислотних концентратів для ГД визначили особливості технології в лабораторних умовах: депірогенізація натрію хлориду, введення кальцію хлориду гексагідрату у формі 50 % розчину і додавання оцтової кислоти в останню чергу як речовини з леткими властивостями.

Встановлено, що технологічний процес виробництва концентратів передусім має забезпечувати мінімальний ступінь мікробної контамінації, оскільки якість концентратів є складовою якості кінцевого діалізного розчину. З'ясовано, що до виробництва рідких кислотних концентратів для ГД необхідно застосовувати концепцію асептичного процесу, щоб звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенами, у зв'язку з неможливістю термічної стерилізації цих концентратів у полімерних контейнерах із номінальним об'ємом 5 л і більше.

Запропоновано технологічну блок-схему виробництва кислотних концентратів з урахуванням класу приміщень: приготування концентратів для ГД необхідно здійснювати в приміщенні класу С, наповнення контейнерів – у зоні класу А з навколишнім простором щонайменше класу С, що зумовлено використанням локальної зони цього класу для операцій із високими ризиками щодо якості продукції. Матеріали первинного пакування (полімерні контейнери й закупорювальні елементи) потрібно готувати у приміщеннях класу чистоти D, на кінцевому етапі підготовки – промивати водою такої самої якості, що й для приготування концентратів.

Технологічну схему виробництва концентратів із вказанням точок міжопераційного контролю на відповідних стадіях наведено на рис. 3.

Критичними точками технологічного процесу було визначено наступні операції: маса відповідних активних субстанцій під час зважування сировини і об'єм води для ін'єкцій у реакторі, температурні показники, порядок завантаження компонентів, час перемішування, термін зберігання розчину в реакторі, відбір проб на стадії приготування розчину; випробування фільтрів; правильність налаштувань дозувальної машини, герметичність закупорювання контейнерів на стадії наповнення; правильність нанесення маркування на стадії маркування й пакування.

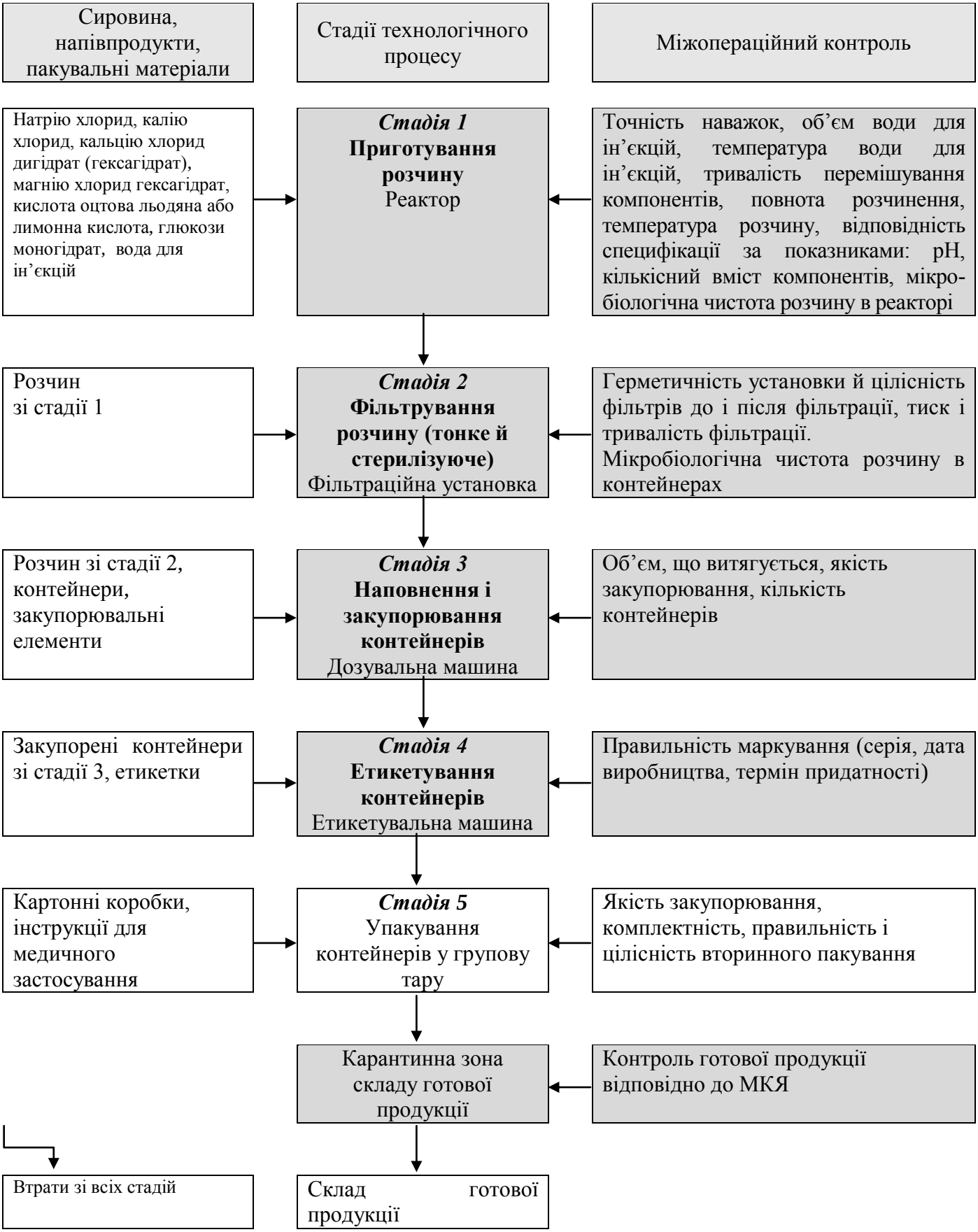


Рис. 3. Технологічна блок-схема виробництва рідких кислотних концентратів для ГД

Під час фармацевтичної розробки необхідно проводити не тільки дослідження, пов’язані з розробкою складу й технології, а й аналізувати небезпеку, що може спричинити продукція, яку планують впроваджувати в серійне виробництво; вивчати фізико-хімічні й токсикологічні властивості компонентів продукту і власне продукту; опрацьовувати заходи для мінімізації ризиків, план на випадок надзвичайних ситуацій тощо. У процесі трансферу технології необхідно розробити план аудиту екологічної безпеки підприємства. Тому ми аналізували головні екологічні ризики, пов’язані з розробленням і впровадженням у серійне виробництво кислотних концентратів для ГД, опрацьовували характеристики профілю небезпеки даних концентратів як джерела фармацевтичних відходів.

Запропоновано схему фармацевтичних відходів кислотних концентратів, які утворюються під час фармацевтичної розробки, промислового виробництва й медичного застосування і подано профіль їхньої небезпеки (рис. 4).

Рис. 4. Фармацевтичні відходи, що утворилися під час фармацевтичної розробки, промислового виробництва і медичного застосування кислотних розчинів для ГД

Наведено потенційні й реальні екологічні ризики у виробництві кислотних концентратів для ГД і шляхи їх мінімізації (табл. 2).

Запропоновано методи усунення небезпеки фармацевтичних відходів кислотних концентратів розведенням водою або електролізом для отримання вторинних продуктів.

Таблиця 2

Потенційні й реальні екологічні ризики і напрямки їх зменшення у виробництві кислотних концентратів для ГД

Ризики	Шляхи зменшення ризику
Потенційні	
Протерміновані лікарські і допоміжні речовини	Внесення в стандарт «Принципи дистрибуції» положення про оборотність серій; опрацювання заходів із використання реактивів в інших галузях народного господарства
Неякісна продукція	Опрацювання заходів відповідно до вимог належної виробничої практики для зведення до мінімуму виробництва неякісної продукції
Нереалізована продукція	Внесення в стандарт «Принципи дистрибуції» положення про оборотність серій; опрацювання заходів для мінімізації чинників, які спричиняють протермінованість продукції
Протермінована продукція	
Повернута продукція	Опрацювання заходів для прийняття рішень стосовно повернутої продукції
Реальні	
Залишки лабораторних і дослідно-промислових серій на підприємстві	Зменшення кількості контейнерів у цих серіях
Арбітражні зразки промислових серій	Зменшення їхньої кількості, що відповідно породжує ризик невідповідності готової продукції вимогам МКЯ як під час випуску, так і під час розгляду рекламацій
Зразки промислових серій після аналізу тощо	Розведення водою з наступним контролем концентрації хлоридів у стічних водах; опрацювання заходів із використання відходів для переробки
Промивні води обладнання	Контроль концентрації хлоридів у стічних водах

У розділі 5 «Опрацювання специфікацій та методик контролю якості концентрованих розчинів для гемодіалізу» наведено показники якості досліджуваних концентратів і межі їх прийнятності, які було встановлено відповідно до вимог монографії «Розчини для ГД» Європейської Фармакопеї та ДСТУ EN 23500-4:2019 «Підготовка та контролювання якості рідини для гемодіалізу та супутньої терапії. Частина 4. Концентрати для гемодіалізу та супутньої терапії». Специфікаційні характеристики, внесені до МКЯ, наведено в табл. 3.

Розроблено альтернативні методики комплексонометричного визначення суми іонів кальцію та магнію, які є підґрунтям для кількісного визначення іонів магнію розрахунковим методом за умови кількісного визначення іонів кальцію методом атомно-абсорбційної спектрометрії. Опрацьовано альтернативну методику кількісного визначення глюкози йодометричним методом, в основі якого лежить

реакція окиснення глюкози у лужному середовищі. Для визначення кількісного вмісту хлорид-іонів було розроблено альтернативну методику прямого аргентометричного титрування. Методика є простішою порівняно з рекомендованим Європейською Фармакопеєю методом Фольгарда, який передбачає два титровані розчини і розчинник дибутилфталат. Опрацьовано методики алкаліметричного кількісного визначення оцтової і лимонної кислот у концентратах для ГД для міжопераційного контролю і контролю готової продукції з фіксацією точки кінця титрування візуально за індикатором фенолфталеїном і потенціометрично.

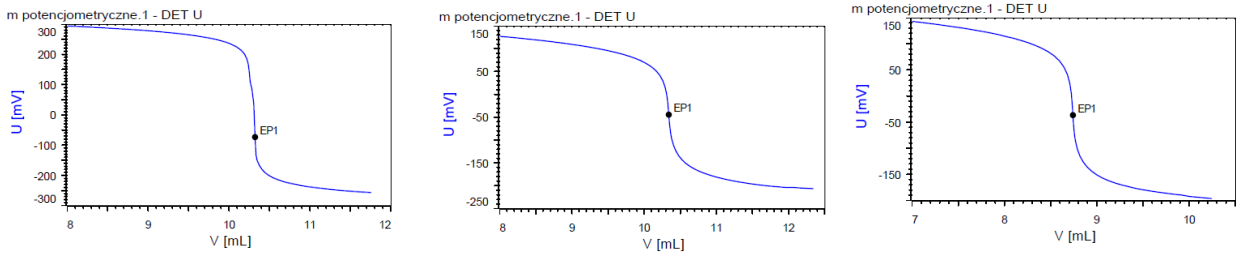
Таблиця 3

Специфікаційні показники якості досліджуваних концентратів для ГД

Показник	**Допустимі межі**	
	Концентрати (склад 1-3)	**Концентрати (склад 4-5)**
Опис	Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина з характерним запахом оцтової кислоти	Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина
Ідентифікація:	Реакція (c) на натрій Реакція на калій (b) Реакція на кальцій (c) Реакція на магній з титановим жовтим Реакція (a) на хлориди Реакція на ацетати Реакція на глюкозу з мідно-цитратним розчином	Реакція (c) на натрій Реакція на калій (b) Реакція на кальцій (c) Реакція на магній з титановим жовтим Реакція (a) на хлориди Реакція на ацетати Реакція на цитрат-іони Реакція на глюкозу з мідно-цитратним розчином
Прозорість розчину	Прозорий	
Кольоровість розчину	Концентрати без глюкози – безбарвні або не інтенсивніші за еталон B_9. У глюкозовмісних концентратах забарвлення має бути не інтенсивнішим за еталон Y_7	
pH	Від 2,0 до 3,5	
Алюміній	Не більше ніж 0,1 мг/л	
Об'єм, що витягається	Не менший номінального	
Мікробіологічна чистота	ТАМС: 10 КУО/мл ТУМС: 10 КУО/мл	
Бактеріальні ендотоксини або **Пірогени**	Граничний вміст ендотоксинів має бути менше ніж 0,5 МО/мл Має бути апірогенний	
Кількісне визначення іонів натрію, калію, кальцію, магнію, хлорид-іонів, оцтової або лимонної кислот, глюкози	Від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту	

У процесі дослідження встановлено, що однією з критичних точок є вміст оцтової кислоти протягом зберігання. На титраторі автоматичному було проаналізовано серії 10418, 20121, 40121 за вмістом оцтової або лимонної кислот. Криві титрування хлористоводневої (для встановлення титру розчину натрію гідроксиду), оцтової і лимонної кислоти 0,1 М розчином натрію гідроксиду на

титраторі автоматичному, наведено на рис. 5. Як свідчать дані рис. 5, три криві титрування відрізняються величиною стрибка титрування, який є найменшим для оцтової кислоти і найбільшим для хлористоводневої кислоти, що узгоджується з літературними даними: чим сильніша кислота, тим більший стрибок.



1 2 3

Рис. 5. Криві титрування хлористоводневої (1), оцтової (2) і лимонної (3) кислоти на титраторі автоматичному

У концентратах складу 1 (серії 10814, 10217) і складу 2 (серія 10418) через певні проміжки часу визначали вміст хлоридів (аргентометрично з індикаторною точкою фіксації) і оцтової кислоти (алкаліметрично з індикаторною точкою фіксації), вимірювали значення pH (табл. 4).

Таблиця 4

Результати визначення вибіркових показників контролю якості концентратів для ГД у процесі зберігання за температури (25 ± 2) °С (n = 3, P = 95 %)

Показник		**Час зберігання, міс**								
	Межі	після виготовлення	12	24	після виготовлення	12	24	після виготовлення	12	36
		серія 10814			серія 10217			серія 10418		
Опис	Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина з характерним запахом оцтової кислоти	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.	Відп.
pH	2,0 – 3,5	2,75 ±0,05	2,83 ±0,05	2,28 ±0,05	2,91 ±0,05	2,42 ±0,05	2,61 ±0,05	2,90 ±0,05	2,54 ±0,05	2,35 ±0,05
Вміст хлорид-іонів	від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту	98,23 ±0,59	98,84 ±0,33	99,26 ±0,23	99,19 ±0,14	99,92 ±0,07	99,47 ±0,23	100,10 ±0,04	99,71 ±0,38	100,70 ±0,17
Вміст оцтової кислоти	від 95,0 % до 105,0 % від заявленого вмісту	–	–	97,05 ±0,17	98,95 ±0,31	96,83 ±0,31	96,62 ±0,48	99,32 ±0,21	98,71 ±0,34	98,68 ±0,41

Дані табл. 5 підтверджують, що концентрати стабільні за цими показниками, а також те, що методики кількісного аналізу хлорид-іонів і оцтової кислоти характеризуються доброю збіжністю і відтворюваністю.

Розроблено методику визначення мікробіологічної чистоти концентратів для ГД методом глибинного посіву. Проконтрольовані зразки концентратів для ГД (серії 10418, 20621, 30621, 40621) характеризувалися високим ступенем мікробіологічної чистоти (ТАМС – менше 5 КУО/мл, ТУМС – менше 5 КУО/мл).

Під час розробки концентратів для ГД досліджували ефективність їхньої консервувальної дії, оскільки відповідно до вимог ДФУ на стадії фармацевтичної розробки треба довести, що антимікробна активність препарату забезпечує належний захист від небажаних ефектів, які можуть бути результатом його мікробного забруднення або розмноження мікроорганізмів під час технологічного процесу, зберігання й використання. Визначено, що концентрат для ГД складу 1 (серія 10814) щодо тест-штамів бактерій та тест-мікроорганізму *C. albicans* відповідає критерію А, щодо тест-мікроорганізму *A. brasiliensis* – критерію В, що визначені для парентеральних ЛЗ відповідно до ДФУ 2.3. Аналогічні результати було одержано для концентрату складу 4 (серія 30121) (табл. 5).

Таблиця 5

Консервувальна дія у кислотному концентраті для ГД (серія 30121)

Експозиція	Вимоги ДФУ 2.3 (критерій А/критерій В)		Число мікроорганізмів, КУО/мл (логарифм зменшення)			
	Число бактерій КУО/мл, логарифм зменшення	Число грибів КУО/мл, логарифм зменшення	*S. aureus ATCC 6538*	*P. aeruginosa ATCC 9027*	*C. albicans ATCC 10231*	*A. brasiliensis ATCC 16404*
Вихідне навантаження	1×10^5 – 1×10^6	1×10^5 – 1×10^6	$9{,}25\times10^5$	$9{,}30\times10^5$	$5{,}50\times10^5$	$8{,}35\times10^5$
Вихідний висів	–	–	$9{,}15\times10^5$ (0,005)	$4{,}25\times10^3$ (2,34)	$1{,}75\times10^5$ (0,50)	$4{,}60\times10^5$ (0,26)
6 годин	2/–	–/–	НВ	НВ	$8{,}55\times10^3$ (1,81)	$3{,}05\times10^5$ (0,44)
24 години	3/1	–/–	НВ	НВ	НВ	$4{,}55\times10^5$ (0,26)
48 годин	–/–	–/–	НВ	НВ	НВ	$5{,}65\times10^5$ (0,17)
7 діб	–/–	2/–	НВ	НВ	НВ	$3{,}05\times10^5$ (0,44)
14 діб	–/–	–/1	НВ	НВ	НВ	$7{,}05\times10^4$ (1,07)
28 діб	НВ/НЗ	НЗ/НЗ	НВ	НВ	НВ	$3{,}30\times10^2$ (3,40)

Примітка. НВ – життєздатні клітини тест-мікроорганізмів не виявлені (менше 5 КУО/мл); НЗ – число життєздатних клітин тест-мікроорганізмів не збільшується.

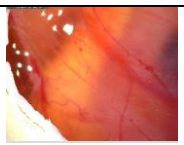
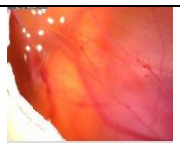
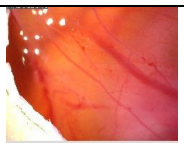
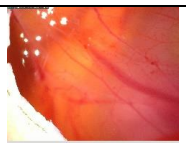
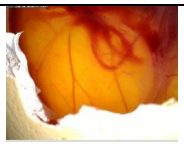
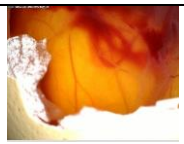
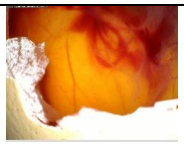
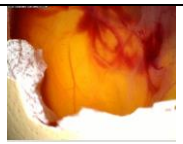
Визначено, що ефективність консервувальної дії у кислотних концентратах для ГД складу 1 (з оцтовою кислотою) і складу 4 (з лимонною кислотою) відповідає в цілому критерію В, встановленому для парентеральних ЛЗ.

З метою прогностичної оцінки впливу досліджуваних концентратів на стан кровоносних судин було вивчено подразнювальну дію в тесті на хоріон-алантоїсній оболонці курячих ембріонів. Оскільки концентрати для ГД придатні до застосування лише в розведенні й після нейтралізації, для випробувань їх попередньо розводили водою для ін'єкцій та додавали простерилізований 8,4 % розчин натрію гідрокарбонату у співвідношенні 1:32,775:1,225. У табл. 6 представлено світлини

стану хоріон-алантоїсної оболонки під час експерименту в різні часові проміжки (на прикладі розчинів, виготовлених із концентратів серій 20121 і 30121).

Таблиця 6

Вплив гемодіалізних розчинів на судини хоріон-алантоїсної оболонки курячих ембріонів

Зразок	**До нанесення розчину**	**Час експозиції**		
		30 с	120 с	300 с
Контрольний дослід (стерильний 0,9 % розчин натрію хлориду)				
Серія 20121				
Яйце № 1				
Яйце № 2				
Яйце № 3				
Серія 30121				
Яйце № 1				
Яйце № 2				
Яйце № 3				

На підставі проведених експериментів і розрахунків середнього балу виявили, що досліджувані розчини мали слабку подразнювальну дію (табл. 7).

Таблиця 7

Оцінка подразнювальної дії розчинів для ГД

Зразок (лабораторна серія)	**Середній бал**	**Оцінка подразнювальної дії**
10121	4,3±1,3	Слабка подразнювальна дія
20121	2,3±1,9	Слабка подразнювальна дія
30121	1,3±0,7	Слабка подразнювальна дія
40121	2,0±1,6	Слабка подразнювальна дія

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальну проблему сучасної фармацевтичної технології і медицини: проведено теоретичне обґрунтування й експериментальне підтвердження методології створення рідких кислотних концентратів для ГД з оцтовою і лимонною кислотами.

1. Проаналізовано й систематизовано літературні дані щодо етіології і патогенезу хронічної хвороби нирок, сучасної класифікації її стадій, медичних аспектів гемодіалізу; вивчено клінічні й фармацевтичні особливості концентратів для гемодіалізу з метою опрацювання раціонального складу. Окреслено розвиток гемодіалізу у світовій медичній практиці в історичному аспекті. Охарактеризовано нормативне забезпечення обігу концентратів в Україні і визначено, що концентрати для гемодіалізу як медичні вироби відносять до класу IIб. Окреслено тлумачення терміну «ризик» у контексті екологічних ризиків у фармацевтичному виробництві.

2. Розроблено методологію створення рідких кислотних концентратів для гемодіалізу, яка охоплює інформаційно-пошуковий, технологічний, аналітичний та біологічний етапи досліджень. Охарактеризовано основні вимоги до якості активних речовин як основних компонентів концентратів. Запропоновано методики для технологічних і аналітичних досліджень концентратів, а також для визначення їхньої мікробіологічної чистоти, консервувальної дії і впливу на судини з використанням хоріон-алантоїсної оболонки курячих ембріонів як моделі.

3. Вивчено показники поширеності хронічної хвороби нирок і гемодіалізу в різних країнах світу, включно з Україною. З'ясовано, що у 2017 році у світі середня поширеність хронічної хвороби нирок (I–V стадій) становила 9,1 %. Встановлено, що поширеність і захворюваність на хронічну хворобу нирок залежить від віку, раси й статі пацієнтів, країни і наявності реєстру хронічної хвороби нирок у країні. Підтверджено важливість глобальної соціальної та медичної проблеми хронічної хвороби нирок через зростання кількості хворих, у тому числі пацієнтів, які потребують ниркової замісної терапії. Виявлено основні стратегії щодо зменшення навантаження хронічної хвороби нирок на системи охорони здоров'я країн, серед яких є профілактика, виявлення й лікування цукрового діабету, артеріальної гіпертензії і ранніх стадій хронічної хвороби нирок, а також організація в кожній країні виробництва розчинів для діалізної терапії з метою зниження їхньої вартості.

4. Встановлено, що основну кількість концентратів для приготування гемодіалізних розчинів зареєстровано як медичні вироби, переважно закордонного виробництва. Обґрунтовано рецептуру і технологію п'яти складів рідких кислотних концентратів для гідрокарбонатного гемодіалізу з різним вмістом іонів натрію, калію, кальцію, магнію і глюкози, з оцтовою або лимонною кислотою як активними речовинами з функцією регуляції величини pH.

5. Запропоновано технологічну схему промислового виробництва рідких кислотних концентратів для гемодіалізу з обґрунтуваннями класів чистоти виробничих приміщень і критичних параметрів технологічного процесу. Базуючись на результатах досліджень, у тому числі мікробіологічних, доведено доцільність виготовляти рідкі кислотні концентрати в приміщенні класу C, наповнювати контейнери в зоні класу A з навколишнім простором класу C для того, щоб

забезпечити низький рівень ризику контамінації механічними частками і мікроорганізмами. Наведено критичні точки технологічного процесу.

6. Визначено основні екологічні ризики у виробництві кислотних гемодіалізних концентратів, що пов'язані з відходами. Окреслено стадії управління ризиками щодо фармацевтичних відходів під час виробництва кислотних концентратів, які охоплюють: визначення профілю небезпеки; виявлення ризиків, а також поповнення знань щодо профілю небезпеки; планування й впровадження заходів із мінімізації ризиків, а також оцінку ефективності цих заходів. Опрацьовано методи усунення небезпеки фармацевтичних відходів кислотних концентратів (розведення водою і/або електроліз для отримання вторинних продуктів).

7. Розроблено аналітичні методики для контролю якості досліджуваних кислотних концентратів для гемодіалізу під час технологічного процесу і для контролю готової продукції. Опрацьовано методики прямого аргентометричного титрування для кількісного визначення хлорид-іонів, алкаліметричного титрування з різними варіантами фіксації точки кінця титрування – для оцтової і лимонної кислот, методика йодометричного титрування для визначення кількісного вмісту глюкози, методика атомно-абсорбційної спектрометрії – для іонів кальцію. Простежено, що запропоновані методики кількісного визначення хлоридів і оцтової кислоти характеризуються доброю збіжністю і відтворюваністю.

8. Опрацьовано методику визначення мікробіологічної чистоти і консервувальної дії рідких кислотних концентратів для гемодіалізу. Проконтрольовані зразки лабораторних серій концентратів оцінено високим ступенем мікробіологічної чистоти (ТАМС і ТУМС – менше 5 КУО/мл). Визначено, що консервувальна дія концентратів щодо тест-штамів бактерій та тест-мікроорганізму *C. albicans* відповідає критерію А, щодо тест-мікроорганізму *A. brasiliensis* – критерію В, які встановлені Державною фармакопею України до парентеральних лікарських засобів. Оцінено можливість виникнення подразнювальної дії концентратів у тесті з хоріон-алантоїсною оболонкою. Усі розчини, виготовлені з концентратів з оцтовою і лимонною кислотами, чинили слабку подразнювальну дію.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в наукових фахових виданнях України й наукових періодичних виданнях інших держав за напрямом дисертації

1. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Клініко-фармацевтичні аспекти діалізної терапії. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 1–2. С. 43–47. (*Особистий внесок: опрацювання джерел літератури стосовно ГД, участь в узагальненні отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку*)

2. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Розробка методик контролю якості концентратів для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* Випуск 25. Книга 1. 2016. С. 569–575. (*Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення технологічних і аналітичних досліджень, участь в узагальненні отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку*)

3. Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Шматенко В. В. Розробка лабораторної технології й методики кількісного визначення оцтової кислоти у кислотному концентраті для гемодіалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* Випуск 29. 2018. С. 231–243. (*Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення технологічних і аналітичних досліджень, участь в узагальненні отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку*)

4. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Методологічні аспекти розробки кислотних концентратів для гемодіалізу. *Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Том 26. № 4. С. 72–79. (*Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення технологічних і аналітичних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку*)

5. Filipska A., Bohdan B., Wieczorek P. P., Hudz N. Chronic kidney disease and dialysis therapy: incidence and prevalence in the world. *Pharmacia*. 2021. 68(2). P. 463–470. (*Публікація в іноземному виданні, яке цитується в базі Scopus і Web of Science; особистий внесок: опрацювання джерел літератури, участь в узагальненні отриманих результатів, підготовці й оформленні статті до друку*).

Публікації в інших виданнях

6. Hudz N. I., Ślęzak E., Filipska A. M., Korytniuk R. S., Wieczorek P. P. Analysis end stage of chronic kidney disease prevalence and incident in the world. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: збірник наукових праць, вип.3. Х.: Вид-во НФаУ, 2017. С. 6–9.

Тези доповідей на наукових конференціях

7. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Особливості реєстрації концентратів діалізуючих розчинів. Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України: матер. наук.-практ. конф., м. Одеса, 6–7 грудня 2013 р. Одеса, 2013. С. 11–12.

8. Корецька А. М., Гудзь Н. І. Дискусійні питання реєстрації розчинів для гемодіалізу. Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Львів, 25–26 вересня 2014 р. Львів, 2014. С. 62–63.

9. Корецька А. М., Гудзь Н. І., Ділай Н. В. До питання розробки методики мікробіологічної чистоти концентрованих розчинів для гемодіалізу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології:* матер. IV наук.-практ. конф. з міжнар.уч., м. Харків, 16–17 жовтня 2014 р. Харків, 2014. С. 160.

10. Koretska A. M., Dilaj N. V. The development of laboratory technology of the concentrated solution for haemodialysis. *Topical issues of new drugs development:* abstracts of international scientific and practical conference of young scientists and students (23 April 2015). Kh.: Publishing Office NUPh, 2015. P. 200–201.

11. Hudz N. I., Koretska A. M., Korytniuk R. S. Some aspects of the pharmaceutical development of dialysis solutions. *Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology* : proceedings of International Scientific Congress, Lviv, 29 September–2 October 2015. Lviv, 2015. P. 39.

12. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Обґрунтування вмісту іонів натрію та калію в розчинах для гемодіалізу. *Бабенківські читання:* матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Івано-Франківськ, 29–30 жовтня 2015 р. Івано-Франківськ, 2015. С. 109.

13. Гудзь Н. І., Філіпська А. М., Коритнюк Р. С. Порівняльна характеристика розчинів для перитонеального діалізу та гемодіалізу. *Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини*: матеріали VIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Вінниця, 9–10 листопада 2015 р. Вінниця : Нілан-ЛТД, 2015. С. 106–109.

14. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Елементи контролю якості концентратів для гемодіалізу на етапі фармацевтичної розробки. *Актуальні питання теоретичної, практичної та експериментальної фармації*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Вінниця, 16 березня 2016 р. Вінниця, 2016. С. 122.

15. Гудзь Н. І., Філіпська А. М. Кількісне визначення хлоридів у концентратах для гемодіалізу. *Аналітична хімія у фармації*: матеріали II Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 17 березня 2016 р. Харків, 2016. С. 84.

16. Філіпська А. М., Гудзь Н. І., Ділай Н. В. Ключові аспекти фармацевтичної розробки розчинів для гемодіалізу. *XVI Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств*, м. Берлін – м. Київ, 18–23 серпня 2016 р.: матеріали конгресу. Одеса: Вид-во Бартенєва, 2016. С. 87.

17. Hudz N. I., Filipska A. M., Dilay N. V. Biological indexes of quality of solutions for dialysis therapy. *Фармація XXI: тенденції та перспективи:* матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України (Харків, 13–16 вересня 2016 р.): у 2 т. Т.1 / МОЗ України, Національний фармацевтичний університет; ред.: В. П. Черних (голова) та ін.; уклад.: С. Ю. Данильченко та ін. Харків: НФаУ, 2016. С. 305.

18. Філіпська А., Гуцало А., Гудзь Н. Поширеність хронічної хвороби нирок і гемодіалізу в світі. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою*: зб. праць наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю з дня народження професора Р. М. Піняжка і 75-річчю з дня народження професора О. Л. Грома, м. Львів, 28–29 вересня 2018 р. Львів, 2018. С. 152–154.

19. Філіпська А. М., Гудзь Н. І. Технологічні дослідження кислотних гемодіалізних концентратів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р. Тернопіль, 2020. Р. 130–131.

АНОТАЦІЯ

Філіпська А. М. Опрацювання складу, технології та дослідження концентрованих розчинів для гемодіалізу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційну роботу присвячено теоретичному й експериментальному обґрунтуванню і розробленню раціонального складу, технології та дослідженням рідких кислотних концентратів для виготовлення гемодіалізних розчинів. У роботі запропоновано методологію досліджень із розробки кислотних концентратів для

гемодіалізу, яка складається з інформаційно-пошукового, технологічного, аналітичного й біологічного етапів. Запропоновано технологічну схему виробництва рідких кислотних концентратів з обґрунтуванням класів приміщень; наведено критичні точки технологічного процесу. Розроблено альтернативні методики порівняно з фармакопейними для кількісного визначення хлоридів, глюкози, оцтової та лимонної кислот у кислотних концентратах. Опрацьовано методику визначення мікробіологічної чистоти кислотних концентратів, уперше вивчено їхню консервувальну дію. Розроблено проєкти виробничої рецептури і МКЯ для організації виробництва глюкозовмісного кислотного концентрату з оцтовою кислотою. Технологію апробовано в умовах промислового виробництва ДП «Фарматрейд» (акт апробації від 1.06.2021).

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, кислотні концентрати для гемодіалізу, концентровані розчини для гемодіалізу, електролітний склад, гемодіаліз, фармацевтична технологія, методики контролю якості.

АННОТАЦИЯ

Филипская А. М. Разработка состава, технологии и исследования концентрированных растворов для гемодиализа. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 «Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация». – Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию и разработке рационального состава, технологии и исследованиям жидких кислотных концентратов для изготовления гемодиализных растворов. В работе предложена методология исследований по разработке кислотных концентратов для гемодиализа, которая состоит из информационно-поискового, технологического, аналитического и биологического этапов. Предложена технологическая схема производства жидких кислотных концентратов с обоснованием класса помещений; приведены критические точки технологического процесса. Разработаны альтернативные методики по сравнению с фармакопейными для количественного определения хлоридов, глюкозы, уксусной и лимонной кислот в кислотных концентратах. Разработана методика определения микробиологической чистоты кислотных концентратов, впервые изучено их консервирующее действие. Разработаны проекты производственной рецептуры и МКЯ для организации производства глюкозосодержащего кислотного концентрата с уксусной кислотой. Технология апробирована в условиях промышленного производства ДП «Фарматрейд» (акт апробации от 1.06.2021).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кислотные концентраты для гемодиализа, концентрированные растворы для гемодиализа, электролитный состав, гемодиализ, фармацевтическая технология, методики контроля качества.

SUMMARY

A. M. Filipska. Elaboration of the composition, technology and study of concentrated solutions for haemodialysis. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation submitted for obtaining the scientific degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences for specialization 15.00.01 "Technology of medicines, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy". – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is dedicated to the theoretical and experimental substantiation and development of the rational composition, technology and studies of liquid acid concentrates for the preparation of hydrocarbonate haemodialysis solutions. The methodology for the development of haemodialysis concentrates was proposed, which consists of the following stages: information retrieval phase, technological, analytical and biological ones. The proposed approach to the methodology of the haemodialysis concentrate development will partially solve organizational issues in manufacturing concentrates in Ukraine. The main purpose of the pharmaceutical development of liquid acid concentrates for haemodialysis was outlined: justification and working the composition and technology of concentrates, requirements for the organization of their manufacture in order to minimize the level of microbial contamination of concentrates. A systematic approach to the pharmaceutical development of haemodialysis concentrates was proposed firstly, which includes theoretical and experimental substantiation of their composition and technology, formulation of their target quality profile, standardization of concentrates using chemical, instrumental, technological and biological methods, justification of a technological scheme for the acid concentrate manufacture, and elaboration of the strategy for the concentrate manufacture taking into account ecological risks.

Five compositions of concentrates with acetic and citric acids, and with and without glucose were elaborated. Understanding and features of the composition and technological process of concentrates were outlined, taking into account the requirements for dialysis solutions, water quality and ecological manufacturing risks. The critical quality attributes and critical parameters of production of concentrates were indicated.

The information on the global prevalence of chronic kidney disease (CKD) and dialysis therapy was studied and generalized, which are the basis for the medical and biological justification of the development of pharmaceutical products for kidney replacement therapy.

The concentrations of active substances were justified: using acetic and citric acids as pH adjusters and active substances with buffer capacity, as well as glucose as an active substance for improving tolerance of haemodialysis by patients. At the experimental-technological stage it was established that there were special features related to the composition of concentrates and classes of manufacturing facilities: a preservative activity of the concentrates because of their low pH and high osmolarity. The quality indicators for concentrates and their acceptability criteria were justified. The stability regularities were observed for the following indicators: pH value, quantitative content of acetic acid and chlorides. According to pH, chloride and acetic acid contents, the stability of the concentrates was studied, as well as the reproducibility of analytical procedures for quantitative determination of chlorides and acetic acid.

On the basis of technological, analytical, and microbiological studies, the technology of pilot industrial and industrial batches of haemodialysis concentrates was described and justified. The critical points of the concentrates production were provided and justified. The approach to the development of the technology for acid concentrates was worked, especially cleanliness classes of manufacturing facilities for the containers preparations, filtering and packing of solutions. Concentrates for haemodialysis should be prepared in Class C rooms. The polymer containers should be filled in a Class A area with the surrounding space of Class C as this ensures a sufficiently low level of contamination by mechanical particles and microorganisms, the presence of which is critical to the end product quality. The scheme for the management of pharmaceutical wastes containing acid haemodialysis concentrates was provided. In addition, the requirements of different normative and technical documents for the production of water were summarized.

Such procedures were elaborated: the quantitative determination of chloride ions and acetic and citric acids, using the argentometric method and alkalimetric method, respectively, determining the actual osmolarity of concentrates, determination of microbiological quality and preservative action of acid concentrates. An alternative method for the determination of the effects of the tested haemodialysis solutions on vessels in chick embryos was proposed.

The new justified data, which we obtained, can resolve such a scientific and practical issue as working out of the composition, technology and standardization of haemodialysis concentrates in order to organize their manufacture.

The dissertation research fragments were introduced into the educational process and research work of the departments of pharmaceutical profile of higher education institutions and in practical activities of the pharmaceutical industry in Ukraine. The practical significance of the research results was confirmed by the letter of the company stipulating the inclusion of the research in their manufacture planning (letter № 209 від 1.06.2021). The results of this scientific research were tested on the technology of pilot industrial batches. The manufacturing formula and quality control methods for acid concentrates were tested in the industrial conditions by the pharmaceutical enterprise "Pharmatrade" (Drohobych).

Key words: chronic kidney disease, acid concentrates for haemodialysis, concentrated solutions for haemodialysis, electrolyte composition, haemodialysis, pharmaceutical technology, quality control methods.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГД – гемодіаліз
КУО – колонієутворювальна одиниця
ДФУ – Державна фармакопея України
ЛЗ – лікарський засіб
МКЯ – методики контролю якості
НЗТ – ниркова замісна терапія
ХХН – хронічна хвороба нирок

Підписано до друку 19.08.21
Формат 60х84/16. Папір офсетний.
Друк на різографі. Зам. №19/08-1
Ум. друк. арк. 0,9
Наклад 100 прим.

Видавництво “Галич-Прес”
Видавець ФОП Король І.В.
м. Львів, вул. Гнатюка, 17
Ел. пошта: lvivprint@ukr.net. Тел. 096-59-88-924
Свідоцтво ДК №5353 від 24.05.2017 р.