

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П. Л. Шупика**

ГУДЗЬ НАТАЛІЯ ІВАНІВНА

УДК 615.456:547.455.623:547.472.3].014.24:616-073.27

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ,
ТЕХНОЛОГІЇ І ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОЗОЛАКТАТНИХ РОЗЧИНІВ
ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Київ–2020

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор,
Заслужений працівник фармації України
КОРИТНЮК РАЇСА СЕРГІЇВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, професор кафедри фармацевтичної
технології і біофармації

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, доцент
ПОПОВИЧ ВАЛЕРІЙ ПАВЛОВИЧ,
ТОВ «Виробничо-торгівельна фірма «ЕКМІ»,
головний технолог

доктор фармацевтичних наук, професор
ГЛАДУХ ЄВГЕН ВОЛОДИМИРОВИЧ,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри технологій фармацевтичних препаратів

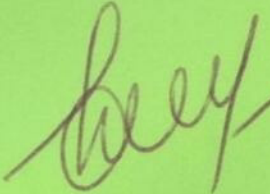
доктор фармацевтичних наук, професор
ГЛАДИШЕВ ВІТАЛІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ,
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри технології ліків

Захист відбудеться «15» серпня 2021 р. об 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий "24" листопада 2020 р.

Учений секретар спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор


А. О. Дроздова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Як зазначають деякі дослідники (І. О. Дудар, М. О. Колесник, Л. А. Пиріг, Ch. T. Chan, V. Jha, P. K.-T. Li, X. Yu) упродовж трьох останніх десятиріч в Україні, як і у світі, простежується зростання захворювань на нирки (хронічний пієлонефрит, інфекції сечовивідних шляхів і вторинні нефропатії, особливо ті, які зумовлені цукровим діабетом I й II типів), наслідком яких може бути хронічна хвороба нирок (ХХН).

ХХН є глобальною медичною та соціально-економічною проблемою, оскільки від 5 % до 10 % населення світу мають ознаки цієї хвороби, а за даними інших вчених – від 8 % до 13 %, від 1,5 % до 15,6 % і навіть 26 %, зокрема у Бангладеш (І. О. Дудар, М. М. Потяженко, О. С. Яковлева, Н. Bart, E. Ji). Особливої актуальності ця проблема набуває, зважаючи на стабільне (до 7 % щорічно) збільшення кількості хворих на ХХН V стадії, які потребують лікування методами ниркової замісної терапії (НЗТ): гемодіалізом (ГД), перитонеальним діалізом (ПД) і трансплантацією нирки (М. М. Потяженко, О. К. Толстанов, Ch. T. Chan, V. Kumar, P. K.-T. Li).

ПД є альтернативою ГД для лікування пацієнтів із ХХН V стадії (G. Kaug, Ch. T. Chan, P. K.-T. Li). Застосування ПД зростає завдяки численным перевагам порівняно з ГД, зокрема можливості для пацієнта виконати процедуру самостійно вдома, проведенню НЗТ у місці, де організація центру ГД недоцільна (X. Yu). У світі, як зауважують дослідники (P. K.-T. Li), використання ПД зростає щорічно на 8 %, водночас ГД – на 6-7 %. ПД, на думку науковців (R. Saxena), може забезпечити переваги у виживанні пацієнтів протягом перших 2-4 років лікування. За даними інших учених (О. К. Толстанов), ПД за діалізою адекватністю, смертністю і підтримкою рідинного балансу є рівноцінним ГД, принаймні в перші 4-5 років від початку використання.

Довготривале застосування слабокислих гіперосмолярних гіперглікемічних перитонеальних діалізних розчинів (ПДР) спричиняє слабковиражене хронічне запалення очеревини, внаслідок чого відбувається втрата нею мезотеліальних клітин. Поступово прогресує тканинний фіброз, що призводить до перитоніту, інкапсульованого склерозу й недостатності ультрафільтрації (УФ). Серед численних причин виникнення запального процесу очеревини розглядають низьке значення рН ПДР, високий вміст лактат-йонів і глюкози, продукти деградації глюкози (ПДГ) та інтегровану відповідь клітинно-цитокінового каскаду. Захист очеревини від довготривалої несприятливої дії глюкозовмісних ПДР є одним із чинників покращення результатів лікування методом ПД. З огляду на це, актуальною постає проблема підвищення біосумісності розчинів для ПД з очеревиною, що є важливим і актуальним як під час фармацевтичної розробки цих розчинів, так і під час їх виробництва й медичного застосування.

Опрацювання методології фармацевтичної розробки й нових складів ПДР, оптимізація наявних рецептур, розроблення технології та організація виробництва вітчизняних ПДР із підвищеним рівнем біосумісності відкривають можливості для ширшого використання ПД у вітчизняній нефрологічній практиці й значного поліпшення надання медичної допомоги методами НЗТ пацієнтам із ХХН V стадії в умовах недостатності гемодіалізних місць в Україні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом його комплексної науково-дослідної роботи (номери державної реєстрації 0111U010499 і 0116U004500, шифри тем ІН.10.06.0001.11 і ІН.10.06.0001.16 відповідно). Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні Вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького 21 лютого 2007 р. (протокол №1-ВР).

Частина досліджень виконано в Опольському університеті під час стажувань, зокрема в рамках гранту Міжнародного Вишеградського фонду (Польща, грант №51700107), а саме валідація методики визначення кількісного вмісту хлорид-йонів методом прямої аргентометрії, глюкози – йодометричним методом, лактат-йонів – методом високоефективної рідинної хроматографії, визначення ПДГ спектрофотометричним методом і методом Вінклера, дослідження стабільності ПДР тощо.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи полягає в теоретичному й експериментальному обґрунтуванні складу, методів стабілізації, технології глюкозовмісних ПДР із натрію лактатом та опрацюванні проєктів нормативно-технічної документації (НТД) на розроблені лікарські засоби (ЛЗ).

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- узагальнити дані джерел літератури стосовно аспектів розроблення складу й технології розчинів для ПД, фармацевтичних і медико-біологічних властивостей ПДР, впливу ПДР на життєздатність і біохімічні маркери клітин різних тканин *in vitro* й *ex vivo*;

- опрацювати методологію створення ПДР на основі системного підходу до фармацевтичної розробки, який використовує наявну наукову інформацію, планування експериментів, результати власних досліджень, управління знаннями про склад і технологію ПДР та ризиками для якості;

- проаналізувати склад зареєстрованих в Україні розчинів для ПД і провести теоретичні дослідження з фармацевтичної розробки ПДР (обґрунтувати їхній склад і технологію, опрацювати цільовий профіль якості, розробити алгоритм технологічного процесу);

- вивчити вплив фармацевтичних чинників на деградацію глюкози для пошуку оптимальних умов її стабільності в розчинах для ПД (рН, концентрація і природа стабілізаторів, режими термічної стерилізації, концентрація глюкози й натрію лактату, вид тари), а також визначити вплив буферної основи (натрію лактату й натрію гідрокарбонату) на величину рН глюкозовмісних розчинів;

- встановити закономірності розкладу й стабілізації глюкози в розчинах для ПД (як маркера стабільності системи) та на підставі літературних джерел і власних досліджень узагальнити дані стосовно деградації глюкози в розчинах для ПД;

- опрацювати методики контролю якості глюкозолактатних розчинів для ПД за допомогою хімічних, фізико-хімічних і біологічних методів аналізу;

- провести валідаційні дослідження альтернативних методик контролю якості ПДР: кількісного визначення хлорид-йонів аргентометричним методом із візуальною фіксацією точки кінця титрування, глюкози – йодометричним методом,

натрію лактату – методом вискоєфективної рідинної хроматографії, 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ) – спектрофотометричним методом в ультрафіолетовій ділянці спектра;

- визначити критичні точки й виявити головні потенційні ризики технологічного процесу ПДР;

- вивчити стабільність досліджуваних розчинів і розробити науково-обґрунтовану технологічну схему виробництва дослідно-промислових і промислових серій розчинів для ПД;

- провести *in vitro* дослідження цитотоксичності розроблених розчинів для ПД різними методиками з використанням клітин *Vero* і *HepG2* та простежити кореляції між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів;

- підготувати проекти НТД для досліджуваних розчинів і впровадити фрагменти роботи у фармацевтичне виробництво, а також науковий і навчальний процес закладів вищої освіти медико-фармацевтичного профілю.

Поставлені завдання вирішено шляхом виконання відповідних теоретичних досліджень, а також технологічних, аналітичних і біологічних експериментів.

Об'єкти дослідження: глюкозовмісні розчини для ПД із вмістом 1,5, 2,5 і 4,25 % глюкози моногідрату й 0, 10, 20, 35, 40 або 60 ммоль/л лактат-йонів і 25–35 ммоль/л гідрокарбонат-йонів.

Предмет дослідження: методологічні підходи до фармацевтичної розробки розчинів для ПД, фармацевтична розробка глюкозовмісних розчинів для ПД (теоретичне обґрунтування складу, методів стабілізації, технології та стандартизації) і технологічні, аналітичні й біологічні дослідження розроблених розчинів.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань застосовували органолептичні, технологічні, фізико-хімічні методи (потенціометричний; кріометричний і розрахунковий методи для визначення осмолярності й осмолярності розчинів; метод вискоєфективної рідинної хроматографії для кількісного визначення лактат-йонів; метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій ділянках спектра; метод атомно-абсорбційної спектрометрії (ААС) для кількісного визначення йонів кальцію; хімічні (аргентометричний метод для кількісного визначення хлоридів, йодометричний – визначення глюкози, комплексонометричний – визначення суми йонів кальцію і магнію), біологічні методи (стерильність і життєздатність клітин), статистичні й графічні методи досліджень, які дають змогу об'єктивно оцінити показники якості розроблених розчинів для ПД і контролювати критичні точки технологічного процесу.

Експериментальні дані опрацьовували за допомогою статистичних методів відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) з використанням прикладної комп'ютерної програми Microsoft Excel 7.0.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі розв'язано теоретичні й практичні проблеми фармацевтичної технології і нефрології, зокрема вирішено важливе й актуальне теоретичне завдання розроблення методологічних принципів, щоб оптимізувати експериментальні дослідження створення безпечних глюкозолактатних ПДР для лікування хворих на ХХН V стадії.

Уперше запропоновано системний підхід до фармацевтичної розробки глюкозолактатних ПДР, який, зокрема охоплює теоретичне й експериментальне обґрунтування складу, підбір оптимального значення рН, режиму стерилізації, стандартизацію ПДР із використанням хімічних, інструментальних, технологічних і біологічних методів; вивчення впливу фармацевтичних чинників на розклад і стабільність глюкози в глюкозоелектролітних розчинах; виявлення закономірностей розкладу глюкози й стабілізації глюкозолактатних розчинів; обґрунтування технологічної схеми виробництва ПДР.

Сформульовано класифікацію ПДР за природою і концентрацією осмотично активної речовини й буферної основи, показником рН, вмістом ПДГ, осмолярністю, рівнем УФ, концентрацією йонів натрію, калію, кальцію, магнію, кількістю камер у контейнері (одно-, дво-, трикамерні).

Уперше теоретично й експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію лабораторних, дослідно-промислових і промислових серій глюкозолактатних ПДР на підставі технологічних, фармако-технологічних, хімічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень; наведено критичні точки технологічного процесу.

Уперше розроблено й провалідовано альтернативні методики кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом з індикаторною фіксацією точки кінця титрування, глюкози – йодометричним методом, натрію лактату – методом високоефективної рідинної хроматографії, 5-ГМФ – методом прямої спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра. Запропоновано технологічну схему виробництва ПДР з урахуванням класу приміщень: приготування ПДР 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. Виявлено головні потенційні ризики в технологічному процесі ПДР, пов'язані зі стадіями «Приготування розчину», «Стерилізуюче фільтрування розчину», «Наповнення контейнерів розчином і закупорювання», «Стерилізація розчину в контейнерах», зберіганням і транспортуванням.

Уперше проведено дослідження життєздатності клітин лінії *Vero* і *HepG2* за допомогою тесту визначення швидкості метаболізму 3-(4,5-диметилтіазол-3-іл)-3,5-дифенілтетразоліуму броміду (МТТ), тесту поглинання клітинами нейтрального червоного (НЧ), тесту із сульфородаміном Б (СРБ), який виявляє здатність клітин до проліферації і синтезу білків. Проведено порівняння життєздатності клітин за наявності нерозведених і розведених досліджуваних розчинів для ПД, визначено кореляції між життєздатністю клітин і значенням рН, оптичною густиною розчинів за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, концентрацією глюкози й натрію лактату. Простежено кореляції між життєздатністю клітин, визначеною в різних тестах.

Удосконалено: підходи до фармацевтичної розробки стерильних ЛЗ, алгоритм технологічного процесу лабораторних серій ПДР; методики міжопераційного контролю, контролю якості ПДР і визначення життєздатності клітин тестами з МТТ і НЧ.

Набули подальшого розвитку: вивчення історичних етапів розробки, фармацевтичних і медико-біологічних особливостей ПДР, ідентифікація ризиків у технологічному процесі стерильних ЛЗ, розроблення й обґрунтування специфікацій на ПДР, валідація аналітичних методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) титриметричними методами, дослідження життєздатності *HerpG2* і *Vero* клітин із визначенням кореляцій між життєздатністю й показниками якості ПДР.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано фармацевтичну розробку ПДР, опрацьовано технологію лабораторних серій досліджуваних розчинів для ПД, запропоновано технологію дослідно-промислових і промислових серій та методики контролю технологічного процесу, вивчено стабільність досліджуваних ПДР, виявлено й описано головні ризики в технологічному процесі глюколактатних ПДР.

На препарати розроблено аналітичну й технологічну документацію. Результати наукових досліджень було апробовано на складі й технології дослідно-промислових і промислових серій глюколактатних розчинів для ПД у полімерних контейнерах. Розчини отримали дозвіл до медичного застосування та зареєстровані й перереєстровані в Україні за назвою Діавітек (реєстраційне посвідчення UA11876/01/01 від 25.11.2011, акт впровадження від 02.11.2012, реєстраційне посвідчення UA11876/01/01 від 15.02.2017).

Практичне значення підтверджено також інформаційним листом, який впроваджено в процес виробництва розчинів для ПД у полімерних контейнерах на підприємстві ТОВ «Юрія-фарм» (акт впровадження від 13.12.2019) та виробництво парентеральних розчинів у полімерних контейнерах на ДП «Фарматрейд» (м. Дрогобич); розроблені проекти методик контролю якості (МКЯ) і технологічної документації на досліджувані ЛЗ апробовано й затверджено на ДП «Фарматрейд» (акти впровадження від 06.11.2018 і 23.01.2020, лист ДП «Фарматрейд» № 281 від 28.10.2019).

Інформаційний лист також впроваджено в навчальний процес кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 03.09.2019), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 03.12.2019), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 24.12.2019).

Проведено комплекс науково-обґрунтованих досліджень, на підставі яких підготовлено рекомендації до національної частини монографії ДФУ на розчини для ПД щодо запровадження альтернативних методик кількісного визначення хлорид-йонів прямим аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом (акт впровадження від 22.05.2020).

Результати наукових досліджень висвітлено в трьох посібниках (два з грифом МОЗ України: лист МОН України № 1/11-11344.1 від 14.12.2010; протокол засідання Комісії з медицини науково-методичної ради з питань освіти МОНмолодьспорту України № 3 від 16.10.2012), матеріали яких використовують у навчальному процесі, про що свідчать акти впровадження кафедри фармацевтичної

технології ліків і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 19.09.2013), кафедри технології ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 05.11.2013), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 05.11.2013), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 06.11.2013), кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 13.11.2013), кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 20.11.2013).

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 03.03.2009), кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 30.08.2011), кафедри фармацевтичної технології ліків і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акти впровадження від 30.08.2013), кафедри фармації і кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акти впровадження від 05.11.2013 і 26.11.2015), кафедри факультетської терапії і кафедри фармацевтичних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (акти впровадження від 31.08.2017), кафедри аптечної і промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 13.09.2017), кафедри фармації і кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акти впровадження від 07.12.2009, 09.11.2015 і 31.05.2019), кафедри аналітичної та екологічної хімії Опольського університету (Республіка Польща) (акт впровадження від 02.07.2019), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 20.03.2019), кафедри клінічної фармації, кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, кафедри фармації ННІ ПО, кафедри фармакології з клінічною фармакологією ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (акти впровадження від 04.12.2009, 14.03.2014, 12.04.2019 і 15.04.2019), кафедри заводської технології ліків, кафедри аптечної технології ліків, кафедри промислової фармації, кафедри технології ліків, кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (акти впровадження від 03.09.2009, 18.04.2019, 25.04.2019, 26.04.2019).

За матеріалами дисертаційних досліджень було прочитано лекції та надано рекомендації для працівників фармацевтичної промисловості України (лист «Укрмедсерт» із програмою семінару від 25.01.2011, акт впровадження від 01.02.2011), керівників та інженерно-технічного персоналу Дослідного центру, Виробничої служби, Служби контролю якості та екології за темою «Практичні та теоретичні аспекти фармацевтичної розробки розчинів для ін'єкцій, інфузій, перитонеальних діалітичних розчинів» АТ «Галичфарм» (акт впровадження від 28.03.2011), 15.09.2016 прочитано лекцію майстер-класу в рамках VIII Національного

з'їзду фармацевтів України за темою «Основи фармацевтичної розробки розчинів для ін'єкцій, інфузій, перитонеального діалізу, концентратів для гемодіалізу» (програма з'їзду, сертифікат про участь).

Фрагменти досліджень було подано на лекціях, прочитаних студентам 5-го курсу й аспірантам фармацевтичного факультету Литовського університету наук про здоров'я під час стажування на кафедрі технології ліків і соціальної фармації (30.04–04.05.2019), на що вказує відповідний сертифікат.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Разом із науковим консультантом проф. Р. С. Коритнюк сформульовано тему й мету дослідження. Безпосередньо автором визначено завдання для досягнення мети та шляхи її реалізації; обґрунтовано методологію фармацевтичної розробки ПДР; визначено план технологічних, аналітичних і біологічних досліджень. Проведено пошук та аналіз літературних джерел за визначеним напрямом досліджень; виконано аналіз складу зареєстрованих ПДР в Україні; теоретично й експериментально обґрунтовано, розроблено склад і технологію лабораторних, а також дослідно-промислових серій ПДР; проведено технологічні експерименти щодо вивчення впливу значення рН, стабілізаторів, виду пакування, температури й режиму стерилізації на стабільність глюкозоелектролітних і глюкозолактатних розчинів; опрацьовано методики контролю технологічного процесу ПДР, складено протоколи й звіти з валідації аналітичних методик; проведено технологічні, фармако-технологічні, аналітичні й аналітичні валідаційні дослідження і науковий аналіз отриманих результатів; розроблено проекти МКЯ і технологічного регламенту на розроблені розчини; узагальнено й інтерпретовано результати експериментальних досліджень життєздатності клітин за наявності розроблених розчинів; науково обґрунтовано, розроблено й впроваджено в практику технологічні схеми виготовлення об'єктів дослідження в умовах промислового виробництва; проведено комплекс наукових досліджень, на підставі яких підготовлено рекомендації до національної частини монографії ДФУ на розчини для ПД щодо методик кількісного визначення хлорид-йонів і глюкози.

Дисертантка багаторазово брала участь в апробації технологічного процесу ПДР на ДП «Львівдіалік» ДАК «Укрмедпром» (м. Львів) і ДП «Фарматрейд» (м. Дрогобич).

Особистий внесок дисертантки зазначено в списку опублікованих праць зі співавторами (Р. С. Коритнюк, Т. А. Борисенко, Л. І. Вишневська, П. П. Вечорек, А. О. Дроздова, Л. Л. Давтян, Н. В. Ділай, Н. М. Дмитруха, І. В. Каплун, Т. Г. Калинюк, Л. І. Кобилінська, К. Коженювська, О. С. Лагутіна, Д. А. Леонт'єв, О. Б. Пиріг, В. В. Шматенко, А. М. Філіпська (Корецька) та інші). У дисертаційній роботі наведено положення, результати досліджень, розробки й рекомендації, які є результатом особистих досліджень дисертантки. Науковий консультант проф. Р. С. Коритнюк і співавтори наукових праць захистили такі дисертації: Коритнюк Р. С. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за темою «Исследование и разработка технологии кровезамещающих растворов полиионного состава с энергетическими субстратами». Харків, 1992; Білоус С. Б. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних

наук за темою «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології і дослідження лікарських засобів антимікробної дії на основі наноматеріалів». Львів, 2019; Борисенко Т. А. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за темою «Фармацевтична розробка полііонних глюкозомалатних розчинів для інфузійної терапії». Київ, 2010; Вишневська Л. І. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за темою «Наукове й експериментальне обґрунтування складу і технології настоек складних та їх стандартизація». Харків, 2009; Вєчорек П. П. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за темою «Membrany ciekle w wydzielaniu i zateżaniu aminokwasów i ich pochodnych (Liquid membranes in separation and preconcentration of amino acids and their analogues)». Вроцлав, 2001; Давтян Л. Л. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за темою «Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських засобів для лікування запальних захворювань пародонту». Київ, 2006; Ділай Н. В. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за темою «Оптимізація виробництва та контролю якості стерильних лікарських засобів за вмістом бактерійних ендотоксинів». Львів, 2016; Дмитруха Н. М. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за темою «Імунотоксична дія свинцю і кадмію як гігієнічна проблема (до патогенезу, діагностики та профілактики інтоксикацій важкими металами)». Київ, 2011; Дроздова А. О. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за темою «Науково-практичне обґрунтування складу та технології лікарських засобів антимікробної та сперміцидної дії для гінекології». Київ, 2017; Кобилінська Л. І. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Функціональні та метаболічні зміни кисневого гомеостазу в умовах адаптації до гіпоксії». Львів, 2002; Леонтєв Д. А. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за темою «Створення системи фармацевтичних стандартних зразків в Україні». Харків, 2016.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження виголошено й обговорено на науково-практичних конференціях, з'їздах, конгресах різного рівня: Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2007» (м. Запоріжжя, 2007), науково-практичній конференції «Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури» (м. Харків, 2007), V Львівсько-Люблінській конференції з експериментальної та клінічної біохімії (м. Львів, 2008), Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (м. Львів, 2008), II міжнародному конгресі з інфузійної терапії (м. Львів, 2012), міжнародному науковому конгресі «Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology» (м. Львів, 2015), III міжнародній науково-практичній конференції «Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології», присвяченій 10-річчю кафедри біотехнології Національного авіаційного університету та 175-річчю кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, 2015), 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), XIII і XVI

конгресах Світової федерації українських лікарських товариств (м. Львів, 2010; м. Київ, 2016), науково-практичних конференціях, які відбулися в рамках VI, VII і VIII з'їздів фармацевтів України (м. Харків, 2005, 2010, 2016), 19 міжнародному симпозіумі молодих хіміків (Мейнц, Німеччина, 2017), VIII міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 80-й річниці музею історії литовської медицини і фармації (м. Каунас, Литва, 2017), the RECOOP 13th Annual Scientific Conference «Bridges in Life Sciences» (м. Загреб, Хорватія, 2018), XII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (м. Харків, 2018), I, II, III, V, VI, VII науково-практичних конференціях із міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 2006, 2007, 2009, 2013, 2016, 2018), науково-практичних конференціях із міжнародною участю «Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою» (м. Львів, 2014, 2018), III міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних, алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (м. Харків, 2019), II і III міжнародних науково-практичних конференціях «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Сучасна фармакотерапія захворювань людини та вивчення клінічних ефектів нових лікарських засобів» (м. Харків, 2018, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна фармація: питання, виклики й очікування. Весна 2019» (м. Каунас, Литва, 2019), VI з'їзді Українського товариства клітинної біології з міжнародним представництвом (м. Яремче, 2019), IV і VIII міжнародних науково-практичних конференціях «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 2014, 2019), X Міжнародній фармацевтичній конференції «Наука і практика» (м. Каунас, Литва, 2019), науково-практичній дистанційній конференції з міжнародною участю, присвяченій 75-й річниці Університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (м. Івано-Франківськ, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 87 праць, зокрема 40 статей у наукових фахових журналах і збірниках наукових праць (14 з них одноосібні), з яких 7 публікацій у журналах, що цитуються в базі Scopus і Web of Science; 36 тез доповідей і матеріалів наукових конференцій; 7 статей в інших журналах і збірниках, а також видано 3 посібники й один інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 575 сторінках машинопису (обсяг основного тексту 305 сторінок); робота складається з вступу, 7 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Роботу ілюстровано 75 таблицями й 32 рисунками. Список використаних джерел містить 415 найменувань, з них 181 кирилицею та 234 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано вибір теми, сформульовано мету й основні завдання дисертаційної роботи, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено відомості про впровадження й апробацію результатів досліджень, а також описано структуру роботи.

Розділ 1 «Фармацевтичні, фармако-технологічні й медико-біологічні особливості розчинів для перитонеального діалізу». З'ясовано, що ХХН є глобальною соціально-економічною і медичною проблемою, адже одна десята населення планети має ознаки цієї хвороби. Простежено основні етапи розроблення розчинів для ПД в історичному плані. Охарактеризовано фармацевтичні аспекти розчинів для ПД, зокрема подано склад, встановлено взаємозв'язок електролітного складу цих розчинів із порушеннями гомеостазу, які виникають під час ХХН. Наведено дані стосовно взаємодії ЛЗ із пакувальним матеріалом, детально охарактеризовано полівінілхлорид (ПВХ) як пакувальний матеріал, зокрема з позиції безпеки для пацієнтів. Описано медико-біологічні аспекти розчинів для ПД, передусім наведено можливі причини їхньої біонесумісності з очеревиною. З'ясовано визначальну роль фармацевтичних чинників у біосумісності розчинів з очеревиною (значення рН, концентрація глюкози, вміст ПДГ, температура зберігання тощо). Наведено ризики небезпеки ПДР для пацієнтів. Обґрунтовано доцільність розроблення вітчизняних розчинів для ПД, що дає змогу здешевити вартість проведення НЗТ в Україні.

Розділ 2 «Обґрунтування методології, об'єктів і методів дослідження». Уперше на підставі системного підходу до фармацевтичної розробки опрацьовано й обґрунтовано методологію створення розчинів для ПД, яка базується на вивченні особливостей ПД і ПДР через теоретичне й експериментальне обґрунтування розробки їхнього складу, формулювання цільового профілю якості, вивчення впливу фармацевтичних чинників на стабільність, розроблення процесно-аналітичної технології виробництва розчинів, опрацювання та валідацію методик контролю якості й проведення біологічних досліджень тощо (табл. 1).

Таблиця 1

Методологія основних досліджень створення ПДР

Етап	Проведені роботи	Отримані результати
1	2	3
I. Інформаційно-пошуковий	1. Вивчення особливостей ПД. 2. Визначення характеристик складу й технологічного процесу ПДР	Визначено рівень ризику ПДР для пацієнта. Встановлено класи чистоти приміщень для технологічного процесу ПДР. Обрано АФІ й обґрунтовано специфікації на ці АФІ. Опрацьовано методологію створення ПДР
II. Теоретичне обґрунтування складу й технології	1. Проведення аналізу складу зареєстрованих в Україні розчинів для ПД. 2. Розроблення складу: 2.1) вибір і обґрунтування діючих речовин і їх ефективної концентрації; 2.2) підбір стабілізаторів і їх концентрації. 3. Формулювання цільового профілю якості ПДР: 3.1) визначення основних показників якості; 3.2) окреслення критеріїв прийнятності показників якості. 4. Опрацювання блок-схеми технології лабораторних серій	Визначено концентрації діючих речовин. Запропоновано стабілізатори для експериментальних досліджень. Розроблено специфікацію з відповідним обґрунтуванням. Опрацьовано алгоритм і блок-схему технології лабораторних серій

Кінець таблиці 1

1	2	3
III. Експериментально-технологічний	<p>1. Вивчення порядку розчинення компонентів</p> <p>2. Обґрунтування кількості допоміжних речовин на підставі проведених фізико-хімічних і технологічних досліджень.</p> <p>3. Вивчення впливу фармацевтичних чинників на стабільність розчинів лабораторних серій (рН і оптична густина за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання), а саме:</p> <p>3.1) рН до стерилізації;</p> <p>3.2) концентрації глюкози й натрію лактату;</p> <p>3.3) режиму стерилізації.</p> <p>4. Розроблення технології виробництва дослідно-промислових і промислових серій на підставі даних лабораторних серій.</p> <p>5. Опрацювання складу глюкозогідрокарбонатних розчинів</p>	<p>Визначено порядок розчинення компонентів і кількість хлористоводневої кислоти для стабілізації розчину. Вивчено вплив рН розчину до стерилізації, концентрації глюкози й натрію лактату, режиму стерилізації на фізико-хімічні й біологічні показники ПДР (рН, оптична густина розчину за довжини хвилі 228–230 нм і максимуму поглинання, стерильність). Розроблено технологічний процес виробництва дослідно-промислових і промислових серій із зазначенням критичних точок технологічного процесу. Опрацьовано технологічну документацію на досліджувані ПДР. Вивчено вплив фармацевтичних чинників на характеристики глюкозогідрокарбонатних розчинів</p>
IV. Експериментально-аналітичний	<p>1. Розроблення альтернативних методик аналізу.</p> <p>2. Валідація методик контролю якості.</p> <p>3. Вибіркові дослідження стабільності препаратів у процесі зберігання для визначення термінів придатності</p>	<p>Розроблено методики аналізу. Визначено валідаційні характеристики методик. Узагальнено результати вивчення поведінки ПДР у процесі зберігання</p>
V. Біологічні дослідження	<p>1. Проведення біологічних досліджень препаратів:</p> <p>1.1) розроблення методики визначення стерильності зразків;</p> <p>1.2) опрацювання методики визначення життєздатності клітин.</p> <p>2. Визначення кореляцій життєздатності клітин і показників якості ПДР (рН, оптична густина за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання, концентрація натрію лактату й глюкози)</p>	<p>Розроблено методику визначення стерильності досліджуваних зразків. Вивчено життєздатність клітин. Визначено кореляції життєздатності клітин і показників якості досліджуваних ПДР. Розроблено проект МКЯ</p>
VI. Трансфер технології лабораторних серій у технологію дослідно-промислових і промислових серій	<p>1. Апробація методик контролю якості в промислових умовах.</p> <p>2. Апробація технології в промислових умовах</p>	<p>Рішення про запровадження ПДР у виробництво. Рішення про внесення розроблених альтернативних методик до національної частини монографії ДФУ на розчини для ПД</p>

Методологію спрямовано на фармацевтичну розробку розчинів для ПД з одночасним розширенням знань про їхні функціональні характеристики й параметри технологічного процесу. В основу розроблення складу й технології покладено принцип максимально можливого збереження рН простерилізованого розчину в межах від 5,4 до 5,7 і мінімально можливого вмісту ПДГ після стерилізації з одночасним збереженням стерильності готового лікарського засобу (ГЛЗ) для запобігання розвитку запального процесу очеревини.

Для виготовлення розчинів для ПД використано натрію хлорид, кальцію хлорид гексагідрат, магнію хлорид гексагідрат, натрію лактат, глюкози моногідрат і натрію гідрокарбонат. Обґрунтовано специфікаційні показники якості АФІ, які використовують у виробництві розчинів для ПД. Основними показниками якості цих АФІ є опис, розчинність, ідентифікація, питома оптичне обертання для оптично активних сполук, прозорість розчину, ступінь забарвлення розчину, рН, супровідні домішки, зокрема неорганічні аніони і катіони, арсен, барій, алюміній, калій, важкі метали, залізо, втрата в масі при висушуванні, сульфатна зола, кількісне визначення, мікробіологічна чистота, пірогени, вміст алюмінію.

Наведено альтернативні методики контролю якості ПДР, які використовують у процесі розроблення ПДР, міжопераційному контролі й контролі якості готової продукції, зокрема методику для контролю кількісного вмісту катіонів кальцію методом ААС, методику для кількісного визначення суми хлорид-йонів прямим аргентометричним методом, методику комплексонометричного титрування для визначення суми йонів кальцію і магнію, методику кількісного визначення глюкози йодометричним методом, методику кількісного визначення натрію лактату методом високоефективної рідинної хроматографії, методику визначення осмолярності розчинів кріоскопічним методом, методику визначення стерильності простерилізованого продукту. Описано підхід до валідації аналітичних методик із наведенням валідаційних характеристик і критеріїв прийнятності: лінійність, прецизійність, правильність, робастність і діапазон застосування методики. Лінійність методики оцінювали за коефіцієнтом кореляції, залишковим стандартним відхиленням, вільним членом і кутовим коефіцієнтом для розрахованої регресійної прямої. Прецизійність методики досліджували на рівні збіжності й внутрішньолабораторної прецизійності за допомогою оцінки стандартного відхилення (SD) і відносного стандартного відхилення (RSD), а також одnobічного довірчого інтервалу. Правильність оцінювали за критерієм статистичної і практичної незначущості.

Для вивчення життєздатності клітин *Vero* й *HepG2* за наявності досліджуваних ПДР використано тести з МТТ, НЧ і СРБ.

Розділ 3 «Теоретичне обґрунтування фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу». Статистичні дані свідчать про щорічне збільшення в Україні кількості хворих на ХХН, а також хворих, яких лікують ПД. Доведено, що ПД є альтернативою ГД, насамперед як менш вартісний метод НЗТ за умови виробництва розчинів у країні їх використання.

ПДР за своїм електролітним складом подібні до плазми крові й містять глюкозу або іншу речовину, що має осмотичні властивості для забезпечення УФ, і речовини з буферними властивостями (натрію лактат й натрію гідрокарбонат) для корекції метаболічного ацидозу.

В Україні на 5 квітня 2015 року було зареєстровано чотирнадцять ПДР зі співвідношенням йонів кальцію та магнію 1,75:0,25; 1,25:0,25; 1,22:0,74; 1,75:0,50 (у ммоль/л) і з різним вмістом глюкози, з них три розчини вітчизняного виробництва. На 24 січня 2020 року в Україні було зареєстровано сімнадцять розчинів для ПД, а на 6 квітня 2020 року вже 20 розчинів, з них шість розчинів виробництва «Юрія-фарм» (Діавітек ПД 4,25 %, Діавітек ПД 2,5 %, Діавітек ПД 1,5 %, Діавітек ПД4 1,36 %, Діавітек ПД4 2,27 %, Діавітек ПД4 3,86 %), п'ять розчинів виробництва «Бакстер Хелскеа С.А.» (Ірландія) за назвами Екстраніл, Нутриніл ПД4 з 1,1 % вмістом амінокислот і Діаніл ПД4 з вмістом глюкози 3,86 % м/об/38,6 мг/мл, Діаніл ПД4 з вмістом глюкози 2,27 % м/об/22,7 мг/мл і Діаніл ПД 4 з вмістом глюкози 1,36% м/об/13,6 мг/мл та дев'ять розчинів виробника «Фрезеніус Медикал Кеа Дойчланд ГмбХ» (Баланс 4,25 % глюкози 1,75 ммоль/л кальцію, Баланс 2,3 % глюкози 1,75 ммоль/л кальцію, Баланс 1,5 % глюкози 1,75 ммоль/л кальцію, Баланс 1,5 % глюкози 1,25 ммоль/л кальцію, Баланс 2,3 % глюкози 1,25 ммоль/л кальцію, Баланс 4,25 % глюкози 1,25 ммоль/л кальцію, КАПД/ДПКА 2, КАПД/ДПКА 3, КАПД/ДПКА 4). З'ясовано, що для зареєстрованих ПДР співвідношення йонів кальцію, магнію і лактат-йонів (у ммоль/л) є такі: 1,75:0,5:35, 1,25:0,5:35, 1,75:0,25:40, 1,25:0,25:40.

Опрацьовано уніфіковану класифікацію ПДР, яку можна використовувати для опису цих розчинів під час фармацевтичної розробки, характеристики розчинів в інструкціях для медичного застосування, різноманітних настановах із використання розчинів для ПД, у процесі формування назв розчинів для ПД, написання публікацій, заповнення реєстраційних документів у форматі загального технічного документа тощо.

На підставі бібліосемантичного аналізу, розробленого методологічного підходу й власних експериментальних досліджень запропоновано склад ПДР і схему фармацевтичної розробки, описано особливості технологічного процесу цих розчинів, обґрунтовано показники якості та критерії їх прийнятності для ПДР (опис, ідентифікація, прозорість, ступінь забарвлення, значення рН, об'єм, що витягається, стерильність, бактеріальні ендотоксини або пірогени, вміст алюмінію та 5-гідроксиметилфурфуролу, механічні включення, кількісний вміст компонентів, осмолярність тощо).

Розділ 4 «Вивчення впливу технологічних чинників на стабільність перитонеальних діалізних розчинів і дослідження закономірностей деградації глюкози». Склад розчинів лабораторних серій для виконаних технологічних і аналітичних досліджень наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Склад досліджуваних лабораторних серій розчинів для ПД

№	Номер лабораторної серії	Концентрація йонів, ммоль/л					Концентрація глюкози моногідрату, г/л	Режим стерилізації	Вид упакування
		Na ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	Лактат-йони			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	11205	132	1,25	0,25	95	40	15,0	Режим 1	Скляні контейнери
2	10407	150	1,75	0,25	94	60	27,5	Те саме	Те саме
3	20407	150	1,75	0,25	94	60	44,0	»	»

Кінець таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4	10408	102	1,25	0,25	95	10	42,5	»	»
5	20408	112	1,25	0,25	95	20	42,5	»	»
6	30508	92	1,25	0,25	95	0	15,0	»	»
7	40508	112	1,25	0,25	95	20	42,5	»	»
8	51008	92	1,25	0,25	95	0	15,0	»	»
9	61008	92	1,25	0,25	95	0	42,5	»	»
10	10112	134	1,75	0,5	103,5	35	25,0	Режим 2	»
11	10413	132	1,25	0,25	95	40	15,0	Те саме	»
12	20413	132	1,25	0,25	95	40	42,5	»	»
13	30513	132	1,25	0,25	95	40	15,0	»	»
14	40513	132	1,25	0,25	95	40	42,5	»	»
15	10415	132	1,25	0,25	100	35	15,0	»	»
16	20415	132	1,25	0,25	100	35	25,0	»	»
17	30415	132	1,25	0,25	100	35	42,5	»	»
18	21116	132	1,25	0,25	95	40	42,5	»	ПВХ контейнери
19	10117	132	1,25	0,25	95	40	25,0	»	Те саме
20	10518	132	1,25	0,25	95	40	25,0	»	Скляні контейнери
21	20518	132	1,25	0,25	95	40	25,0	»	ПВХ контейнери

Примітка. Режим 1 – стерилізація насиченою парою за температури $(111 \pm 1) ^\circ\text{C}$ протягом 45 хв, режим 2 – стерилізація за температури $(122 \pm 1) ^\circ\text{C}$ протягом 15 хв.

У технологічних дослідженнях використовували такі режими стерилізації: автоклавування за температури $(111 \pm 1) ^\circ\text{C}$ протягом 45 хв (режим 1) і $(122 \pm 1) ^\circ\text{C}$ протягом 15 хв (режим 2). Відповідно до літературних даних час стерилізації за температури $121 ^\circ\text{C}$ коливається в широких межах (від 15 хв до 80 хв). Тривалий час стерилізації, на нашу думку, може пояснювати нижчі значення рН (близько 5,2) простерилізованих розчинів і підвищений вміст ПДГ.

Визначено закономірності залежності кількості й концентрації стабілізаторів для виготовлення глюкозовмісних ПДР від значення рН, концентрації глюкози й натрію лактату, а також режиму стерилізації. Для корекції показника рН лактатовмісних розчинів від 6,65 до 5,00 необхідно додавати до 1,85 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти на 1 л розчину. Концентрація глюкози в розчині не впливає на необхідну кількість хлористоводневої кислоти.

Термічна стерилізація розчинів призводить до зменшення значення рН у більшості лабораторних серій. Зміна рН розчинів після стерилізації залежить від значення рН розчину до стерилізації, концентрації глюкози моногідрату й натрію лактату, а також режиму стерилізації (табл. 3).

Найбільша зміна значення рН розчинів (0,62–1,33) простежувалася при значеннях рН до стерилізації в діапазоні від 6,01 до 6,65, за винятком серії 10413. Для розчинів із вмістом глюкози моногідрату 1,5 і 2,5 % та 4,25 % зміна рН була у межах похибки вимірів ($\pm 0,05$ од. рН) при рН до стерилізації в інтервалі від 5,00 до 5,40 та від 5,00 до 5,25 відповідно. У всіх лактатовмісних розчинах зі зростанням рН до стерилізації від 4,10 до 7,10 відбувається збільшення зміни рН після стерилізації від 0 до 1,73.

Показники рН досліджуваних розчинів до і після стерилізації

Діапазон рН до стерилізації	Концентрація лактат-іонів (ммоль/л), глюкози моногідрату (%), номер серії													
	0; 1,5 30508	0; 1,5 51008	0; 4,25 61008	10; 4,25 10408	20; 4,25 20408	20; 4,25 40508	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 після стерилізації/ΔрН														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
8,10	4,60/3,50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
7,10–7,35	—	4,77/2,57	4,08/3,21	—	—	5,38/1,73	—	—	—	—	—	—	—	
6,40–6,65	—	—	—	5,22/1,20	5,41/1,03	---	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	
6,01–6,30	4,59/1,44	—	—	5,22/0,93	5,37/0,80	5,38/0,89	5,58/0,67	6,20/0,01	5,50/0,62	5,57/0,64	5,36/0,84	6,02/0,26 5,86/0,31	5,71/0,58	
5,90–6,00	—	—	—	5,21/0,72	5,35/0,56	—	5,53/0,37	—	—	—	—	—	5,62/0,28	
5,76–5,89	—	4,46/1,38	3,85/2,02	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
5,60–5,75	—	—	—	5,20/0,45	5,31/0,33	—	5,44/0,17	5,73/-0,03	5,43/0,30	5,50/0,22	5,31/0,37	5,66/0,08	5,50/0,10	
5,41–5,59	4,58/0,90	—	—	—	—	5,29/0,26	—	5,44/-0,02	5,30/0,12	—	5,25/0,18	—	—	
5,26–5,40	—	—	—	5,16/0,18	5,21/0,14	—	5,27/0,06	—	—	5,35/0,05	—	5,33/0,02	5,31/-0,04	
5,00–5,25	—	—	3,80/1,26	5,06/0,02	5,02/0,01	5,02/0,03	5,11/0,01	5,23/0	5,24/0	5,17/0,03	5,15/0,05	—	5,08/-0,02	
4,61–4,99	—	4,35/0,62	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4,30–4,60	—	4,25/0,13	3,85/0,52	—	—	4,59/-0,02	—	—	—	—	—	—	—	
3,80–4,10	4,04/0,05	3,90/0,03	3,65/0,18	—	—	4,11/-0,02	—	—	—	—	—	—	—	
2,90–3,00	2,95/- 0,01	2,94/0,02	2,86/0,04	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2,40–2,50	—	2,43/0,02	2,39/0,04	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2,00–2,10	2,03/0	2,04/0,02	1,98/0,05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Примітка. 1. Зміну рН (Δ) розчину розглядаємо як різницю значень рН до і після стерилізації. 2. Серію стерилізували за двох режимів. 3. Сірим кольором виділено запропонований діапазон рН (5,60–6,00) до стерилізації

Кінець таблиці 3

Діапазон рН до стерилізації	Концентрація лактат-йонів (ммоль/л), глюкози моногідрату (%), номер серії			
	40; 4,25 21116	40; 2,5 10518a ²	40; 2,5 10518б ²	40; 2,5 20518
	рН після стерилізації/ Δ рН ¹			
1	15	16	17	18
8,10	—	—	—	—
7,10–7,30	—	—	—	—
6,40–6,65	5,63/0,84	—	—	—
6,01–6,30	—	—	—	—
5,90–6,00	5,58/0,33	5,56/0,40	5,42/0,54	—
5,76–5,89	—	—	—	5,69/0,10
5,60–5,75	—	5,48/0,20	5,37/0,31	5,59/0,06
5,41–5,59	5,46/0,13 5,35/0,06	5,44/0,08	5,34/0,18	5,46/-0,02
5,26–5,40	—	—	—	—
5,00–5,25	5,12/0,02	—	—	—
4,61–4,99	—	—	—	—
4,40–4,60	—	—	—	—
3,80–4,10	—	—	—	—
2,90–3,00	—	—	—	—
2,40–2,50	—	—	—	—
2,00–2,10	—	—	—	—

Результати технологічних досліджень засвідчують посилення буферних властивостей глюкозолактатних розчинів зі збільшенням концентрації натрію лактату й зменшенням значення рН до стерилізації. За однакових режимів стерилізації, концентрації глюкози й значень рН до стерилізації простежується зменшення різниці рН розчину після стерилізації під час переходу від розчину з вмістом лактат-йонів 10 ммоль/л до розчину з вмістом 60 ммоль/л. Зміни показника рН після стерилізації не простежувалося в розчинах без натрію лактату з рН до стерилізації в діапазоні 2,0–2,9 і 2,03–4,10 відповідно для концентрації глюкози моногідрату 4,25 % і 1,5 %. У цих розчинах зі зростанням значення показника рН від 3,0 до 8,1 збільшується зміна рН після стерилізації від 0 до 3,50.

У процесі вивчення спектральних характеристик глюкозовмісних розчинів для ПД виявлено низку закономірностей. Оптична густина простерилізованих розчинів за довжини хвилі 228–230 нм залежить від значення рН, концентрації глюкози моногідрату, натрію лактату й режиму стерилізації. Встановлено, що чим нижча концентрація натрію лактату, тим менша оптична густина розчинів за довжини хвилі 228–230 нм.

Експериментальні дослідження виявили, що до стерилізації смуга поглинання глюкозолактатних ПДР у діапазоні довжин хвиль 218–500 нм майже відсутня, що можна пояснити відсутністю хромофорів у молекулі глюкози й натрію лактату. Після стерилізації глюкозолактатних ПДР у спектрах простежували широку смугу

поглинання, максимум якої міститься в діапазоні довжин хвиль від 272 нм до 285 нм, що свідчить про утворення ПДГ зі спряженими подвійними зв'язками в молекулі. Положення максимуму поглинання простерилізованих розчинів залежить від їхнього значення рН до стерилізації: чим нижче значення рН до стерилізації, тим більше максимум поглинання простерилізованого розчину зміщений вправо (батохромний зсув). У більшості лабораторних серій зі збільшенням рН від 5,00 до 6,65 значення оптичної густини в максимумі поглинання в діапазоні довжин хвиль від 272 нм до 283 нм має найменші значення при рН від 5,30 до 6,00. Зважаючи на отримані експериментальні дані про зміну рН і оптичної густини розчинів після стерилізації, а також літературні дані щодо негативного впливу кислих розчинів на очеревину, можна зробити висновок, що оптимальним значенням рН розчинів до стерилізації з вмістом натрію лактату 35 і 40 ммоль/л є діапазон від 5,60 до 6,00, що дає можливість за відповідного режиму стерилізації отримати простерилізовані розчини з показником рН від 5,40 до 5,70.

Після стерилізації глюкозовмісних розчинів без натрію лактату (серії 30508, 51008 і 61008 як кислотна складова двокамерних контейнерів) у спектрі поглинання в ультрафіолетовій ділянці спостерігали дві смуги поглинання: першу смугу поглинання з характерним максимумом у діапазоні довжин хвиль від 226 нм до 231 нм і другу смугу з максимумом поглинання від 281,5 нм до 285 нм. Під час одночасної стерилізації лабораторних серій 51008 і 61008 в одному автоклаві прослідковували вплив концентрації глюкози на значення оптичної густини простерилізованого розчину за довжини хвилі першого й другого максимумів: чим більша концентрація глюкози, тим вищі значення оптичної густини в максимумах поглинання й більша зміна рН розчину після стерилізації.

Лабораторні серії 30508, 51008 і 61008 використовували для вивчення порівняльного впливу натрію гідрокарбонату як буферної основи порівняно з натрію лактатом. Показник рН глюкозогідрокарбонатного розчину залежить від рН глюкозоелектролітного розчину до і після стерилізації, а також кількості доданого 1 М розчину натрію гідрокарбонату. Однак, тільки значення рН 2,0 до стерилізації дає можливість отримати глюкозогідрокарбонатні розчини з концентрацією натрію гідрокарбонату від 25 до 35 ммоль/л зі значенням рН утвореної суміші 6,76–8,00.

Виявлено вплив таких технологічних чинників як час нагрівання й охолодження автоклава на деградацію глюкози в глюкозоелектролітних розчинах: чим довший час нагрівання автоклава до досягнення температури стерилізації і повільніше охолодження після стерилізації, тим більше значення оптичної густини простерилізованих розчинів при 228–230 нм і в максимумі поглинання за кожного значення рН розчину до стерилізації, а також більша різниця рН після стерилізації (на прикладі лабораторних серій 10413, 20413, 30513 і 40513; 10415, 20415 і 30415).

Результати вибіркового дослідження стабільності засвідчують, що у більшості лабораторних серій упродовж зберігання простежували суттєве зменшення оптичної густини при 228–230 нм, що свідчить про зменшення вмісту 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ену (3,4-ДГЕ), з наступним поступовим незначним збільшенням оптичної густини при 228–230 нм. Протягом зберігання в одних серіях відбувається зростання оптичної густини в максимумі поглинання, що вказує на

збільшення вмісту 5-ГМФ, а в інших серіях відбувається її зменшення, що свідчить про зниження вмісту 5-ГМФ внаслідок його деградації. Проведені дослідження стабільності за показниками «рН», «Оптична густина розчинів за довжини хвилі 228 нм і в максимумі поглинання», «Хлориди» і «Глюкоза» свідчать про стабільність досліджуваних ПДР протягом 2 років у ПВХ контейнерах і протягом 4 років у скляних контейнерах, а також про внутрішньолабораторну прецизійність і відтворюваність аналітичних методик кількісного визначення хлоридів аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом із візуальною фіксацією точки кінця титрування. Відмінність у термінах придатності спричинена, зокрема, випаровуванням води з розчинів, які упаковані у ПВХ контейнери.

На підставі літературних даних і власних досліджень запропоновано схему перетворень ПДГ у розчинах для ПД, яка демонструє, що процеси деградації глюкози відбуваються під час теплової стерилізації і зберігання досліджуваних розчинів для ПД. Ці хімічні процеси необхідно брати до уваги, визначаючи якість ПДР після стерилізації та під час зберігання, а також для розробки технологічного процесу й управління ризиками (рис. 1).

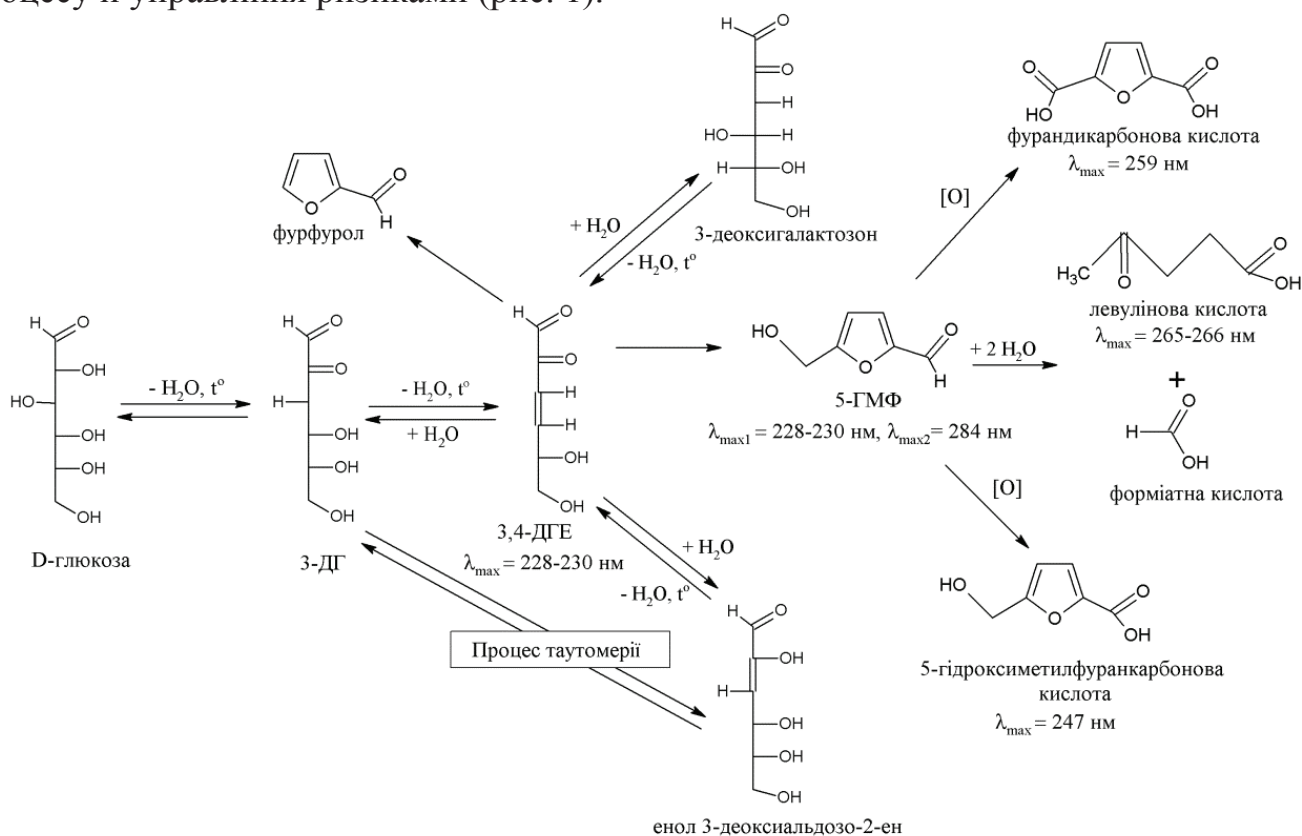


Рис. 1. Схема утворення й перетворень ПДГ в розчинах для ПД

Розділ 5 «Розробка методик міжопераційного контролю виробництва перитонеальних діалітичних розчинів». Опрацьовано альтернативну реакцію ідентифікації йонів кальцію (утворення осаду кальцію оксалату) для ПДР з концентрацією 1,75 ммоль/л йонів кальцію: об'єм розчину до і після упарювання, час утворення осаду. Йони магнію не заважають ідентифікації кальцію, тому що вони не осаджуються за наявності амонію оксалату, що було доведено

експериментальними валідаційними дослідженнями. Запропоновано альтернативну реакцію ідентифікації йонів магнію за допомогою магнезону.

Вивчено спектральні характеристики 5-ГМФ як маркера деградації глюкози. Розчини 5-ГМФ мають два максимуми поглинання за довжин хвиль 229–230 нм і 284 нм. Для оцінки прецизійності й правильності аналітичної методики було використано такі значення молярного показника поглинання 5-ГМФ за довжини хвилі 283–284 нм: 1) 16830 моль⁻¹×л×см⁻¹ (фармакопея США); 2) 17000 моль⁻¹×л×см⁻¹ (P. Kjellstrand і співавт. 2001, 2004); 3) 22700 моль⁻¹×л×см⁻¹ (J. Zhang і співавт., 2013). Визначено молярні коефіцієнти поглинання 5-ГМФ, які становили 3007 моль⁻¹×л×см⁻¹ та 16070 моль⁻¹×л×см⁻¹ відповідно за довжини хвилі 229–230 нм і 284 нм, як середнє двох експериментів, проведених у проміжку 5 місяців (табл. 4, рис. 2).

Таблиця 4

Спектральні характеристики 5-ГМФ

Концентрація 5-ГМФ, мг/л	Довжина хвилі в максимумі поглинання, λ_{\max} , нм	Оптична густина в максимумі поглинання (A)	Співвідношення в максимумах поглинання $A_{\lambda_1}:A_{\lambda_2}$	Знайдені величини ϵ за довжини хвилі		Знайдено/введено за молярного показника поглинання, %		
				λ_2 229 нм	λ_1 284 нм	16830	17000	22700
1,97	$\lambda_1=284,2$ $\lambda_2=228,0$	0,252 0,050	5,04	3198	16118	95,77	94,81	71,00
3,94	$\lambda_1=283,8$ $\lambda_2=229,4$	0,504 0,091	5,54	2910	16118	95,77	94,81	71,00
5,91	$\lambda_1=283,8$ $\lambda_2=229,4$	0,751 0,133	5,65	2836	16011	95,13	94,18	70,53
7,88	$\lambda_1=284,0$ $\lambda_2=229,0$	0,991 0,179	5,54	2862	15846	94,15	93,21	69,81
9,85	$\lambda_1=284,0$ $\lambda_2=229,2$	1,237 0,225	5,50	2878	15824	94,02	93,08	69,71
Середнє \pm SD	$\lambda_1=284,0\pm 0,2$ $\lambda_2=229,0\pm 0,6$	–	$5,45 \pm 0,24$	2937 ± 149	15983 ± 143	$94,97 \pm 0,85$	$94,02 \pm 0,84$	$70,41 \pm 0,62$
Середнє \pm RSD	–	–	–	$(2937 \pm 5,1) \%$	$(15983 \pm 0,89) \%$	$(94,97 \pm 0,90) \%$	$(94,02 \pm 0,89) \%$	$(70,41 \pm 0,88) \%$
Середнє двох експериментів \pm SD	$\lambda_1=284,0\pm 0,2$ $\lambda_2=229,4\pm 0,6$	–	$5,37 \pm 0,11$	3007 ± 98	16070 ± 122	$(95,48 \pm 0,72) \%$	$(94,53 \pm 0,72) \%$	$(70,81 \pm 0,51) \%$

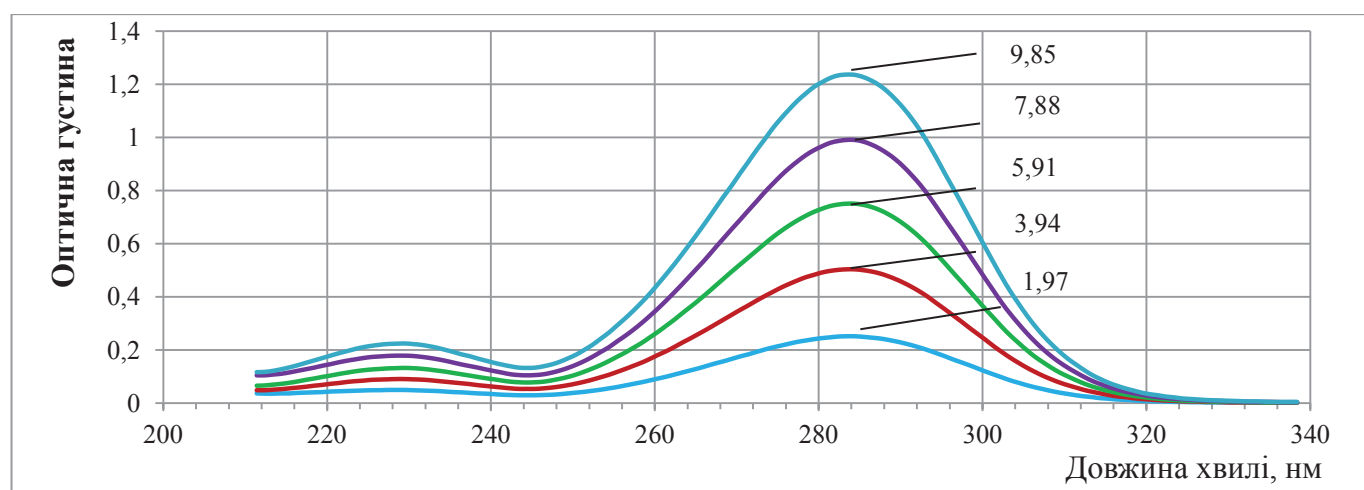


Рис. 2. Спектри розчинів 5-ГМФ в концентраціях 1,97, 3,94, 5,91, 7,88 і 9,85 мг/л

Для співвідношення «знайдено/введено» отримано прийнятні результати щодо вимог ДФУ до методів кількісного визначення домішок, якщо використовувати значення молярного коефіцієнта поглинання 5-ГМФ, зазначене у фармакопеї США ($16830 \text{ моль}^{-1} \times \text{л} \times \text{см}^{-1}$ при 283 нм). Виявлено дуже сильну залежність між оптичною густиною розчинів і концентрацією 5-ГМФ в діапазоні концентрацій 1,97–9,85 мг/л. Розроблений прямий спектрофотометричний метод можна застосовувати для визначення 5-ГМФ, за умови підтвердження специфічності аналітичної методики визначення 5-ГМФ для кожного складу простерилізованого ЛЗ, що містить глюкозу.

Розроблено альтернативні методики визначення кількісного вмісту хлорид-йонів за допомогою одного титранту з візуальною фіксацією точки кінця титрування й потенціометрично. У процесі визначення кількісного вмісту хлорид-йонів прямим аргентометричним методом було виявлено такі закономірності: додавання 1 М розчину хлористоводневої кислоти впливає на значення рН розчину та в межах повної невизначеності аналізу 1,6 % на вміст хлорид-йонів при значенні рН розчину до стерилізації в межах від 5,4 до 6,6 (Δ_1); простежується незначна різниця між кількісним вмістом хлорид-йонів до і після стерилізації ($\Delta_3 \leq 0,51 \%$) та між результатами кількісного вмісту тієї самої проби, визначеними різними методиками ($\Delta_4 \leq 0,51 \%$). Опрацьовані методики кількісного визначення хлорид-йонів прямим аргентометричним методом дають змогу оцінити кількісний вміст цих йонів у ПДР із різними значеннями рН, а також збільшення концентрації хлорид-йонів, спричинене додаванням хлористоводневої кислоти для стабілізації розчинів на стадії їх приготування (табл. 5).

Таблиця 5

Порівняльна оцінка результатів кількісного вмісту хлоридів

рН до/ після стерилізації	Об'єм доданого 1 М розчину НСІ на 1 л розчину, мл	$\Delta_{\text{теор}}$ %	Кількісний вміст хлоридів, ммоль/л					
			до стерилізації			після стерилізації		
			метод Мора	потенціо- метричне титрування	$\Delta_4 \leq$ 0,51 %	метод Мора	потенціо- метричне титрування	$\Delta_4 \leq$ 0,51 %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Серія 10415, номінальний вміст хлоридів 100 ммоль/л, глюкози моногідрату 1,5 %								
5,20/ 5,15	1,60	1,6	100,98	100,83	0,15	100,73	101,08	0,35
			$\Delta_3 = 100,98 - 100,73 = 0,25 \%$, $0,25 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_3 = 101,08 - 100,83 = 0,25 \%$, $0,25 \% \leq 0,51 \%$					
			$\Delta_1 = 100,98 - 98,89 = 2,09 \%$, $\Delta_2 = 2,09 - 1,60 = 0,49 \%$, $0,49 \% \leq 0,51 \%$, $\Delta_1 = 100,83 - 99,22 = 1,61 \%$, $\Delta_2 = 1,61 - 1,60 = 0,01 \%$, $0,01 \% \leq 0,51 \%$			$\Delta_1 = 100,73 - 99,09 = 1,64 \%$, $\Delta_2 = 1,64 - 1,6 = 0,04 \%$, $0,04 \% \leq 0,51 \%$, $\Delta_1 = 101,08 - 99,58 = 1,50 \%$, $\Delta_2 = 1,60 - 1,50 = 0,10 \%$, $0,1 \% \leq 0,51 \%$		
5,44/ 5,49	1,00	1,0	–	–	–	–	100,39	–
			–			$\Delta_1 = 100,39 - 99,58 = 0,81 \%$ $\Delta_2 = 1,0 - 0,81 = 0,19 \% \leq 0,51 \%$		
5,73/ 5,67	0,48	0,48	–	99,99	–	99,72	100,02	0,30
			$\Delta_3 = 100,02 - 99,99 = 0,03 \% \leq 0,51 \%$					
			$\Delta_1 = 99,99 - 99,22 = 0,77 \%$, $\Delta_2 = 0,77 - 0,48 = 0,29 \%$, $0,29 \% \leq 0,51 \%$			$\Delta_1 = 99,72 - 99,09 = 0,63 \%$, $\Delta_2 = 0,63 - 0,48 = 0,15 \%$, $0,15 \% \leq 0,51 \%$, $\Delta_1 = 100,02 - 99,58 = 0,44 \%$, $\Delta_2 = 0,48 - 0,44 = 0,04 \%$, $0,04 \% \leq 0,51 \%$		

Кінець таблиці 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6,44/ 6,27	0	0	98,89	99,22	0,33	99,09	99,58	0,49
			$\Delta_3=99,09-98,89=0,20 \%$, $0,20 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_3=99,58-99,22=0,36 \%$, $0,36 \% \leq 0,51 \%$					
Серія 20415, номінальний вміст хлоридів 100 ммоль/л, глюкози моногідрату 2,5 %								
5,21/ 5,21	1,60	1,6	100,64	–	–	100,54	–	–
			$\Delta_3=100,64-100,54=0,10 \%$, $0,10 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_1=100,64-98,99=1,65 \%$; $\Delta_2=1,65-1,60=0,05 \%$, $0,05 \% \leq 0,51 \%$					
5,42/ 5,39	1,00	1,0	100,29	–	–	99,79	99,52	0,27
			$\Delta_3=100,29-99,79=0,50 \%$, $0,50 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_1=100,29-98,99=1,30 \%$; $\Delta_2=1,30-1,00=0,30 \%$, $0,30 \% \leq 0,51 \%$					
5,72/ 5,57	0,49	0,49	99,59	–	–	99,49	100,00	0,51
			$\Delta_3=99,59-99,49=0,10 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_1=99,59-98,99=0,60 \%$; $\Delta_2=0,60-0,49=0,11 \%$, $0,11 \% \leq 0,51 \%$					
6,05/ 5,65	0,20	0,2	99,29	–	–	99,19	–	–
			$\Delta_3=99,29-99,19=0,10 \%$, $0,10 \% \leq 0,51 \%$; $\Delta_1=99,29-98,99=0,30 \%$; $\Delta_2=0,30-0,20=0,20 \%$, $0,20 \% \leq 0,51 \%$					
6,44/ 5,72	0	0	98,99	–	–	99,24	–	–
			$\Delta_3=99,24-98,99=0,25 \%$, $0,25 \% \leq 0,51 \%$					

Провалідовано запропоновану альтернативну методику кількісного визначення хлорид-йонів із візуальною фіксацією точки кінця титрування відповідно до рекомендацій ДФУ. Лінійність методики оцінено в діапазоні концентрацій від 76 ммоль/л до 114 ммоль/л хлорид-йонів (від 80 % до 120 % від заявленого вмісту 95 ммоль/л) з рівнянням регресійної прямої $y=1,0029 \times X - 0,2269$ і коефіцієнтом кореляції (r) 0,9989. Вільний член (a) й залишкове стандартне відхилення ($s_0/b=0,65 \%$) прямої не перевищували гранично допустимого значення 2,6 % і 0,84 % відповідно. Середнє значення для співвідношень «знайдено/введено» становило $(100,07 \pm 0,62) \%$. Дослідження прецизійності також виявило низьке значення однобічного довірчого інтервалу ($\Delta_z=1,15 \%$), що не перевищувало критичного значення 1,6 %. Вивчення правильності засвідчило, що систематична складова невизначеності не відрізнялася статистично від нуля. Аналітична методика є робастною та відтворюваною.

Розроблені методики комплексонометричного визначення сумарного вмісту йонів кальцію та магнію є основою для визначення розрахунковим методом кількісного вмісту натрію хлориду і йонів магнію за умови експериментального кількісного визначення йонів кальцію методом ААС. Опрацьовано й провалідовано альтернативну аналітичну методику йодометричного методу для кількісного визначення глюкози в розчинах ПД, яка має економічну й часову перевагу над фармакопейною методикою. Метою розробки й валідації альтернативної аналітичної методики є підтримка технологічного процесу (визначення кількісного вмісту глюкози на стадії приготування розчинів ПД), контроль кінцевого продукту й проведення тесту на стабільність. Лінійність методики оцінено в діапазоні від 76,9 мг до 115,4 мг глюкози в пробі для титрування (від 80 % до 120 % від заявленого вмісту, що становив 96,2 мг) з рівнянням регресійної прямої $y=0,972 \times X + 2,573$ і коефіцієнтом кореляції (r) 0,9988. Вільний член (a) лінійної залежності (2,573 %) не перевищував гранично допустимого значення 2,6 %. Залишкове стандартне відхилення ($s_0/b=0,65 \%$) прямої відповідало вимогам до тах

s_0/b (0,84 %). Середнє значення для співвідношень «знайдено/введено» становило $(99,84 \pm 0,54)$ %. Дослідження прецизійності також виявило низьке значення одnobічного довірчого інтервалу ($\Delta_z=1,0$ %). Під час вивчення правильності виявлено, що систематична складова невизначеності (0,16 %) не відрізнялася статистично від нуля. Розроблена аналітична методика є робастною. Особливістю цієї методики є правильність результатів у діапазоні від 70 % до 120 %, тому що вище 120 % методика дає занижені результати, які можна пояснити некоректністю співвідношення концентрацій окисника й відновника.

Розроблено методики кількісного визначення йонів кальцію методом ААС і натрію лактату методом високоефективної рідинної хроматографії. Результати кількісного визначення йонів кальцію у % від заявленого вмісту розраховано двома способами й визначено в трьох часових точках. У всіх вимірюваннях коефіцієнт кореляції між аналітичним сигналом і концентрацією йонів кальцію перевищував 0,995. Кількісний вміст йонів кальцію двох досліджуваних лабораторних серій 20518 і 20415 відповідав вимогам специфікації (від 95 % до 105 % від заявленого вмісту 1,25 ммоль/л). За вмістом натрію лактату лабораторні серії 30513, 40513, 10415 і 20518 відповідали вимогам специфікації, оскільки він був у межах від 95 % до 105 % від заявленого вмісту (35 або 40 ммоль/л). У валідаційних дослідженнях величина «знайдено-введено» (Z_i , %) для семи концентрацій натрію лактату була в межах 100,00–101,08 %. Середня значення відповідало вимогам ДФУ до правильності в діапазоні 80,39–123,53 %, оскільки в цьому діапазоні $|\bar{Z} - 100| \leq 0,51\%$. Опрацьовано методику визначення осмолярності розчинів і визначено критерії прийнятності для показника «Осмолярність» (від 95 % до 105 % від заявленого значення). Результати визначення осмолярності досліджуваних ПДР наведено в табл. 6.

Таблиця 6

Результати вимірювання осмолярності й розрахунку осмолярності розчинів

Серія, рН	Концентрація глюкози моногідрату, %	Розраховане заявлене значення осмолярності, мосмоль/л	Критерії прийнятності (від 95 % до 105 % від заявленого значення)	Експериментально визначене середнє значення осмолярності (ξ_m), осмоль/кг	Густина, кг/м ³	Значення осмолярності, мосмоль/л ($\xi = \xi_m \times \rho$)
10415, 5,44	1,5	325	309–341	321	1,0106	324
10415, 5,73				321	1,0092	324
20415, 5,42	2,5	376	357–395	375	1,0130	380
20415, 5,72				375	1,0125	380
30415, 5,41	4,25	464	441–487	466	1,0199	475
30415, 5,73				467	1,0190	476

Визначені величини осмолярності (ξ) розчинів, зазначених у табл. 6 серій, були в межах розрахованого діапазону.

Розділ 6 «Розробка технології глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу й визначення ризиків у процесі їх виробництва». На початкових стадіях фармацевтичної розробки ПДР використовували лабораторні серії, щоб розробити й апробувати запропонований склад і методики контролю якості, вивчити технологічні особливості ПДР і вплив допоміжних речовин на їхні фізико-хімічні характеристики тощо.

ПДР є багатокомпонентними ЛЗ, які вміщують фармацевтично несумісну композицію: глюкозу й натрію лактат. За наявності останнього під час термічної

стерилізації підсилюється деградація глюкози, ступінь якої передусім залежить від значення рН розчину та концентрації натрію лактату й глюкози. Особливостями розроблення технології лабораторних серій глюкозолактатних розчинів для ПД є корекція рН цих розчинів за допомогою хлористоводневої кислоти на стадії приготування розчину; вивчення змін рН після теплової стерилізації, а також структури спектрів та оптичних густин до і після стерилізації залежно від початкового значення рН, режиму стерилізації, концентрації глюкози моногідрату й натрію лактату для оцінки деградації глюкози.

Технологічний процес лабораторних серій ПДР охоплює такі стадії, операції та міжопераційний контроль: підготовчі роботи; приготування розчину; контроль якості приготованого розчину (визначення рН, хлоридів, глюкози, суми йонів кальцію і магнію); корекція рН розчину 1 М розчином хлористоводневої кислоти; контроль якості приготованого розчину (визначення рН, хлоридів, натрію хлориду, структури спектра й вимірювання оптичних густин); фільтрування і фасування розчину й закупорювання контейнерів; контроль механічних включень; стерилізація наповнених контейнерів; контроль якості простерилізованого напівпродукту (визначення рН, структури спектра й вимірювання оптичних густин за певних довжин хвиль, контроль стерильності й апірогенності); повторний контроль механічних включень; етикетування і маркування; контроль якості простерилізованої продукції.

Перший етап досліджень розроблення глюкозолактатних розчинів для ПД охоплював апробацію складу й вивчення процесу корекції рН розчинів до 5,00–6,50 за допомогою хлористоводневої кислоти, опрацювання методик кількісного визначення хлоридів, натрію хлориду й суми йонів кальцію і магнію, що необхідно, зокрема, для вивчення залежності витраченого об'єму хлористоводневої кислоти від необхідного значення рН ПДР, концентрації натрію лактату й зміни рН після стерилізації, а також для вивчення впливу хлористоводневої кислоти на сумарний вміст хлорид-йонів. Ще одним етапом розроблення технології ПДР був вибір режиму стерилізації на підставі оцінки деградації глюкози спектрофотометричним і потенціометричним методами.

Унаслідок розроблення технології лабораторних серій розчинів для ПД визначено склад та основні стадії технологічного процесу. Проте в промисловому виробництві необхідно враховувати масштабування процесу, що потребує акцентування уваги на всіх стадіях виробництва й міжопераційному контролі. Кожна стадія технологічного процесу розчинів для ПД вимагає відповідної чистоти повітря приміщення. На підставі проведених досліджень визначено, що розчини для ПД оцінюються найвищим ступенем ризику, що ставить достатньо жорсткі вимоги до виробництва дослідно-промислових і промислових серій. Запропоновано технологічну схему розчинів для ПД на підставі досліджень технології лабораторних серій та вимог належної виробничої практики до стерильних ЛЗ. Приготування ПДР необхідно проводити в приміщенні класу С, тому що мікробне забруднення становить особливий ризик для продукції зі сприятливим середовищем для росту мікроорганізмів і формування біоплівки. Наповнення контейнерів розчином для ПД необхідно проводити в зоні класу А з навколишнім простором щонайменше класу С, тому що локальну зону цього класу використовують для операцій, які становлять високий ризик для якості продукції (рис. 3).

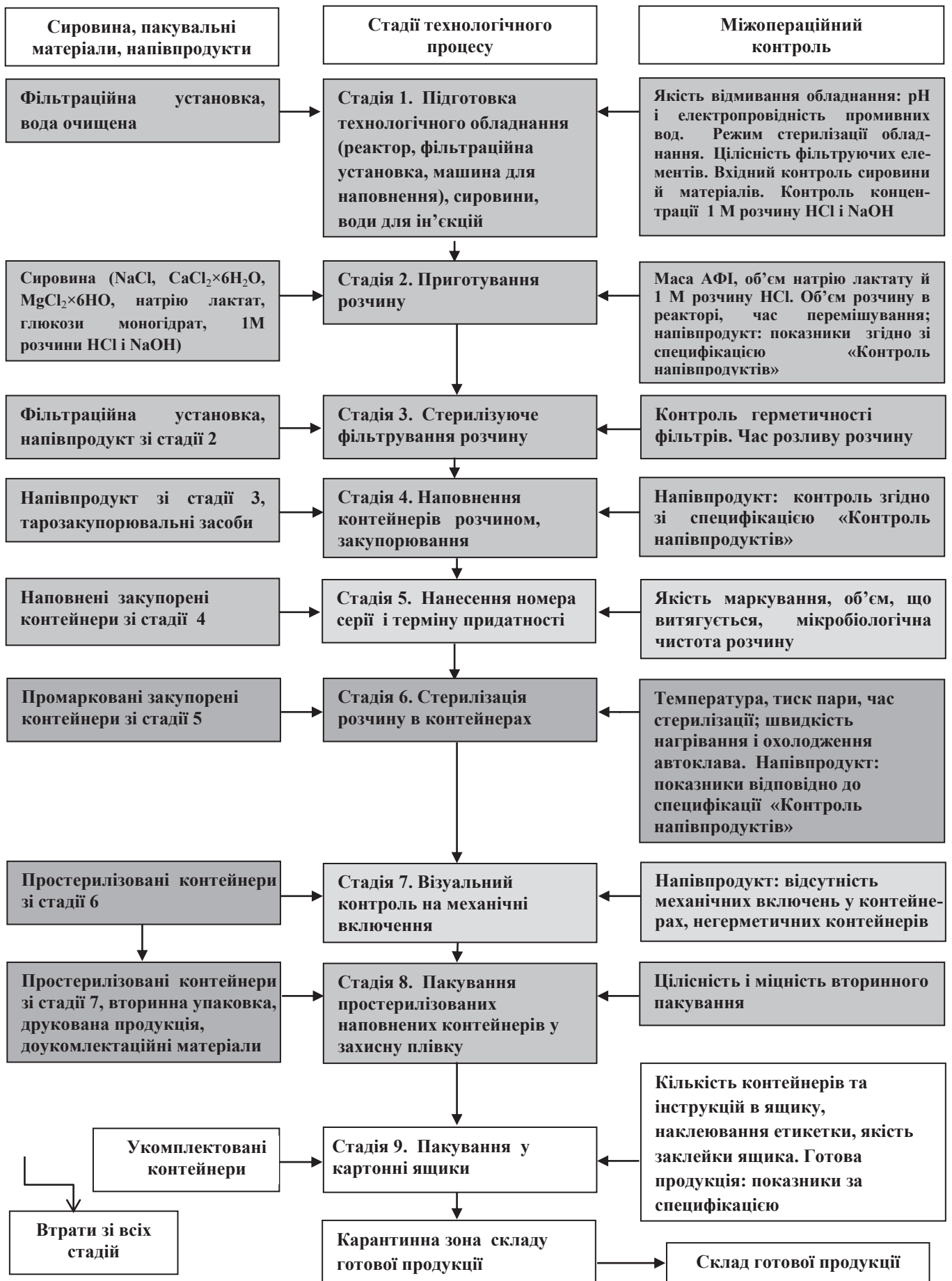


Рис. 3. Схема технологічного процесу з показниками міжопераційного контролю

Запропоновано алгоритм корекції значення рН розчину з метою зменшення ризику його переокислення на стадії приготування до нуля. Обґрунтовано введення натрію гідроксиду в рецептуру ПДР, критерії прийнятності напівпродукту на стадії приготування розчину, а також застосування асептичних умов і термічної стерилізації у виробництві ПДР.

Особливістю виробництва глюкозовмісних розчинів для ПД є термін їх карантинного зберігання на підприємстві, який повинен бути не менше ніж 30 днів. Цей термін пов'язаний із суттєвим зменшенням вмісту 3,4-ДГЕ протягом перших 30 днів після стерилізації за температури зберігання 25 °С. Зазвичай термін карантину стерильних ЛЗ є не менше ніж 14 днів, що передусім зумовлено часом контролю цих засобів за показником «Стерильність».

Визначено й описано головні ризики в технологічному процесі розчинів для ПД, зазначено їхні можливі джерела, причини й наслідки. Зокрема, у виробництві ПДР можуть виникати ризики, пов'язані зі значенням рН розчину, умовами стерилізуючої фільтрації, режимом термічної стерилізації, температурою зберігання й транспортування. Одним із головних наслідків ризиків є зменшені значення рН і збільшений вміст ПДГ в розчинах для ПД, що може бути причиною хімічних перитонітів. Стерилізуюча фільтрація не розглядається реальною альтернативою термічній стерилізації розчинів для ПД, оскільки головним ризиком може бути невизначена нестерильність зразків у серії (табл. 7).

Розділ 7 «Результати біологічних досліджень і їх обговорення». За літературними даними ПДР мають низьку біосумісність через низьке значення рН, ПДГ, високий вміст глюкози, натрію лактату й гіперосмолярність. Цитотоксичну дію досліджуваних ПДР оцінювали за допомогою МТТ-тесту, тестів із НЧ і СРБ для того, щоб визначити відповідно метаболічну й мітохондріальну активність, проникність мембран і лізосомальну активність, а також здатність клітин до проліферації та синтезу білка. Наведено результати експериментів щодо впливу розроблених ПДР на життєздатність клітин залежно від значення рН, концентрації глюкози, натрію лактату, оптичної густини розчинів за довжини хвилі 228 нм і максимуму поглинання.

Було встановлено сильну негативну кореляцію ($r = -0,94$) між зменшенням значення рН і збільшенням оптичної густини за довжини хвилі 228 нм простерилізованих розчинів, які використовували у вивченні життєздатності клітин (лабораторні серії 10413, 20413, 30513, 40513, 10415, 20415, 30415, 21116 і 10117 зі значеннями рН відповідно 5,77, 5,37, 5,44, 5,25, 5,70, 5,42, 5,64, 5,57 і 5,43). Цю кореляцію можна пояснити тим, що деградація глюкози відбувається одночасно як шляхом циклізації її молекули, так і фрагментації під час термічної стерилізації розчинів (рис. 4).

Головні потенційні ризики в технологічному процесі глюкозовмісних ПДР

Подія (інцидент, нечасний випадок)	Джерело ризику	Потенційна невідповідність, небезпека	Низка наслідків		
			Наслідок 1	Наслідок 2	Наслідок 3
1	2	3	4	5	6
Приготування розчину					
Перекислення розчину	Хлористоводнева кислота	$5,00 \leq rN \leq 5,60$	Випуск продуктами, які відповідають специфікації	Імовірність виникнення хімічного перитоніту	Зниження функціонування очеревини
		$rN \leq 5,00$	Невідповідність напівпродукту вимогам специфікації за відсутності в складі натрію гідроксиду	Фінансові збитки через втрату якості напівпродукту	—
Стерилізуюча фільтрація без термічної стерилізації					
Незначні відхилення від встановлених параметрів технологічного процесу	Мікроорганізми	Забруднення продукції мікроорганізмами	Невідповідність продукту вимогам специфікації за контрольованим показником «Стерильність» (нестерильні зразки виявлені)	Фінансові збитки через втрату якості продукту	—
			Випуск продукції з показниками, які відповідають специфікації (нестерильні зразки не виявлені)	Виникнення інфекційного перитоніту	Імовірна смерть пацієнта
Термічна стерилізація					
Недогрівання автоклава до температури стерилізації або недогрівання часу чи температури стерилізації	Мікроорганізми, температура	Відсутність летальності всіх мікроорганізмів	Невідповідність продукту вимогам специфікації за контрольованим показником «Стерильність» (нестерильні зразки виявлені)	Фінансові збитки через втрату якості продукту	—

Кінець таблиці 7

1	2	3	4	5	6
Перегрівання автоклава до досягнення температури стерилізації. Перегрівання автоклава під час стерилізації (перевищення температури або часу стерилізації). Перегрівання розчинів в автоклаві після стерилізації (повільне охолодження)	Температура	Збільшене утворення ПДГ	Випуск продукції з показниками, які відповідають специфікації (нестерильні зразки не виявлені)	Виникнення інфекційного перитоніту	Імовірна смерть пацієнта
Перегрівання автоклава до досягнення температури стерилізації. Перегрівання автоклава під час стерилізації (перевищення температури або часу стерилізації). Перегрівання розчинів в автоклаві після стерилізації (повільне охолодження)	Температура	Збільшене утворення ПДГ	Випуск продукції контрольованими показниками, які відповідають специфікації	Імовірність виникнення хімічного перитоніту	Зниження функціонування очередини
			Невідповідність ГЛЗ вимогам специфікації за контрольованим показником 5-ГМФ (вище норми)	Фінансові збитки через втрагу якості ГЛЗ	—
Підвищена температура зберігання ($t > 25^{\circ}\text{C}$)	Температура	Підвищений вміст 3,4-ДГЕ	Випуск продукції з підвищеним вмістом ПДГ, які не аналізують методами контролю якості	Імовірність виникнення хімічного перитоніту	Зниження функціонування очередини
			Зберігання і транспортування		
Медичне застосування розчину для ПД у короткий термін після стерилізації розчину	Тривалість зберігання продукції	Підвищений вміст 3,4-ДГЕ	Імовірність виникнення хімічного перитоніту	Зниження функціонування очередини	—

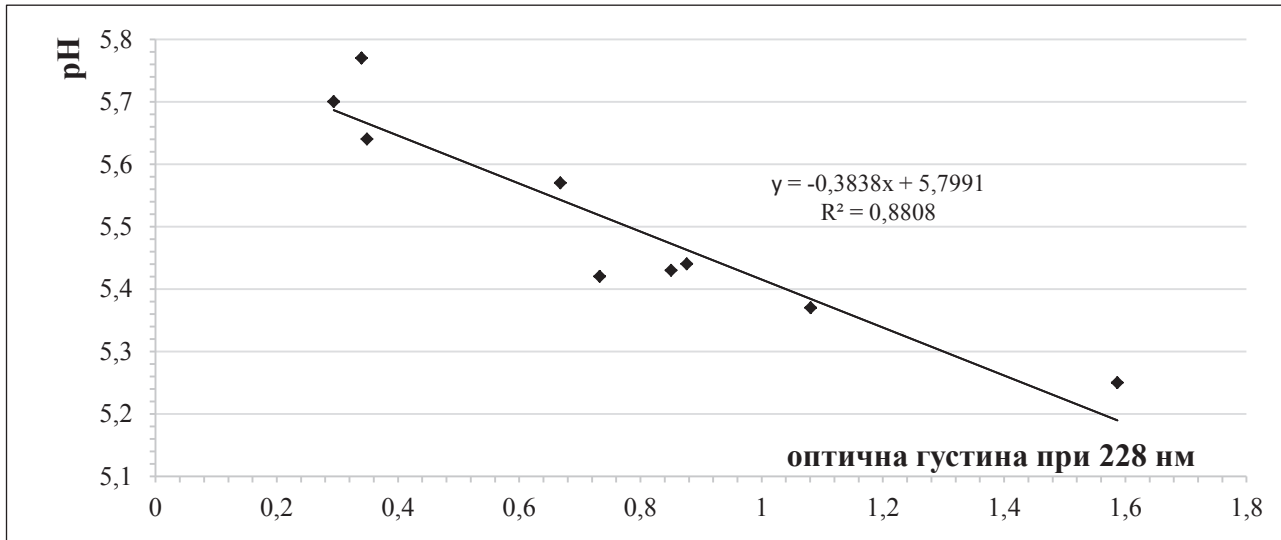


Рис. 4. Взаємозв'язок рН досліджуваних простерилізованих ПДР з їхньою оптичною густиною за довжини хвилі 228 нм

Досліджувані ПДР негативно впливали на метаболічну активність клітин, проникність мембран і активність лізосом, а також здатність клітин до синтезу білків. Рівні життєздатності обох типів клітин ранжуються в порядку зменшення залежно від тесту таким чином: СРБ>НЧ>МТТ. Такий порядок свідчить про те, що метаболічна активність клітин є найвразливішою до дії ПДР і/або *Vero* й *HepG2* клітини мають порівняно низькі концентрації ферментів.

У трьох тестах за наявності ізотонічного розчину натрію хлориду життєздатність клітин *Vero* була вищою (24,69, 31,79 і 37,44 % відповідно) порівняно зі життєздатністю за наявності досліджуваних розчинів для ПД 11,86–16,08 % у МТТ-тесті, 16,32–27,25 % у НЧ-тесті й 29,32–37,58 % у тесті із СРБ.

Життєздатність клітин *HepG2* за наявності ізотонічного розчину натрію хлориду була також вищою (24,80, 22,54 і 37,05 % відповідно) порівняно зі життєздатністю за наявності розчинів для ПД: 10,58–16,06 % у МТТ-тесті, 14,49–17,72 % у НЧ-тесті й 16,48–35,56 % у тесті із СРБ. Унаслідок розведення розчинів культуральним середовищем життєздатність клітин зростала в трьох тестах, різниця в життєздатності клітин між розчинами для ПД і 0,9 % розчином натрію хлориду ставала менш помітною.

Визначаючи взаємозв'язок між життєздатністю клітин *HepG2* і *Vero* та фізико-хімічними параметрами досліджуваних ПДР, було виявлено позитивний слабкий, але передбачуваний зв'язок 0,35 і 0,32 між життєздатністю і значенням рН розчинів у МТТ-тесті для 8 точок і негативний непередбачуваний зв'язок у НЧ- (–0,88 і –0,50) і СРБ-тестах (–0,72 і –0,50) для 9 точок (рис. 5 і 6).

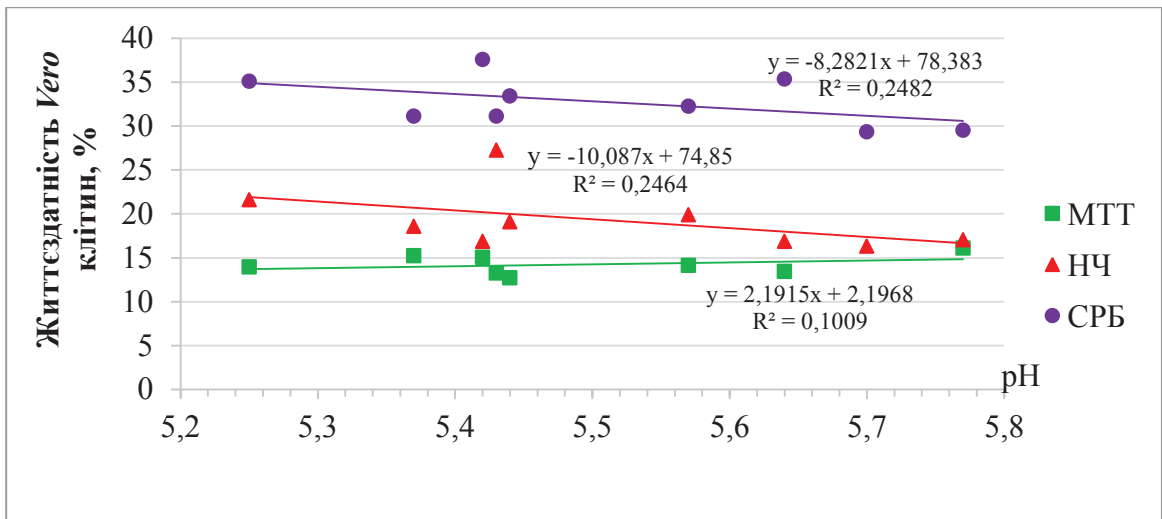


Рис. 5. Залежність життєздатності клітин *Vero* від рН простерилізованих розчинів у трьох тестах

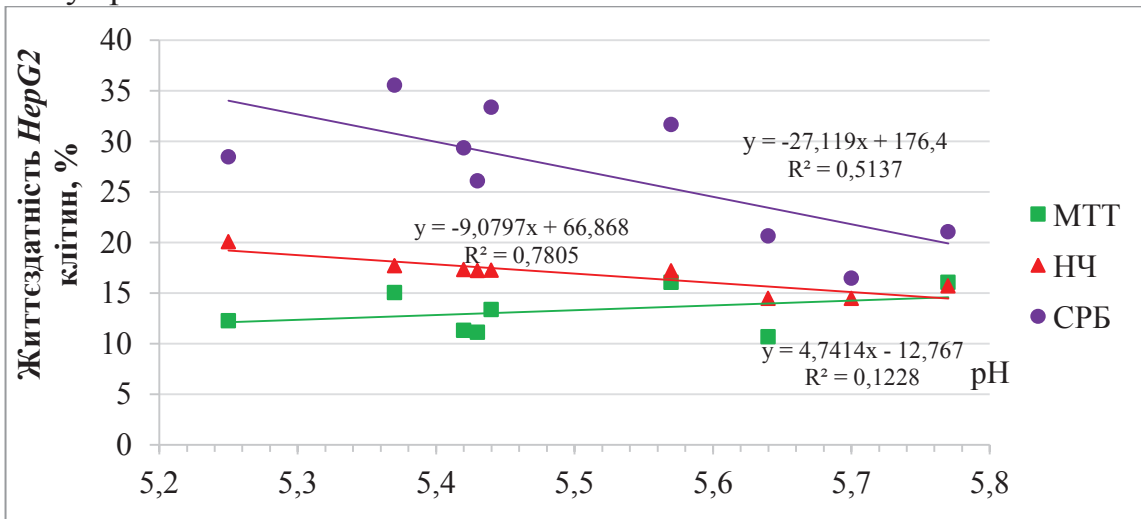


Рис. 6. Залежність життєздатності клітин *HepG2* від рН простерилізованих розчинів у трьох тестах

Зв'язок між життєздатністю *Vero* клітин і оптичною густиною розчинів після стерилізації за довжини хвилі 228 нм був такий: негативний слабкий ($r=-0,20$) у МТТ-тесті (8 точок), позитивний слабкий зв'язок ($r=0,50$ і $0,33$) відповідно для НЧ- і СРБ-тестів (9 точок). Зв'язок між життєздатністю клітин *HepG2* і оптичною густиною розчинів після стерилізації був неочікуваний слабкий ($r=0,06$) у МТТ-тесті, позитивний сильний і середній ($r=0,96$ і $0,66$) відповідно для НЧ- і СРБ-тестів (9 точок). Для 9 точок було виявлено позитивні непередбачувані зв'язки між життєздатністю клітин *HepG2* й *Vero* і концентрацією глюкози: $0,12$ і $0,20$ у МТТ-тесті, $0,37$ і $0,14$ у НЧ-тесті й $0,37$ у СРБ-тесті відповідно. Також було виявлено неочікувані зв'язки між життєздатністю клітин *HepG2* й *Vero* і концентрацією натрію лактату: $0,69$ і $0,29$ у МТТ-тесті, $0,60$ і $0,56$ у НЧ-тесті, а також $0,56$ і $-0,36$ у тесті із СРБ відповідно.

Проведені дослідження підтвердили припущення про негативну дію низки чинників на життєздатність клітин: низьких значень рН розчинів (5,11–5,77), ПДГ, високого вмісту глюкози й натрію лактату в ПДР. Тести з НЧ і СРБ не коректні для порівняльних досліджень ПДР, які відрізняються рН чи оптичною густиною за

довжини хвилі 228 нм і в максимумі поглинання, тому що на життєздатність суттєво впливає значення рН. Це не дає змоги порівнювати життєздатність клітин після зміни рН розчину або коригування технологічного процесу ПДР, спрямованого на підвищення рН розчинів і зменшення оптичної густини за довжини хвилі 228 нм.

Опрацьовано й провалідовано методику випробування на стерильність лабораторних серій розчинів для ПД (10415, 20415 і 30415) методом мембранної фільтрації з використанням систем закритого типу «Стерітест». Кількість контейнерів становила 20 % від їх кількості в лабораторній серії. Експериментально підтверджено придатність методики випробування для кожної з лабораторних серій. Об'єм зразка на дві мембрани для одного тест-мікроорганізму становив 100 мл для перевірки придатності методики і відповідно 100 мл на дві мембрани для визначення стерильності. Результати випробувань показали, що досліджувані лабораторні серії розчинів для ПД (незалежно від складу розчину й значення рН) були стерильними, що свідчить про те, що обраний технологічний процес і, зокрема режим стерилізації, здатні забезпечити належну якість ЛЗ за показником «стерильність».

На підставі системного підходу до розроблення глюкозолактатних розчинів для ПД у процесі проведення роботи було ідентифіковано проблеми й запропоновано відповідні рішення (табл. 8).

Таблиця 8

Головні ідентифіковані проблеми й відповідні рішення під час фармацевтичної розробки глюкозолактатних ПДР

№	Етап фармацевтичної розробки	Ідентифікована проблема	Рішення
1	2	3	4
1	Інформаційно-пошуковий. Теоретичне обґрунтування складу й технології	Відсутність алгоритму досліджень для фармацевтичної розробки ПДР	Запропоновано відповідний алгоритм досліджень із розроблення складу, технології і стандартизації
2		Відсутність обґрунтування специфікацій на ПДР	Запропоновано цілісне структуроване відповідне обґрунтування специфікацій на ПДР
3		Невідповідність меж вмісту катіонів натрію (від 97,5 % до 102,5 %) до хлорид- і лактат-аніонів (від 95 % до 105 %)	Приведено в проєкті монографії у відповідність з одночасним розширенням діапазону вмісту йонів натрію (від 95 % до 105 %)
4		Відсутність науково обґрунтованої технологічної схеми виробництва ПДР	Розроблено й запропоновано технологічну схему виробництва із зазначенням критичних точок
5	Інформаційно-пошуковий. Експериментально-аналітичний	Наявність більш складної методики кількісного визначення хлоридів, зокрема двох титрованих розчинів	Запропоновано дві альтернативні методики кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом із фіксацією точки кінця титрування за допомогою індикатора й потенціометрично. Провалідовано методику з індикаторною фіксацією точки кінця титрування

Кінець таблиці 8

1	2	3	4
6	Експериментально-аналітичний	Наявність невідтворюваної методики кількісного визначення глюкози	Розроблено й провалідовано альтернативну методику кількісного визначення глюкози йодометричним методом
7		Наявність невідтворюваної методики кількісного визначення натрію лактату	Опрацьовано й провалідовано альтернативну методику кількісного визначення натрію лактату методом високоефективної рідинної хроматографії
8	Інформаційно-пошуковий. Біологічні дослідження	Відсутність методики визначення життєздатності клітин за допомогою тесту із СРБ	Розроблено й запропоновано відповідну методику
9		Відсутність кореляцій між життєздатністю клітин <i>Vero</i> і <i>HepG2</i> та фізико-хімічними показниками ПДР	Проведено відповідний кореляційний аналіз
10	Експериментально-технологічний	Необґрунтовано склад розчинів стосовно кількостей допоміжних речовин. Не описано критичні точки й ризику у технологічному процесі	Для стадії приготування розчину наведено показники об'єму 1 М розчину HCl, необхідного для корекції рН, а також алгоритм корекції значення рН. Розроблено склад глюкозогідрокарбонатних розчинів. Експериментально обґрунтовано режим стерилізації. Описано головні ризику технологічного процесу ПДР, пов'язані зі значенням рН і температурним чинником. Наведено критичні точки із зазначенням показників міжопераційного контролю

Проведені теоретичні й експериментальні дослідження, описані в розділах 2–3 і 4–7 відповідно, є основою для трансферу технології лабораторних серій у технологію дослідно-промислових і промислових серій.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування й нове вирішення наукової проблеми, які виявляються в системному підході до фармацевтичної розробки глюкозовмісних розчинів для перитонеального діалізу на підставі науково-обґрунтованих і багатофакторних досліджень щодо їхнього складу, методів стабілізації, технології, методик контролю якості й стандартизації. Встановлені закономірності впливу фізико-хімічних властивостей діючих речовин, допоміжних речовин і технологічних чинників на значення рН, оптичну густину й стерильність перитонеальних діалізних розчинів підтверджують концепцію про важливість науково-обґрунтованих багатофакторних експериментальних досліджень для того, щоб вивчити вплив фармацевтичних чинників на функціональні й технологічні характеристики лікарського засобу, який розробляють.

1. Визначено, що хронічна хвороба нирок є глобальною соціально-економічною проблемою, оскільки від 1,5 % до 15 % населення світу мають ознаки цієї хвороби. Простежено головні етапи розробки розчинів для перитонеального діалізу в історичному аспекті. Наведено біологічні властивості продуктів деградації глюкози, ризики небезпеки перитонеальних діалізних розчинів для пацієнтів, а також основні причини біонесумісності цих розчинів з очеревиною.

2. Розроблено й обґрунтовано методологію фармацевтичної розробки глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу, суть якої полягає в системному підході на підставі науково-обґрунтованих експериментальних досліджень із застосуванням хімічних, фізико-хімічних, технологічних, біологічних методів з елементами управління ризиками. Запропоновано алгоритм експериментальних досліджень із використанням лабораторних серій і принципів процесно-аналітичної технології для того, щоб опрацювати склад, технологічний процес, методики контролю якості й вивчити вплив фармацевтичних чинників на стабільність глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинів. В основу розроблення складу й технології покладено принцип максимально можливого збереження значення рН стерильного розчину в діапазоні від 5,40 до 5,70 і мінімального вмісту продуктів деградації глюкози після стерилізації для запобігання розвитку запального процесу очеревини.

3. З'ясовано, що перитонеальний діаліз є альтернативою гемодіалізу як менш вартісний метод замісної ниркової терапії за умови виробництва розчинів для перитонеального діалізу в країні їх застосування. У світі від 10 % до 12 % діалізних пацієнтів лікують перитонеальним діалізом. Вивчено статистичні дані про поширення хронічної хвороби нирок і її V стадії в Україні протягом 2003–2018 років. Проведено теоретичні дослідження щодо обґрунтування складу й технологічного процесу перитонеальних діалізних розчинів. Запропоновано класифікацію розчинів для перитонеального діалізу. З'ясовано, що на 6 квітня 2020 року в Україні зареєстровано двадцять перитонеальних діалізних розчинів зі співвідношенням йонів кальцію, магнію та лактат-йонів (у ммоль/л): 1,75:0,5:35, 1,25:0,5:35, 1,75:0,25:40, 1,25:0,25:40 і різним вмістом глюкози, з них шість розчинів вітчизняного виробництва. Розроблено й обґрунтовано показники якості та критерії їх прийнятності для глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинів.

4. Встановлено, що особливістю розроблення складу й технології лабораторних серій глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинів є корекція значення рН за допомогою хлористоводневої кислоти; вивчення зміни рН після теплової стерилізації, а також структури спектрів та оптичних густин за певних довжин хвиль залежно від початкового значення рН розчинів, режиму стерилізації, концентрації глюкози моногідрату й натрію лактату. Доведено, що для підбору оптимальних умов технологічного процесу перитонеальних діалізних розчинів із заданим цільовим профілем якості потрібно встановити умови стерилізації для конкретного автоклава й завантаження, які дають можливість отримати простерилізовану продукцію з максимально прийнятним значенням рН (5,40–5,70) і мінімальним вмістом продуктів деградації глюкози за умови збереження стерильності зразків.

5. Визначено, що після стерилізації у більшості серій глюкозолактатних перитонеальних діалізних розчинів зменшується значення рН. У спектрах в ультрафіолетовій ділянці простежували широку смугу поглинання з максимумом від 272 нм до 285 нм, що свідчить про утворення продуктів деградації глюкози зі спряженими подвійними зв'язками. Для розчинів незалежно від концентрації натрію лактату й глюкози виявили таку закономірність: чим нижче значення рН розчину до стерилізації, тим більше виражений батохромний зсув максимуму поглинання простерилізованого розчину. З'ясовано, що температурний чинник, пов'язаний з автоклавом, впливає на деградацію глюкози: чим довший час нагрівання автоклава до досягнення температури стерилізації і повільніше охолодження після стерилізації, тим більше значення оптичної густини розчинів при 228–230 нм і в максимумі поглинання за усіх значень рН до стерилізації.

6. Подано результати дослідження стабільності розроблених перитонеальних діалізних розчинів. Встановлено, що у більшості лабораторних серій протягом зберігання простежується суттєве зменшення оптичної густини за довжини хвилі 228–230 нм, що вказує на зниження вмісту 3,4-ДГЕ, з наступним незначним збільшенням оптичної густини. Протягом зберігання в одних серіях ПДР збільшувалася оптична густина за довжини хвилі максимуму поглинання, що вказує на зростання вмісту 5-гідроксиметилфурфуролу, а в інших серіях зменшувалася, що свідчить про зниження його вмісту внаслідок деградації. У всіх серіях простежували зменшення величини рН розчинів. Проведені дослідження стабільності за показниками «рН», «Оптична густина розчинів за довжини хвилі 228 нм і в максимумі поглинання», «Кількісний вміст хлорид-йонів», «Кількісний вміст глюкози» і «Маса наповнених полівінілхлоридних контейнерів» свідчать про стабільність досліджуваних розчинів протягом 2 років у полівінілхлоридних контейнерах і протягом 4 років у скляних контейнерах, а також про внутрішньолабораторну прецизійність і відтворюваність аналітичних методик кількісного визначення хлорид-йонів і глюкози.

7. Опрацьовано схему перетворень продуктів деградації глюкози в розчинах для перитонеального діалізу під час теплової стерилізації і зберігання, яку потрібно враховувати для характеристики якості цих розчинів, а також розробки й проведення технологічного процесу, управління ризиками в ньому й фармакологічному нагляді. У процесі розроблення складу глюкозогідрокарбонатних розчинів у двокамерних контейнерах було виявлено, що значення рН глюкозоелектролітного розчину 2,0 дає можливість отримати такі розчини з концентрацією натрію гідрокарбонату від 25 ммоль/л до 35 ммоль/л зі значенням рН від 6,76 до 8,00.

8. Вивчено спектральні характеристики 5-гідроксиметилфурфуролу; розроблено альтернативні методики аргентометричного визначення хлорид-йонів; провалідовано аналітичну методику кількісного визначення хлоридів прямим аргентометричним методом із візуальною фіксацією точки кінця титрування; розроблено альтернативні методики кількісного визначення натрію лактату методом високоефективної рідинної хроматографії, глюкози – йодометричним методом, йонів кальцію – методом атомно-абсорбційної спектрометрії; опрацьовано методику

визначення осмолярності. Запропоновано альтернативну методику ідентифікації йонів кальцію і магнію за допомогою амонію оксалату і магнезону II відповідно. Проаналізовано валідаційні характеристики методик кількісного визначення хлорид-йонів прямим аргентометричним методом і глюкози йодометричним методом (специфічність, лінійність, діапазон кількісного визначення, прецизійність, правильність і робастність). Встановлено рівняння регресійних прямих, величини коефіцієнта кореляції і залишкового стандартного відхилення прямих, співвідношення «знайдено/введено» (Z), значення одnobічного довірчого інтервалу (Δ_z). Вивчення правильності засвідчило, що систематична складова невизначеності методик не відрізнялася статистично від нуля. Розроблені аналітичні методики є робастними.

9. Запропоновано технологічну схему виробництва перитонеальних діалізних розчинів із наведенням критичних точок та комбінацію асептичних умов і термічної стерилізації у виробництві цих розчинів. Визначено, що приготування цих розчинів потрібно здійснювати в приміщенні класу С, оскільки мікробна контамінація становить особливий ризик щодо продукції зі сприятливим середовищем для росту мікроорганізмів і формування біоплівки. Наповнення контейнерів розчином необхідно проводити в зоні класу А з навколишнім простором класу С, тому що локальну зону цього класу використовують для операцій, які становлять високий ризик для якості продукції. Для стадії приготування розроблено алгоритм корекції значення рН розчину для зменшення ризику його переокислення, обґрунтовано введення натрію гідроксиду в рецептуру з метою корекції переокислення, критерії прийнятності напівпродукту.

10. Визначено головні ризики в технологічному процесі перитонеальних діалізних розчинів, ідентифіковано їхні можливі джерела, причини й наслідки, пов'язані зі значенням рН, режимом стерилізації, температурою зберігання. Одним з основних наслідків цих ризиків є зменшені значення рН і збільшений вміст продуктів деградації глюкози в розчинах, що може бути причиною хімічних перитонітів. Доведено, що стерилізуюча фільтрація не є реальною альтернативою термічній стерилізації, оскільки головним ризиком такої стерилізації може бути невизначена нестерильність зразків.

11. Встановлено визначальну роль фармацевтичних чинників у біосумісності перитонеальних діалізних розчинів на підставі вивчення життєздатності клітин *Vero* і *HepG2* порівняно з життєздатністю клітин за наявності ізотонічного розчину хлориду натрію. Проведені дослідження підтвердили гіпотезу про негативний вплив фармацевтичних чинників на життєздатність клітин: низьких значень рН розчинів (5,11–5,77), продуктів деградації глюкози, високого вмісту глюкози, натрію лактату й підвищеної осмолярності. Рівні життєздатності обох типів клітин були в порядку зменшення залежно від тесту: сульфородамін Б > нейтральний червоний > МТТ. Життєздатність клітин *Vero* і *HepG2* за наявності ізотонічного розчину натрію хлориду була вищою порівняно з глюкозолактатними розчинами різного складу. Визначено взаємозв'язок між життєздатністю клітин *HepG2* й *Vero* і фізико-хімічними параметрами досліджуваних розчинів. Виявлено, що тести з нейтральним червоним і сульфородаміном Б не коректні для порівняльних досліджень цих

розчинів, оскільки на результат життєздатності клітин суттєво впливає значення рН розчинів, що не дає змоги порівнювати їхню життєздатність після зміни рН розчину або коригування технологічного процесу.

12. Обґрунтовано методику випробування на стерильність лабораторних серій перитонеальних діалізних розчинів. Експериментально підтверджено придатність методики. Результати випробувань виявили, що досліджувані лабораторні серії, незалежно від складу розчину й значення рН, були стерильними. Це свідчить про те, що запропонований технологічний процес, включно з умовами стерилізації (121 °С протягом 15 хв), здатний забезпечити належну якість розчинів для перитонеального діалізу за показником «Стерильність».

13. Розроблено проекти технологічної та аналітичної документації для досліджуваних розчинів. Фрагменти технологічних, аналітичних і біологічних досліджень запроваджено у виробництво фармацевтичних підприємств, навчальний процес низки закладів вищої освіти медико-фармацевтичного профілю, а також до національної частини монографії ДФУ на розчини для перитонеального діалізу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ **Статті в наукових фахових виданнях України й наукових періодичних** **виданнях інших держав за напрямом дисертації**

1. Гудзь Н. І. Застосування розчинів для перитонеального діалізу у медичній практиці. *Клінічна фармація*. 2006. Т. 10, № 2. С. 19–23.
2. Гудзь Н. І. Вплив рН на фізико-хімічні показники розчину з пониженим вмістом іонів кальцію для перитонеального діалізу. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : збірник наукових статей*. Запоріжжя, 2006. Вип. XV, Т. 2. С. 354–358.
3. Гудзь Н. І. Деякі фармацевтичні та медико-біологічні аспекти створення розчинів для перитонеального діалізу. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : збірник наукових статей*. Запоріжжя, 2007. Вип. XIX, Т. 2. С. 369–374.
4. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Борисенко Т. А. Технологічні підходи до створення розчинів для перитонеального діалізу. *Фармацевтичний журнал*. 2007. № 5. С. 84–89 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).
5. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Борисенко Т. А. Основні етапи пошуку оптимального складу розчинів для перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2007. Вип. 16, кн. 1. С. 890–899 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, участь у підготовці статті до друку).
6. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Борисенко Т. А. Аналіз ринку інфузійних розчинів в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2007. № 6. С. 28–31. (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, участь у підготовці статті до друку).
7. Гудзь Н. І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від

концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 5. С. 71–76.

8. Гудзь Н. І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 6. С. 68–74.

9. Гудзь Н. І. Використання біохімічних підходів у фармацевтичній розробці перитонеальних діалізних розчинів. *Клінічна фармація*. 2009. № 2. С. 20–24.

10. Gudz N., Bilous S. Using biochemical approaches for the choice of auxiliary substances and establishing the composition of medical preparations. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio DDD*. 2009. Vol. XXII, N 3, 13. P. 65–68 (публікація в іноземному виданні, яке цитується в базі Scopus; особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка статті до друку).

11. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б. Актуальні питання фармацевтичної розробки внутрішньовенних інфузійних розчинів. *Фармацевтичний журнал*. 2009. № 5. С. 94–101 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення результатів власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).

12. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б. Критерії вибору допоміжних речовин для рідких парентеральних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 2. С. 31–37 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

13. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Борисенко Т. А. Фармацевтичні сумісності антибіотиків з перитонеальними діалізними розчинами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2010. Вип. 19, кн. 1. С. 617–627 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень і підготовка статті до друку).

14. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Вплив деяких технологічних факторів на стабільність глюкозолактатних розчинів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2010. Вип. 19, кн. 3. С. 526–533 (особистий внесок: формулювання мети, проведення технологічних експериментів, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

15. Гудзь Н. І. Стабільність глюкозоелектролітних розчинів з вмістом глюкози 1,5 % і 4,25 %. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики: зб. наук. статей*. Запоріжжя, 2011. Вип. XXIV, № 1. С. 85–86.

16. Гудзь Н. І. Обґрунтування показників якості та їх критеріїв прийнятності для розчинів, які застосовуються в замісній нирковій терапії. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2013. Вип. 22, кн. 4. С. 376–385.

17. 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: формулювання завдань досліджень у розрізі перитонеального діалізу, обговорення остаточної версії рукопису).

18. Гудзь Н. І. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану. *Рецепт*. 2014. № 3 (95). С. 138–144.

19. Гудзь Н. И. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах. *Рецепт*. 2014. № 4 (96). С. 93–103.
20. Гудзь Н. И. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов. *Вестник фармации*. 2015. № 2 (68). С. 33–40.
21. Гудзь Н. И. Спектрофотометрический анализ в разработке перитонеальных диализных растворов. *Вестник фармации*. 2015. № 4 (70). С. 63–70.
22. Гудзь Н. І., Коритнюк Р.С. Динаміка поширення хронічної хвороби нирок в Україні та аналіз асортименту розчинів для лікування методом перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2015. Вип. 24, кн. 4. С. 255–263 (особистий внесок: формулювання мети, вивчення асортименту й особливостей розчинів для перитонеального діалізу, зареєстрованих в Україні, узагальнення результатів власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).
23. Гудзь Н. І. Розробка методик контролю для лабораторної технології глюкозовмісних перитонеальних діалізних розчинів. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 49–54.
24. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа. *Рецепт*. 2016. № 1. С. 14–25 (особистий внесок: формулювання завдань дослідження, узагальнення отриманих результатів власних технологічних експериментів, підготовка й оформлення статті до друку).
25. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Григор'єва О. В., Георгієвський Г. В., Шубертова З., Шімкова Я. Підходи до кількісного визначення 5-гідроксиметилфурфуролу в лікарських засобах та харчових продуктах. *Фармаком*. 2016. № 3. С. 41–45 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, опрацювання джерел літератури щодо кількісного визначення й нормування 5-гідроксиметилфурфуролу в лікарських засобах, узагальнення отриманих результатів, участь у підготовці статті до друку).
26. Гудзь Н. И., Коритнюк Р. С. Аспекты идентификации рисков в технологическом процессе глюкозосодержащих перитонеальных диализных растворов. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016. Т. 15, № 3. С. 101–109 (особистий внесок: формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).
27. Гудзь Н. І., Філіпська А. М. Елементи стандартизації та контролю якості лабораторних серій перитонеальних діалізних розчинів. *Scientific Journal: «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2017. № 1 (5). С. 4–12 (особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних аналітичних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).
28. Гудзь Н. І., Шматенко В. В., Коритнюк Р. С. Концепція вимог до виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полімерних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО*. Київ, 2017. Вип. 28. С. 424–438 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, опис концепції виробництва розчинів для перитонеального діалізу, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).

29. Гудзь Н. И. Взаимодействие пластифицированного поливинилхлорида с лекарственными средствами. *Вестник фармації*. 2017. № 2 (76). С. 14–22.
30. Гудзь Н. І., Кобилінська Л. І., Філіпська А. М., Дмитруха Н. М., Лагутіна О. С., Коритнюк Р. С. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком*. 2017. № 3. С. 54–63 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, планування експерименту, проведення кореляційного аналізу між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).
31. Гудзь Н. И., Филипская А. М., Лагутина О. С., Кoryтнюк Р. С., Вечорик П. П. Оценка цитотоксического действия растворов для перитонеального диализа в тесте с сульфородамином В. *Вестник фармації*. 2017. № 4 (78). С. 59–66 (особистий внесок: формулювання мети і завдань дослідження, проведення кореляційного аналізу між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).
32. Гудзь Н. І., Ділай Н. В., Коритнюк Р. С. Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу. *Фармаком*. 2017. № 4. С. 34–42 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, планування експерименту, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).
33. Hudz N., Kobylinska L., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biological and analytical studies of peritoneal dialysis solutions. *Ukr. Biochem. J.* 2018, Vol. 90, N 2. P. 34–44 (публікація в журналі, який цитується у базі Scopus; особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, проведення аналітичних досліджень і кореляційного аналізу між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).
34. Гудзь Н. І., Пиріг О. Б., Каплун І. В., Дроздова А. О., Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С. Обґрунтування схеми виробництва розчинів для перитонеального діалізу в однокамерних полівінілхлоридних контейнерах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 62–76 (особистий внесок: формулювання мети й завдань дослідження, опис схеми виробництва розчинів для перитонеального діалізу, узагальнення отриманих результатів власних експериментальних досліджень, підготовка й оформлення статті до друку).
35. Hudz N., Korytniuk R., Vyshnevskaya L., Wieczorek P. P. Complex technological and biological research of solutions for peritoneal dialysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10, Issue 4. P. 59–67 (публікація в журналі, який цитується в базі Scopus; особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних технологічних та аналітичних досліджень, кореляційного аналізу між життєздатністю клітин і фізико-хімічними параметрами розчинів, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).
36. Hudz N., Korzeniowska K., Wieczorek P. P. Chemical transformations of glucose in solutions for peritoneal dialysis after sterilization and during storage. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2018. Vol. 75, N 4. P. 875–883 (публікація в журналі,

який цитується у базі Scopus і Web of Science. Особистий внесок: формулювання мети, проведення технологічних і аналітичних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

37. Hudz N., Leontiev D., Wieczorek P. P. Approach of the State Pharmacopeia of Ukraine to analytical procedures validation on the example of chloride ions assay in peritoneal dialysis solutions. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2019. Vol. 76, N 4. P. 635–643 (публікація в журналі, який цитується в базі Scopus і Web of Science; особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень і кореляційного аналізу, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

38. Hudz N., Leontiev D., Wieczorek P. P. Spectral characteristics of 5-hydroxymethylfurfural as a related substance in medicinal products containing glucose. *Pharmacia*. 2019. Vol. 66, N 3. P. 121–125 (публікація в журналі, який цитується в базі Scopus; особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень і кореляційного аналізу, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

39. Hudz N., Filipiska A., Stepaniuk N., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Biocompatibility of PD solutions measured as *in vitro* cells viability. *Česka a slovenska farmacie*. 2019. N 4. P. 161–172 (публікація в журналі, який цитується у базі Scopus; особистий внесок: формулювання мети, проведення технологічних і аналітичних досліджень, кореляційного аналізу, складання плану для біологічних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка й оформлення статті до друку).

40. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Дроздова А. О. Деякі питання використання таропакувальних матеріалів для парентеральних розчинів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2019. Вип. 34. С. 237–250 (особистий внесок: формулювання мети й опрацювання джерел літератури, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, участь у підготовці статті до друку).

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації

Посібники

41. Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С., Войтенко Г. М., Шматенко О. П., Дроздова А. О., Гудзь Н. І., Власенко І. О., Руденко В. В., Коритнюк О. Я., Борисенко Т. А., Оліфірова Т. Ф., Притула Р. Л., Малецька З. В. Несумісні та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування: навч. посіб. Київ, 2012. 76 с. (Рекомендовано до видання МОН: лист №1/11-11344.1 від 14.12.2010; особистий внесок: самостійно написано підрозділ 1.2 «Історичні аспекти створення розчинів для перитонеального діалізу» зі схваленням остаточної версії рукопису науковим консультантом проф. Р. С. Коритнюк).

42. Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Сметаніна К. І. Належні практики у фармації : практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / за ред. Т. Г. Калинюка. Вінниця: Нова книга, 2013. 368 с. (Рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України як практикум для студентів фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації, протокол № 3 від 16.10.2012 засідання Комісії з медицини науково-

методичної ради з питань освіти МОНмолодьспорту України; особистий внесок: зокрема самостійно написано текст заняття 3 в розрізі розчинів для перитонеального діалізу).

43. Шматенко О. П., Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Гудзь Н. І., Дроздова А. О., Кобилінська Л. І. та ін. Макроелементи в лікарських засобах і розчинах для перитонеального діалізу: навч.-метод. посіб. / за заг. ред. О. П. Шматенка, Р. С. Коритнюк, Л. Л. Давтян. Київ: Видавництво Людмила, 2019. 184 с. (Рекомендовано до друку вченою радою Української військово-медичної академії Міністерства оборони України: протокол № 206 від 12.07.2019; особистий внесок: самостійно написано розділ III «Макроелементи в розчинах для перитонеального діалізу» за консультування доцентки Л. І. Кобилінської зі схваленням остаточної версії рукопису науковим консультантом проф. Р. С. Коритнюк).

Публікації в інших виданнях

44. Гудзь Н. І. Вплив рН на термодеструкцію глюкози в розчині з вмістом моногідрату глюкози 1,5 % для перитонеального діалізу. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 1. С. 111–113.

45. Борисенко Т. А., Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Оптимізація технологічного процесу виробництва гіперосмотичного розчину для перитонеального аналізу. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 3. С. 43–46 (особистий внесок: формулювання мети дослідження, опрацювання джерел літератури, узагальнення отриманих результатів власних досліджень і підготовка статті до друку).

46. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С. Вплив технологічних прийомів на підвищення біосумісності перитонеальних діалізних розчинів. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2008. № 1. С. 355–356.

47. Гудзь Н. І. Вплив рН на термодеструкцію глюкози в глюкозолактатних перитонеальних розчинах. *Фармацевтичний часопис*. 2008. № 1. С. 8–11.

48. Гудзь Н. І., Коритнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Лисюк О. Б. Діяльність клінічного провізора у виборі складу перитонеального діалізного розчину, методу та режиму перитонеального діалізу. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2009. № 1–2. С. 43–49.

49. Гудзь Н. И., Корытнюк Р. С., Калинюк Т. Г., Корецкая А. М. Состояние регистрации растворов для проведения диализной терапии в Украине. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции* : сб. науч. трудов. Волгоград, 2013. Вып. 68. С. 366–368.

50. Гудзь Н. И. Проблемы использования стеклянных контейнеров для стерильных растворов. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*: сб. науч. трудов. Волгоград, 2015. Вып. 70. С. 107–109.

Інформаційний лист

51. Коритнюк Р. С., Гудзь Н. І., Давтян Л. Л., Малецька З. В. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 219/1–2015 «Технологія глюкозних перитонеальних діалізних розчинів з вмістом іонів натрію, кальцію та магнію, лактат іонів 35 ммоль/л в умовах промислового виробництва». Київ: Укрмедпатентінформ, 2015. Випуск 23 з проблеми «Фармація». 6 с.

Тези наукових конференцій, конгресів, з'їздів

52. Hudz N., Ślęzak E., Dmytrukha N., Korytniuk R., Wieczorek P. P. Complex studies of solutions for peritoneal dialysis at the stage of the pharmaceutical development. *8th International Conference on pharmaceutical sciences and pharmacy practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of history of Lithuanian medicine and pharmacy* : book of abstracts, Kaunas, Lithuania, 15 December 2017. Kaunas, 2017. P. 32–35.
53. Hudz N., Lagutina O. Research and development of peritoneal dialysis solutions. *Bridges in Life Sciences* : book of abstracts of the RECOOP 13th Annual scientific conference. Zagreb, 12–15 April 2018. Zagreb, 2018. P. 60.
54. Hudz N. Foundations of the pharmaceutical development of sterile dosage forms. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation* : abstract book of the International conference, Kaunas, 3 May 2019. Kaunas, 2019. P. 24
55. Hudz N., Lagutina O. Learning points around biocompatibility of PD solutions measured as in vitro proliferation of HepG2 and Vero cells. *6th Ukrainian Congress for cell biology with international representation* : proceedings, Jaremche, 18–21 June 2019. Yaremche, 2019. P. 92.
56. Hudz N., Leontiev D., Wieczorek P. P. Validation of assay of glucose and chlorides in peritoneal dialysis solutions according to the State Pharmacopoeia of Ukraine approach. *Science and Practice 2019* : book of abstracts of the 10th International Pharmaceutical Conference, Kaunas, Lithuania, 15 November 2019. Kaunas, 2019. P. 70.

Крім наведених вище праць, наукові результати дисертаційних досліджень викладено ще в 31 тезі.

АНОТАЦІЯ

Гудзь Н. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології і дослідження глюкозолактатних розчинів для перитонеального діалізу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертаційну роботу присвячено методологічному, теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу й технології перитонеальних діалітичних розчинів (ПДР). На підставі проведених досліджень вивчено вплив фармацевтичних чинників на деградацію глюкози й закономірності стабілізації глюкозовмісних ПДР, розроблено й обґрунтовано показники якості ПДР і критерії їхньої прийнятності. Виявлено, що оптимальні межі рН до стерилізації повинні бути в діапазоні від 5,60 до 6,00, щоб при оптимальному режимі стерилізації забезпечити рН простерилізованих глюкозолактатних розчинів у межах від 5,40 до 5,70. Запропоновано технологічну схему виробництва ПДР. Описано головні потенційні ризики в технологічному процесі ПДР, пов'язані з показником рН і температурним чинником.

Фрагменти дисертаційних досліджень увійшли до трьох навчальних посібників, впроваджені на кафедрах фармацевтичного профілю закладів вищої

освіти України, кафедри екологічної та аналітичної хімії Опольського університету (Польща), а також на фармацевтичних підприємствах України.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, перитонеальний діаліз, перитонеальні глюкозолактатні діалізні розчини, фармацевтична технологія, електролітний склад, 5-гідроксиметилфурфурол, валідація аналітичних методик.

АННОТАЦИЯ

Гудзь Н. И. Теоретическое и экспериментальное обоснование состава, технологии и исследования глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа. Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальная медицинская академия последипломного образования, МЗ Украины, Киев, 2020.

Диссертационная работа посвящена методологическому, теоретическому и экспериментальному обоснованию состава и технологии перитонеальных диализных растворов (ПДР). На основании проведенных исследований изучено влияние фармацевтических факторов на деградацию глюкозы и закономерности стабилизации глюкозосодержащих ПДР, а также разработаны и обоснованы показатели качества ПДР и критерии их приемлемости. Установлено, что оптимальные границы рН растворов до стерилизации должны находиться в диапазоне от 5,60 до 6,00, чтобы при оптимальном режиме стерилизации обеспечить рН простерилизованных глюкозолактатных растворов в пределах от 5,40 до 5,70. Предложена технологическая схема производства ПДР. Описаны главные потенциальные риски в технологическом процессе ПДР, связанные с показателем рН и температурным фактором.

Фрагменты диссертационных исследований вошли в три учебных пособия, внедрены на кафедрах фармацевтического профиля высших учебных заведений Украины, кафедре экологической и аналитической химии Опольского университета (Польща), а также на фармацевтических предприятиях Украины.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, перитонеальный диализ, перитонеальные глюкозолактатные диализные растворы, фармацевтическая технология, электролитный состав, 5-оксиметилфурфурол, валідація аналітичних методик.

ANNOTATION

Hudz N. I. Theoretical and experimental justification of the composition, technology and research of the peritoneal dialysis solutions containing glucose and sodium lactate. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

A thesis for a scientific degree of Doctor of pharmaceutical sciences on a specialty 15.00.01 – technology of medicinal products, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy. L. P. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The thesis is dedicated to the methodological, theoretical and experimental justification and development of the composition and technology of peritoneal dialysis solutions (PDSs).

This thesis describes the course of the composition development from the initial idea to final composition of the PDSs. The following experimental results on the characteristics of the PDSs composition and technology were obtained and generalized: the influence of hydrochloric acid on the solutions pH level before and after sterilization, content of chlorides and glucose degradation products (GDP) which absorb ultraviolet light; the impact of the sterilization modes on the pH level of solutions and GDP content. The understanding of the production of the PDSs containing glucose and sodium lactate is presented.

The indexes of quality and criteria of their acceptability were developed and justified. Principles of process-analytical technology were used to determine the influence of the pH level before sterilization and sterilization modes on GDP content and pH of the solutions after sterilization (with sodium lactate and sodium hydrocarbonate as buffer bases). The influence of pharmaceutical factors on glucose degradation in the PDS was studied. The regularities of glucose degradation and stabilization of the glucose-containing PDSs were established. The critical quality indexes of PDSs which affect their safety were identified. The composition of the developed PDSs was theoretically and experimentally justified. The connection of the stabilizer's nature, amount and concentration with a pH level of PDSs before sterilization, and the glucose and sodium lactate concentrations was revealed. It was established that the optimal pH range of the solutions containing glucose and 35 and 40 mmol/L of lactate ions before sterilization should be in the range of 5.60 to 6.00 in order to ensure a pH of the sterilized solutions in the range of 5.40 to 5.70 in combination with an optimal sterilization regime. The interconnected variables of the composition and technology, which influence quality and safety of PDSs and are important for ensuring their quality and safety, were established at the experimental-technological stage of the study as follows: a pH level before and after sterilization, concentration of glucose and sodium lactate, absorbance of a solution at the wavelengths of 228–230 nm and maximum absorption, and sterilization mode.

The proposed scheme for the GDP conversion in PDSs shows that glucose degradation processes occur during thermal sterilization and storage. This should be taken into account when characterizing PDSs quality after sterilization, during storage and for the development of risks management in the production and pharmacovigilance. An alternative analytical procedure of the calcium ions identification with using ammonium oxalate was proposed. The spectrum structure and spectral characteristics of 5-HMF were studied, the values of the molar absorption coefficients at the absorption maxima were determined as $3007 \text{ mol}^{-1} \times \text{L} \times \text{cm}^{-1}$ and $16070 \text{ mol}^{-1} \times \text{L} \times \text{cm}^{-1}$ for the wavelengths of 229 nm and 284 nm, respectively, the dependence of the absorbance on the 5-HMF concentration was revealed and the validation characteristics of the analytical procedure of the 5-HMF quantification by spectrophotometric method were established. The alternative analytical procedures were developed for the quantitative determination of chloride ions by the argentometric method with the end titration point fixation by means of an indicator and potentiometrically, the glucose assay by the iodometric method, sodium lactate by the method of high-performance liquid chromatography, calcium ions by the atomic absorption method. The analytical procedures of quantitative determination of chlorides, glucose and sodium lactate, respectively, by direct argentometric method with a visual fixation of the end titration point, by iodometric method and high-performance liquid chromatography were validated.

The technological scheme of the PDS manufacture is proposed. The preparation of the PDSs should be carried out in a room of class C, filling containers with a solution should be carried out in the area of class A with the surrounding space of class C. The main potential risks in the PDSs production which are associated with the stages solution preparation, sterilizing filtration, filling containers and their sealing, thermal sterilization and storage were presented.

The viability studies of *Vero* and *HepG2* cells were performed in the presence of the tested PDSs using 3-(4,5-dimethylthiazol-3-yl)-3,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT), neutral red and sulforhodamine B. These studies confirmed our hypothesis about a negative effect of the factors combination on the cell viability: low solutions pH (5.11–5.77), GDP, a high glucose and sodium lactate content, and an increased PDSs osmolarity.

The research fragments were included in three textbooks, introduced into the educational process and research work of the departments of pharmaceutical profile of higher educational institutions of Ukraine and the Department of Ecological and Analytical Chemistry of University of Opole (Poland), as well as practical activities of pharmaceutical companies. The proposed methodological approach to the PDSs pharmaceutical development will partially solve the problem of the treatment of patients suffering from CKD stage V in the countries with insufficient funding of the health care system by organizing own manufacture of PDSs. The practical significance of the obtained results is confirmed by the information sheet and marketing authorization. The part of the scientific research was tried on the experimental-industrial and industrial batches of PDSs containing glucose and sodium lactate in plastic containers. These solutions were authorised in Ukraine in the established order under the name Diavitek ("Yuri-Farm" Enterprise, marketing authorisation UA11876/01/01 of 25.11.2011). The technological and analytical documentation drafts for the developed PDSs were elaborated, tried and approved under the industrial conditions of "Pharmatrade" Enterprise (Drohobych) as well.

Key words: chronic kidney disease, peritoneal dialysis, peritoneal dialysis solutions with glucose and sodium lactate, pharmaceutical technology, electrolyte composition, 5-hydroxymethylfurfural, analytical procedures validation.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

3,4-ДГЕ	– 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен
5-ГМФ	– 5-гідроксиметилфурфурол
ААС	– атомно-абсорбційна спектрометрія
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
ГД	– гемодіаліз
ГЛЗ	– готовий лікарський засіб
ДФУ	– Державна фармакопея України
НЗТ	– ниркова замісна терапія
ЛЗ	– лікарський засіб
МКЯ	– методики контролю якості
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
МТТ	– 3-(4,5-диметилтіазол-3-іл)-3,5-дифенілтетразоліуму бромід
НТД	– нормативно-технічна документація
НЧ	– нейтральний червоний
ПД	– перитонеальний діаліз
ПДГ	– продукти деградації глюкози
ПДР	– перитонеальні діалізні розчини
СРБ	– сульфородамін Б
ХХН	– хронічна хвороба нирок
УФ	– ультрафільтрація
SD	– стандартне відхилення
RSD	– відносне стандартне відхилення

Підписано до друку 24.11.20
Формат 60x84/16. Папір офсетний.
Друк на різнографі. Зам. №24/11-1
Ум. друк. арк. 1,8
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.